

# INFLAMMATION, OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2

## RÔLE DE L'INFLAMMASOME NLRP3 ET DU MICROBIOTE INTESTINAL

ESSER N (1, 2), PAQUOT N (1, 2)

**RÉSUMÉ :** Le diabète de type 2 est caractérisé par une hyperglycémie chronique survenant dans un contexte de résistance à l'insuline et de déficit de sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas. Un état inflammatoire chronique à bas bruit est observé dans l'obésité et est associé au développement d'anomalies métaboliques. Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette inflammation ne sont pas encore bien compris. La production d'interleukine-1 $\beta$  par les macrophages infiltrant les tissus cibles de l'insuline et les îlots pancréatiques joue un rôle important dans la pathogénie du diabète de type 2. Cette cytokine pro-inflammatoire est produite via l'activation de l'inflammasome NLRP3 en réponse à divers signaux de danger s'accumulant avec l'obésité, dont les acides gras saturés. La composition du microbiote intestinal diffère chez les sujets obèses par rapport aux individus minces, notamment en réponse à une alimentation riche en graisses saturées. Ces modifications pourraient entraîner le déclenchement d'un état inflammatoire chronique et favoriser l'émergence d'un diabète de type 2. Le microbiote pourrait, dès lors, constituer une cible thérapeutique dans la prévention et la prise en charge des anomalies métaboliques associées à l'obésité.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 - Obésité - Inflammation - Macrophages - NLRP3 - Microbiote*

INFLAMMATION, OBESITY AND TYPE 2 DIABETES.

ROLE OF THE NLRP3 INFLAMMASOME AND GUT MICROBIOTA

**SUMMARY :** Type 2 diabetes is characterized by chronic hyperglycaemia in a context of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. A chronic low-grade inflammation is observed in obesity and has been associated with the development of metabolic disorders. The molecular mechanisms underlying this inflammation are not fully understood. Production of interleukin-1 $\beta$  by macrophages infiltrating insulin-sensitive tissues and pancreatic islets plays a major role in the pathogenesis of type 2 diabetes. This pro-inflammatory cytokine is produced through the activation of the NLRP3 inflammasome in response to danger signals that accumulate during obesity, including saturated fatty acids. The composition of the intestinal microbiota differs in obese subjects compared with lean individuals, particularly in response to high saturated fat diet. These modifications could trigger a chronic low-grade inflammation and promote the emergence of type 2 diabetes. The microbiota could therefore constitute a therapeutic target in the prevention and management of metabolic abnormalities associated with obesity.

**KEYWORDS :** *Type 2 diabetes - Obesity - Inflammation - Macrophages - NLRP3 - Microbiota*

### INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) représente une des maladies chroniques les plus fréquentes : environ 8 % de la population adulte en Belgique en sont atteints. Compte tenu de l'importante prévalence des complications liées au DT2 (maladies cardiovasculaires et rénales, amputation des membres inférieurs, cécité), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fait de la prévention du DT2 une cible prioritaire (1). La physiopathologie du DT2 est complexe (2) et demeure, en partie, inconnue. On admet que le DT2 résulte d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline par la cellule  $\beta$ , sur un terrain de résistance à l'insuline, la grande majorité de ces sujets présentant un excès de poids, voire une obésité.

Récemment, le rôle de l'inflammation a été bien démontré comme étant un élément déterminant dans la pathogénie du DT2, à l'instar d'autres maladies chroniques (pathologies du tube digestif, rhumatismales ou oncologiques). Dans le cas présent, l'inflammation pourrait représenter le lien entre l'obésité, le syndrome métabolique et le DT2 (3).

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent et déclenchent cet état inflammatoire chronique de bas grade ne sont pas encore entièrement compris. L'activation de l'inflammasome NLRP3 (pour «NLR family Pyrin domain-containing-3») et la production d'interleukine (IL)-1 $\beta$  qui en résulte semblent jouer un rôle central dans la pathogénie du DT2 (4-9). Par ailleurs, les dernières années ont également établi, en physiologie et en pathologie humaine, l'importance du microbiote intestinal, qui représente l'ensemble des microorganismes qui colonisent le tube digestif (10-12).

L'implication du microbiote s'explique par divers mécanismes tels que la fermentation des fibres alimentaires et la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC), la modulation

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Laboratoire d'Immunométabolisme et Nutrition, GIGA-I3, ULiège, Belgique.

de la réponse immune et inflammatoire, la biosynthèse de vitamines, hormones stéroïdes et neurotransmetteurs, le métabolisme des acides aminés branchés, des acides biliaires ou des médicaments (13, 14). La composition du microbiote intestinal est hautement variable entre les individus et continuellement modifiée par des facteurs endogènes et exogènes (15).

Le génome de l'hôte joue un rôle central dans la détermination de sa composition, mais de nombreux facteurs géographiques et environnementaux tels que l'alimentation, les maladies, le style de vie, l'hygiène et les médicaments peuvent contribuer aux variations observées au sein des différentes populations (16). Différentes données indiquent que les modifications diététiques peuvent expliquer 57 % des variations observées du microbiote intestinal, en comparaison aux différentes prédispositions génétiques de l'hôte qui contribuent pour seulement 12 % à cette variabilité (17).

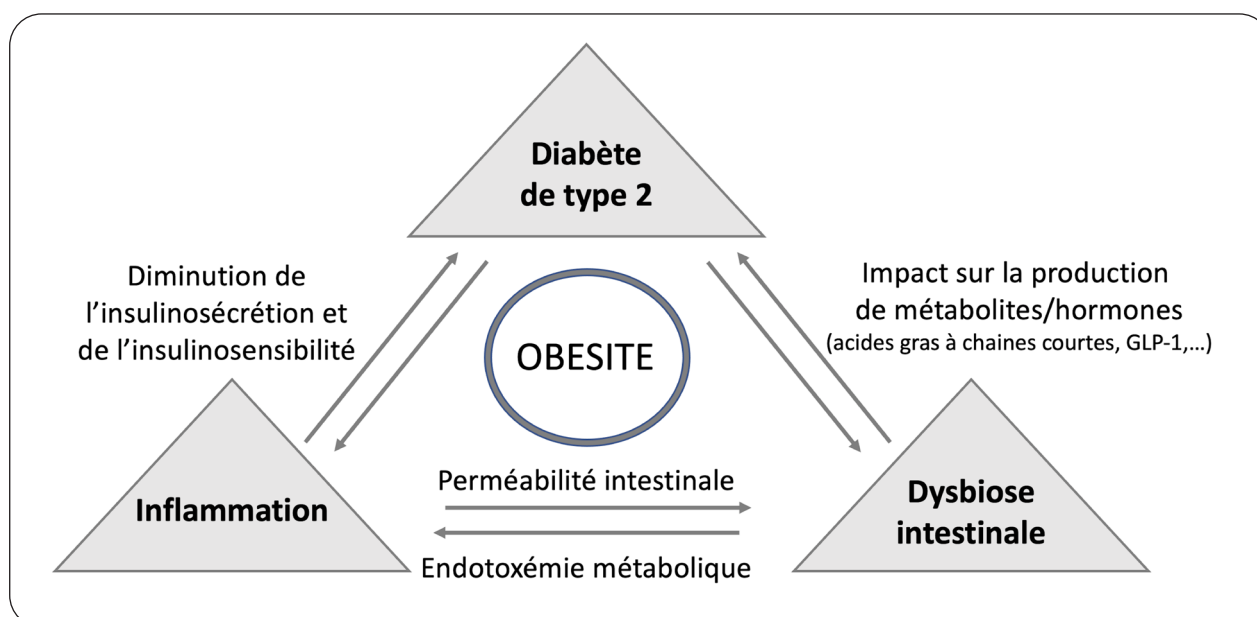
Il existe, à présent, un nombre considérable de données qui suggèrent qu'une perturbation du microbiote intestinal favorise l'émergence de pathologies inflammatoires, telles que le DT2.

Dans ce travail, nous passerons en revue les connaissances actuelles concernant le rôle de l'inflammation associée à l'obésité et, en particulier, de l'inflammasome NLRP3 et du microbiote intestinal dans la pathogénie du DT2 (Figure 1).

## RÔLE DE L'INFLAMMATION ASSOCIÉE À L'OBÉSITÉ DANS LA PATHOGENIE DU DT2

Il est bien établi qu'un état inflammatoire chronique à bas bruit et une activation du système immunitaire sont associés à l'obésité et jouent un rôle dans la pathogénie du DT2 (3). Certains marqueurs plasmatiques de l'inflammation, tels que le taux de leucocytes circulants, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, les facteurs de coagulation, ainsi que les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, sont augmentés avec l'obésité et corrélés aux anomalies métaboliques. De plus, ils sont associés à un risque accru de développer un DT2 et ses complications macrovasculaires (18). Dans l'obésité et le DT2, un processus inflammatoire chronique est également observé dans les tissus cibles de l'insuline (tissu adipeux, foie, muscles striés) et dans les îlots pancréatiques. Cette inflammation tissulaire chronique est caractérisée par le recrutement, l'accumulation et l'activation de macrophages pro-inflammatoires ainsi que d'autres cellules immunitaires au sein de ces tissus (3, 6, 19). Ces cellules produisent des cytokines pro-inflammatoires qui interfèrent, de façon autocrine et paracrine, avec la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques (20) et peuvent induire un dysfonctionnement et une apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques (19), menant au développement d'un DT2. Des

**Figure 1.** Lien entre inflammation, microbiote intestinal et diabète de type 2



études cliniques ont confirmé l'effet bénéfique de certains médicaments à visée anti-inflammatoire, dont le salicylate de sodium, les anti-TNF-alpha et les antagonistes de l'IL-1 $\beta$  sur le contrôle glycémique des patients avec un DT2, ou à risque d'en développer un (21, 22).

## INFLAMMASOME NLRP3 ET DT2

La cytokine IL-1 $\beta$ , en particulier, semble jouer un rôle central dans la pathogénie du DT2. En effet, la production d'IL-1 $\beta$  par les macrophages peut entraîner l'expression d'autres cytokines pro-inflammatoires et, dès lors, contribuer au développement d'une résistance à l'insuline (20, 23). Au niveau des îlots pancréatiques, l'IL-1 $\beta$  participe à la détérioration de la fonction des cellules  $\beta$  observée dans le DT2 (7, 9, 19). La production de l'IL-1 $\beta$  est régulée via l'activation de l'inflammasome NLRP3, un complexe multiprotéique cytoplasmique impliqué dans les réponses immunitaires innées de l'organisme mais également dans la pathogénie de nombreuses autres maladies inflammatoires chroniques souvent associées au DT2, telles que la goutte, l'athérosclérose et la stéatohépatite non alcoolique (4, 24, 25). Au niveau intracellulaire, l'inflammasome NLRP3 active la caspase-1 qui, elle-même, clive le précurseur inactif de l'IL-1 $\beta$  en forme active et mature.

L'activation de l'inflammasome NLRP3 au sein des macrophages du tissu adipeux semble jouer un rôle important dans le développement de la résistance à l'insuline associée à l'obésité. En effet, l'expression des composants de l'inflammasome NLRP3 et la production d'IL-1 $\beta$  sont augmentées dans le tissu adipeux des individus obèses et, en particulier, dans les macrophages infiltrant leur tissu adipeux viscéral, et elles sont corrélées à la résistance à l'insuline, aux différents composants du syndrome métabolique et à l'équilibre glycémique dans le DT2 (5, 6). Une perte pondérale, obtenue par des mesures hygiéno-diététiques associant restriction calorique et activité physique, chez des individus obèses avec un DT2, a été associée à une réduction de l'expression de NLRP3 dans le tissu adipeux et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (5).

Il a également été mis en évidence que les monocytes circulants des individus obèses avec un DT2 présentent une expression et une activation accrue de l'inflammasome NLRP3 en comparaison avec des monocytes circulants d'individus sains (8). De plus, un traitement par metformine pendant 2 mois a été associé à une réduction significative de la production d'IL-1 $\beta$  par ces monocytes circulants de

patients avec DT2 (8). Récemment, une étude a mis en évidence qu'un traitement par inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), une autre classe médicamenteuse d'antidiabétiques oraux, chez les patients avec un DT2 à haut risque cardiovasculaire, atténuait l'activation de l'inflammasome NLRP3 et la sécrétion d'IL-1 $\beta$  par les macrophages dérivés de monocytes circulants. Cet effet était expliqué, en partie, via une augmentation des taux sériques de  $\beta$ -hydroxybutyrate et par une diminution de l'insulinémie, de la glycémie et de la concentration sérique d'acide urique (26).

## ACTIVATEURS DE L'INFLAMMASOME NLRP3 DANS L'OBÉSITÉ ET LE DT2

Bien que les mécanismes pouvant initier cet état inflammatoire systémique et tissulaire ne sont pas encore entièrement élucidés, il est bien établi que l'inflammasome NLRP3 peut être activé par des signaux métaboliques de danger qui s'accumulent au cours de l'obésité, tels que le glucose, les acides gras libres et céramides, des produits terminaux de la glycation, l'acide urique et les cristaux de cholestérol (5, 24-30). Au sein des îlots de Langerhans, le polypeptide amyloïde des îlots (IAPP, principal constituant des dépôts pancréatiques d'amyloïde) a également été identifié comme activateur de l'inflammasome NLRP3 (7). Par ailleurs, l'IL-1 $\beta$  stimule également la formation de dépôt d'amyloïde par IAPP (31), ce qui suggère que l'IL-1 $\beta$  et l'IAPP participent à un système de boucle d'amplification de l'inflammation au sein des îlots de Langerhans et de la perte de fonction des cellules  $\beta$  dans la pathogénie du DT2.

Nous avons montré que les acides gras saturés (AGS) ont des effets pro-inflammatoires et peuvent activer l'inflammasome NLRP3 (27, 28). L'incorporation de ces AGS dans les phospholipides membranaires est une étape importante pour l'activation de l'inflammasome NLRP3 (28). À l'inverse, les acides gras insaturés (AGI) n'activent pas l'inflammasome NLRP3 et sont même capables de prévenir son activation par les AGS ou d'autres activateurs connus de l'inflammasome NLRP3 (27, 28). Les AGI semblent protéger les cellules vis-à-vis des effets délétères des AGS en induisant leur incorporation dans des triglycérides au sein de gouttelettes lipidiques (28). Les différences d'activation de l'inflammasome NLRP3 entre individus avec ou sans anomalies métaboliques pourraient, dès lors, résulter d'un métabolisme différent des AGS et/ou AGI. Ceci est corroboré par une récente étude de lipidomique centrée sur la relation entre l'abondance de certains AGS et AGI dans

les phospholipides membranaires des cellules mononucléées périphériques sanguines et la présence d'anomalies métaboliques chez des individus obèses ou non (32).

### **RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE MÉTABOLISME DE L'HÔTE ET L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE. IMPORTANCE DES ACIDES GRAS À CHAÎNES COURTES**

Le matériel génétique des microorganismes intestinaux, défini collectivement comme le microbiome intestinal, dépasse en magnitude celui du génome humain de cent fois. Un grand nombre d'espèces bactériennes ne peuvent être cultivées, mais les techniques récentes de métagénomique ont permis de séquencer le génome entier d'une communauté à partir de prélèvements fécaux. Un adulte humain est colonisé par environ 100 milliards de microorganismes, la plupart se situant dans le tractus gastro-intestinal, en particulier dans le côlon. L'hôte et son microbiote développent des relations symbiotiques au travers de processus évolutifs interactifs qui bénéficient aux deux. De nombreux mécanismes lient l'activité microbienne et le métabolisme systémique (33). Les glucides constituent la source principale d'énergie pour l'hôte et les microorganismes. L'espèce humaine ne possède pas les enzymes nécessaires pour la digestion de certains glucides, tels que la cellulose, l'amidon résistant ou l'inuline. En revanche, le microbiote contient les enzymes impliquées dans la fermentation glucidique. La fermentation microbienne fournit l'énergie pour la croissance microbienne et produit des mono-osides et des acides gras à chaînes courtes (AGCC), l'acétate, le propionate, et le butyrate.

Les rôles des AGCC pour l'hôte sont multiples. Tout d'abord, les AGCC représentent une importante source d'énergie, contribuant à environ 10 % des besoins énergétiques quotidiens. De plus, ils ont des effets favorables sur le tractus gastro-intestinal : effets anti-inflammatoires, angiogéniques, vasodilatateurs, pro-kinétiques ou encore immunomodulateurs. Le butyrate est principalement utilisé par les entérocytes comme source d'énergie. Par ailleurs, ils régulent la prolifération et la différenciation cellulaire, induisent l'apoptose au sein des cellules coliques cancéreuses, activent la gluconéogenèse intestinale, procurent une protection contre le stress oxydatif et maintiennent la perméabilité de la barrière intestinale (34). L'acétate est le plus abondant des AGCC et est utilisé par le foie comme sub-

strat de la lipogenèse et de la gluconéogenèse, mais il influence aussi l'appétit de l'hôte, via la modulation de l'expression de neuropeptides hypothalamiques au travers de l'activation du cycle de Krebs (35). Le propionate agit sur différents aspects de l'homéostasie glucidique, inhibe la synthèse hépatique du cholestérol, exerce des effets anti-inflammatoires et réduit l'appétit de l'hôte, notamment en stimulant la libération des peptides intestinaux de la satiété, tels que le PYY et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (35). Les AGCC amélioreraient également la sensibilité à l'insuline et réduiraient l'adiposité et le poids corporel, avec la réserve que ces données proviennent, pour la plupart, de modèles animaux (33). À l'inverse, certaines bactéries du microbiote favorisent l'obésité, mais les mécanismes demeurent mal compris.

### **MICROBIOTE INTESTINAL ET INFLAMMATION**

Le microbiome des sujets obèses diffère de celui des sujets de poids normal et se caractérise par une plus faible prévalence de certaines souches bactériennes *Bacteroidetes* et une haute prévalence des souches *Firmicutes*. Ces modifications dans le rapport *Bacteroidetes/Firmicutes* représentent un facteur environnemental qui fournit le matériel génétique pour accroître la capacité d'extraire de l'énergie à partir des aliments (36). Ce surplus d'énergie favorise la lipogenèse et augmente le nombre et la taille de gouttelettes lipidiques au sein des tissus extra-intestinaux. La plupart des patients qui présentent un syndrome métabolique ont une accumulation excessive de lipides, y compris dans le plasma, avec la dyslipidémie athérogène, ce qui suggère que les perturbations du métabolisme des lipides constituent un facteur étiologique important de ce syndrome.

Les changements transitoires du microbiome peuvent altérer l'axe de communication entre celui-ci et l'hôte au niveau immunitaire, pouvant favoriser des réponses auto-immunitaires. De plus, la modification du microbiome est aussi associée au déclenchement d'une inflammation chronique de bas grade, facteur causal important dans l'obésité et les anomalies métaboliques associées. Cani et coll. (37) ont démontré que l'endotoxémie métabolique, causée par une infiltration de lipopolysaccharide (LPS) extra-intestinal induit une inflammation, du stress oxydant, de l'obésité et du diabète. Les bactéries Gram négatives sécrètent du LPS et d'autres endotoxines dans le tractus gastro-intestinal, endotoxines qui traversent la barrière



intestinale, stimulant ensuite l'immunité innée. En résumé, la dysbiose microbienne, induite par une alimentation riche en graisses saturées, provoque une augmentation de la perméabilité intestinale, une infiltration du LPS, une infiltration tissulaire des macrophages et une inflammation du tissu adipeux.

## DYSBIOSE MICROBIENNE ET DT2

Le DT2 représente 90 % de tous les cas de diabète, son incidence augmente de manière importante et la maladie apparaît de plus en plus précocement au cours de ces dernières décennies. L'étiologie et la pathogénie de l'affection constituent un assemblage complexe d'éléments génétiques et épigénétiques influencés par un cadre sociétal complexe et des facteurs d'environnement (38, 39). Parmi ceux-ci, l'évaluation et la caractérisation du microbiote intestinal ont concentré d'importantes recherches au cours de la période récente. De manière synthétique, dans la pathogénie du DT2, il existe un lien entre la dysbiose microbienne, la perméabilité intestinale, l'auto-immunité, l'inflammation chronique du tissu adipeux, l'obésité et la résistance à l'insuline (33).

La dysbiose microbienne associée au DT2 est caractérisée par une faible richesse et diversité en espèces. La correction de cette dysbiose microbienne, par des suppléments en probiotiques, augmente l'abondance en bifidobactéries qui est significativement et positivement corrélée avec une amélioration de la tolérance au glucose et de l'inflammation chez les souris traitées (40). Les AGCC produits au cours de la fermentation microbienne, en particulier le butyrate, améliorent l'intégrité de la paroi digestive et préviennent l'endotoxémie métabolique, l'inflammation et les désordres associés. La metformine améliore la diversité microbienne de l'intestin et l'expression de gènes encodant pour des métalloprotéines, ce qui contribuerait à ces effets métaboliques favorables (41). Le microbiote intestinal représente, dès lors, un important facteur modifiable à considérer avec le développement de la médecine de précision, afin de prévenir et/ou de retarder l'apparition du DT2 (42).

À l'heure actuelle, il y a peu d'études qui caractérisent le microbiome et la métagénomique du diabète. Les données publiées sont parfois contradictoires dans les affiliations taxonomiques du microbiome associé au diabète. De plus, la plupart des études ont exploré uniquement les caractéristiques phylogéniques du microbiome des sujets diabétiques, sans accorder beaucoup d'attention aux aspects

fonctionnels de celui-ci. Alors que de nombreux travaux ont démontré dans le diabète des changements dans les rapports des différents phyla du tube digestif, la question demeure de savoir quels en sont les effets fonctionnels réels et s'ils sont cliniquement significatifs (33). L'utilisation conjointe des technologies de nouvelles générations telles que la métabolomique et la métagénomique pour cibler les combinaisons microbiennes de fonctions similaires, devrait permettre une meilleure compréhension de la relation entre le microbiote intestinal et les maladies métaboliques. Les études interventionnelles, par transfert de microbiote, en sont à leurs balbutiements dans le domaine du métabolisme et devraient permettre de mieux cerner cette relation, pour ensuite concevoir des études cliniques prospectives afin de développer des traitements personnalisés.

## CONCLUSION

Le caractère épidémique de l'obésité et du DT2 engendre une importante morbidité et des coûts considérables. Ces pathologies sont complexes et le rôle d'un état inflammatoire chronique dans la pathogénie du DT2 semble bien établi. Des thérapies à visée anti-inflammatoire et, en particulier, ciblant NLRP3 et IL-1 $\beta$ , pourraient, dès lors, avoir leur place dans le traitement du DT2, en raison de leurs effets bénéfiques sur le contrôle glycémique et sur la prévention des complications cardiovasculaires. De plus, les données récentes ont démontré l'influence du microbiote intestinal dans toute une série de processus pathogéniques liés à l'obésité et au DT2. Le microbiome intestinal pourrait, dès lors, également constituer une cible thérapeutique privilégiée dans le cadre du développement d'une médecine de précision.

## BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes (WHO, 2016). <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>. Accessed 01 March 2021.
2. Féry F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;**60**:361-8.
3. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**105**:141-50.
4. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med* 2015;**21**:677-87.
5. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011;**17**:179-88.

6. Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;**56**:2487-97.
7. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes. *Nat Immunol* 2010;**11**:897-904.
8. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;**62**:194-204.
9. Westwell-Roper C, Nackiewicz D, Dan M, Ehse JA. Toll-like receptors and NLRP3 as central regulators of pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes. *Immunol Cell Biol* 2014;**92**:314-23.
10. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;**148**:1258-70.
11. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;**474**:327-36.
12. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;**375**:2369-79.
13. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006;**40**:235-43.
14. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;**307**:1915-20.
15. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev* 2018;**39**:133-53.
16. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;**352**:560-4.
17. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012;**4**:1095-119.
18. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases. *Acta Clin Belg* 2015;**70**:193-9.
19. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and  $\beta$ -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol* 2020;**16**:81-90.
20. Tanti JF, Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Curr Opin Pharmacol* 2009;**9**:753-62.
21. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;**24**:283-307.
22. Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Diabète de type 2 et médicaments anti-inflammatoires : nouvelles perspectives thérapeutiques ? *Rev Med Suisse* 2011;**7**:1614-8, 20.
23. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology* 2007;**148**:241-51.
24. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;**464**:1357-61.
25. Wen H, Ting JP, O'Neill LA. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases - did Warburg miss inflammation? *Nat Immunol* 2012;**13**:352-7.
26. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun* 2020;**11**:2127.
27. L'Homme L, Esser N, Riva L, et al. Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages. *J Lipid Res* 2013;**54**:2998-3008.
28. Gianfrancesco MA, Dehairs J, L'Homme L, et al. Saturated fatty acids induce NLRP3 activation in human macrophages through K(+) efflux resulting from phospholipid saturation and Na, K-ATPase disruption. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019;**1864**:1017-30.
29. Legrand-Poels S, Esser N, L'Homme L, et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol* 2014;**92**:131-41.
30. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* 2010;**11**:136-40.
31. Templin AT, Mellati M, Meier DT, et al. Low concentration IL-1 $\beta$  promotes islet amyloid formation by increasing hIAPP release from humanised mouse islets in vitro. *Diabetologia* 2020;**63**:2385-95.
32. Wilkin C, Colonval M, Dehairs J, et al. New insights on the PBMCs phospholipidome in obesity demonstrate modulations associated with insulin resistance and glycemic status. *Nutrients* 2021;**13**:3461.
33. Sohail MU, Althani A, Anwar H, et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017;**2017**:9631435.
34. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Intestinal microbiota and their metabolic contribution to type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Metab Disord* 2021;**20**:1855-70.
35. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol* 2015;**11**:577-91.
36. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;**444**:1027-31.
37. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;**56**:1761-72.
38. Paquot N, De Flines J, Rorive M. L'obésité : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Rev Med Liege* 2012;**67**:332-6.
39. Scheen AJ, Paquot N. Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liege* 2012;**67**:326-31.
40. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;**57**:1470-81.
41. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 2017;**23**:850-8.
42. Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, et al. The gut microbiota in prediabetes and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Cell Metab* 2020;**32**:379-90.e3.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au  
Pr Paquot N, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies  
métaboliques, CHU Liège, Belgique.  
Email : [Nicolas.Paquot@uliege.be](mailto:Nicolas.Paquot@uliege.be)