

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
ΔΠΜΣ «Περιβάλλον και Αγροδιατροφή»
Διπλωματική εργασία



**«Διερεύνηση των παραγόντων που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση του
εντερικού μικροβιώματος με το μεταβολισμό και συμβάλλουν στην
εξέλιξη της παχυσαρκίας»**



Ιωάννινα
Δεκέμβριος , 2023

Δραγατσούλη Ηρώ -Σταματία
Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

Επιβλέπων : Θεολόγος Μιχαηλίδης
Μέλη Τριμελούς Επιτροπής : Τζώρα Αθηνά, Ναθαναηλίδης Κοσμάς

University of Ioannina,
MSc Environment and Agro-Nutrition



“Investigation of factors controlling the interplay between the gut microbiome and metabolism and contributing to the development of obesity”



Ioannina,
December, 2023

Dragatsouli Iro-Stamatia
Nutritionist

Supervisor: Michaelidis Theologos
Members of committee: Tzora Athina, Nathanailides Cosmas

Αφιέρωση -Ευχαριστίες

Η διπλωματική εργασία μου είναι αφιερωμένη στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στο σύζυγο μου , που είναι δίπλα μου σε κάθε μου εγχείρημα.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα μου για την πολύτιμη καθοδήγηση και εποπτεία του οποιαδήποτε ώρα, καθώς και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου που δέχθηκαν τόσο ένθερμα να με βοηθήσουν.

Πρόλογος

Η παρούσα βιβλιογραφική διπλωματική εργασία πραγματεύεται το ρόλο του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος στην δημιουργία και την εξέλιξη της παχυσαρκίας.

Αφού εξεταστούν αναλυτικά οι δύο βασικές συνιστώσες, μικροβίωμα και παχυσαρκία, έπειτα γίνεται η μεταξύ τους σύνδεση και αναφέρονται οι μηχανισμοί που το μικροβίωμα μπορεί να “ελέγξει” το ανθρώπινο βάρος.

Η διερεύνηση του θέματος αυτού πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της αφηγηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Χρησιμοποιήθηκαν εστιασμένες μελέτες και έρευνες καθώς και κλινικές δοκιμές και επιλέχθηκαν οι βιβλιογραφίες κυρίως της τελευταίας δεκαετίας.

Τα ευρήματα ανέδειξαν τον πολύτιμο ρόλο του μικροβιώματος στον οργανισμό και την συνεισφορά του στη διατήρηση ενός υγιούς βάρους σώματος, με την αντίθετη περίπτωση, το φαινόμενο της δυσβίωσης ,να εμφανίζει τεράστια εμπλοκή στο νόσημα της παχυσαρκίας.

Συμπερασματικά, χάριν στην ύψιστη σημασία του, συμπεραίνεται ότι το μικροβίωμα θα μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο μελλοντικό εργαλείο για την εξάλειψη της σύγχρονης πανδημίας της παχυσαρκίας.

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract.....	8
Εισαγωγή-Προοίμιο	9
1. Εισαγωγή στο εντερικό μικροβίωμα	11
1.1 Ιστορική ανασκόπηση του μικροβιώματος	14
1.2 Ο ρόλος του μικροβιώματος και η σύνθεση στα στάδια της ζωής.....	15
1.3 Λειτουργίες μικροβιώματος	20
1.4. Παράγοντες επιρροής.....	21
1.5. Μικροβίωμα και	
Παθήσεις.....	22
οριστεί σελιδοδείκτης.	
1.5.1. Εντερικό μικροβίωμα και Καρκινογένεση.....	24
1.5.2. Ηπατοχολικές Παθήσεις : Η επιρροή του μικροβιώματος.....	29
1.5.3. Εντερικό μικροβίωμα και ανοσοποιητικό σύστημα	30
1.5.4. Εντερικό μικροβίωμα και πρόκληση νευρολογικών διαταραχών	22
1.5.5. Το εντερικό μικροβίωμα στο μεταβολικό σύνδρομο και την	
παχυσαρκία.....	27
1.6.Προβιοτικά, Πρεβιοτικά, Συμβιοτικά	23
1.6.1. Προβιοτικά	24
1.6.2. Πρεβιοτικά.....	25
1.6.3. Συμβιοτικά.....	26
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ.....	
2.1. Μεταβολισμός.....	32
2.2. Εισαγωγή στην παχυσαρκία.....	33
2.3. Ταξινόμηση Παχυσαρκίας.....	35
2.4. Αίτια της παχυσαρκίας.....	36
2.5.. Παθοφυσιολογία παχυσαρκίας.....	40
2.5.1. Ενεργειακό ισοζύγιο.....	40
2.5.2. Άξονας εγκεφάλου – εντέρου.....	43
2.6. Διατροφή.....	44
ΤΡΙΤΟ ΜΕΡΟΣ	
3. Ο ρόλος του μικροβιώματος στη διατροφή και την παχυσαρκία.....	45

3.1. Παιδική παχυσαρκία και μικροβίωμα	47
3.2. Μηχανισμοί που συνδέουν το μικροβίωμα με την παχυσαρκία	54
3.2.1. Εξοικονόμηση ενέργειας που επηρεάζεται από το εντερικό μικροβίωμα ...	54
3.2.2. Βακτηριακή σύνθεση του εντέρου	54
3.2.3. Συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με το μεταβολισμό των λιπιδίων.....	57
3.2.4. Λιπαρά οξέα βραχέας αλυσού (SCFA)	58
3.2.5. Γονίδιο <i>FTO</i>	59
3.2.6. Μελανοκορτίνες και MC4R	60
3.2.7. N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO).....	60
3.2.8 Χολικά οξέα	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
3.2.9. Αλλαγές στην παραγωγή ορμονών και νευροδιαβιβαστών	63
3.2.10 Λιποπολυσακχαρίτες (LPS).....	78
3.3. Ερευνητική Επισκόπηση	67
3.4. Ερευνητικά δεδομένα για το μικροβίωμα εγκύου.....	73
ΤΕΤΑΡΤΟ ΜΕΡΟΣ	
4. Θεραπευτική προσέγγιση μέσω του εντερικού μικροβιώματος.....	79
4.1. Διατροφή για υγιές εντερικό Μικροβίωμα και καταπολέμηση της νόσου της παχυσαρκίας.....	79
4.1.1 Μεσογειακή Διατροφή, Δυτικός Τύπος Διατροφής και εντερικό μικροβίωμα.....	81
4.1.2. Ο ρόλος των φυτικών ινών.....	84
4.2. Προβιοτικά.....	85
4.3.Αντιβιοτικά.....	86
4.4. Πρεβιοτικά.....	86
4.5. Προβιοτικά Επόμενης Γενιάς.....	87
4.6. Μεταμόσχευση Μικροβίων κοπράνων.....	88
4.7.Βαριατρική.....	88
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	91
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑ	92
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	96

Περίληψη

Η ανάπτυξη της γονιδιωματικής και της βιοπληροφορικής συνέβαλε στην απαρχή μιας διεξοδικότερης επιστημονικής έρευνας σχετικά με τους μικροοργανισμούς που εντοπίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό, το σύνολο των οποίων αποτελεί το ανθρώπινο μικροβίωμα που ενυπάρχει σε διαφορετικά μέρη του σώματος.

Η παρούσα διπλωματική μελετά βιβλιογραφικά και πραγματεύεται τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, τις μεταβολές του κατά τις διάφορες φάσεις της ζωής του ανθρώπου, καθώς και τους παράγοντες που το επηρεάζουν, με έμφαση στις διατροφικές συνήθειες. Αναλύεται, επίσης, η σχέση του με το πολυπαραγοντικό νόσημα της παχυσαρκίας, μία σύγχρονη πανδημία που μαστίζει την ανθρωπότητα. Αναφέρονται τα αίτια και η ταξινόμησή της, και επιπλέον γίνεται λόγος για την αυξανόμενη πρόκληση της παιδικής παχυσαρκίας. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται η σχέση που υπάρχει μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της παχυσαρκίας και περιγράφονται οι προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους μικροβίωμα επηρεάζει τα θεμελιώδη μονοπάτια του μεταβολισμού και κατ' επέκταση συμβάλλει στην εξέλιξη της παχυσαρκίας. Επιπροσθέτως, αναφέρονται κάποιες σημαντικές κλινικές δοκιμές και πραγματοποιούμενες έρευνες που επιβεβαιώνουν τα στοιχεία αυτά. Ένα από τα σημαντικότερα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης είναι ότι η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και οι μεταβολικές δυσλειτουργίες που επακολουθούν δεν επηρεάζουν μόνο τον οργανισμό στον οποίο εμφανίζονται, αφού οι διαταραχές της ομοιόστασης της εντερικής χλωρίδας (δυσβίωση) και οι συνέπειες που προκύπτουν, μπορούν να μεταφερθούν μέσω επιγενετικών μηχανισμών από την έγκυο μητέρα στο νεογνό. Επισημαίνεται ακόμα η αξία της διατροφής και συγκεκριμένα της Μεσογειακής Διατροφής, ως κοινή συνιστώσα τόσο για την ισορροπημένη σύσταση και την ομαλή λειτουργία του μικροβιώματος όσο και για την πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, ενώ αναδεικνύεται η ύψιστη σημασία της για την υγεία του οργανισμού συνολικά. Ακολουθούν τέλος τα συμπεράσματα που εξάγονται από την παρούσα βιβλιογραφική μελέτη, καθώς και ορισμένες σκέψεις και προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

Λέξεις κλειδιά

Μικροοργανισμοί, Εντερικό μικροβίωμα, Μεταβολισμός, Παχυσαρκία ,Παιδική
Παχυσαρκία, Λιπίδια, Μεταβολικές Διαταραχές, Μεταβολίτες Μικροβιώματος,
Διατροφή, Φυτικές Ίνες, Προβιοτικά, Μεσογειακή Διατροφή

Abstract

The advent of genomics and bioinformatics has contributed to the initiation of a more thorough scientific investigation of the microbes colonizing the human body which constitutes the human microbiome that resides on different parts of the body. The present diploma thesis deals bibliographically with the composition of the intestinal microbiome, its changes during the various phases of human life, and the factors that influence it with emphasis on eating habits. The relationship of the microbiome with obesity, a chronic, multifactorial disease, a modern pandemic that plagues humanity, is also analyzed. After a thorough discussion of its causes and classification, the growing challenge of childhood obesity is also discussed. Next, the relationship between the gut microbiome and obesity is presented, and the proposed mechanisms by which the microbiome affects fundamental pathways of metabolism and contributes to the development of obesity are described. In addition, some important clinical trials and ongoing research that confirm these facts are mentioned. One of the most important conclusions of this thesis is the pathophysiology of obesity and the metabolic dysfunctions that accompany it, do not only affect the organism in which they occur, since dysregulation of the gut microbiome (dysbiosis), and the resulting consequences can be transmitted through epigenetic mechanisms from the pregnant mother to the fetus. The value of nutrition, especially the Mediterranean Diet, is highlighted, as a common component both for the balanced composition and the smooth functioning of the microbiome, as well as for the prevention and treatment of obesity. At the same time, its supreme importance for the health of the body as a whole is also emphasized. The conclusions drawn from the present bibliographic study and some thoughts and suggestions for future research are also outlined at the end.

Keywords

Microorganisms, Intestinal Microbiome, Metabolism, Obesity, Childhood Obesity, Lipids, Metabolic Disorders, Microbiome Metabolites, Nutrition, Plant Fibers, Probiotics, Mediterranean Diet

Εισαγωγή - Προοίμιο

Η παχυσαρκία σήμερα, είναι μία σύγχρονη πανδημία με τρομερές και δυσάρεστες επιπτώσεις στην υγεία και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ατόμου. Είναι μία διαταραχή του μεταβολισμού με πολλά αίτια και ολοένα και αυξανόμενο επιπολασμό κάθε χρόνο. Δυστυχώς εμφανίζει τεράστια συνοσηρότητα με πολλές συνοδές παθήσεις όπως Σακχαρώδη Διαβήτη και καρδιοπάθειες (Saltiel & Olefsky, 2017; Bendor et al., 2020).

Επίσης, τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες έρευνες αναδεικνύουν τη σημασία του εντερικού μικροβιώματος και τη συσχέτισή του με τη νόσο αυτή. Μάλιστα, έχει δειχθεί ότι το υγιές εντερικό μικροβίωμα μπορεί να αποτελέσει τροχοπέδη στην συνεχόμενη εξέλιξή της (Gomes, Hoffman & Mota, 2018).

Η παρούσα διπλωματική εργασία λοιπόν, επιχειρεί να μελετήσει τους μηχανισμούς που εμπλέκουν το μικροβίωμα με τη λειτουργία του μεταβολισμού. Συνάμα, διερευνά τον ρόλο που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα στην εξέλιξη της παχυσαρκίας.

Από τα ανωτέρω, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο για την υγεία του ανθρώπου και τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Είναι, λοιπόν, σημαντικό να είναι υγιές, προκειμένου ο μεταβολισμός και η ενεργειακή ισορροπία του ατόμου να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα. Ένα διαταραγμένο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό και την όρεξη, κάτι το οποίο είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει το άτομο σε παχυσαρκία.

Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται η έννοια του εντερικού μικροβιώματος, τα λειτουργικά χαρακτηριστικά και η σύνθεση του μικροβιώματος, καθώς επίσης και οι μεταβολές στο μικροβίωμα που λαμβάνουν χώρα στα διαφορετικά στάδια της ζωής. Παράλληλα, αναλύεται η παχυσαρκία, και ύστερα η συσχέτισή της με το εντερικό μικροβίωμα. Επιπροσθέτως, γίνεται αναφορά στη διατροφή και σε κάποιες άλλες μεθόδους που μπορεί να ακολουθηθεί το άτομο προκειμένου το εντερικό μικροβίωμά του να είναι ποικιλόμορφο και υγιές, αλλά και στο ρόλο της στη θεραπεία της παχυσαρκίας μέσω της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος.

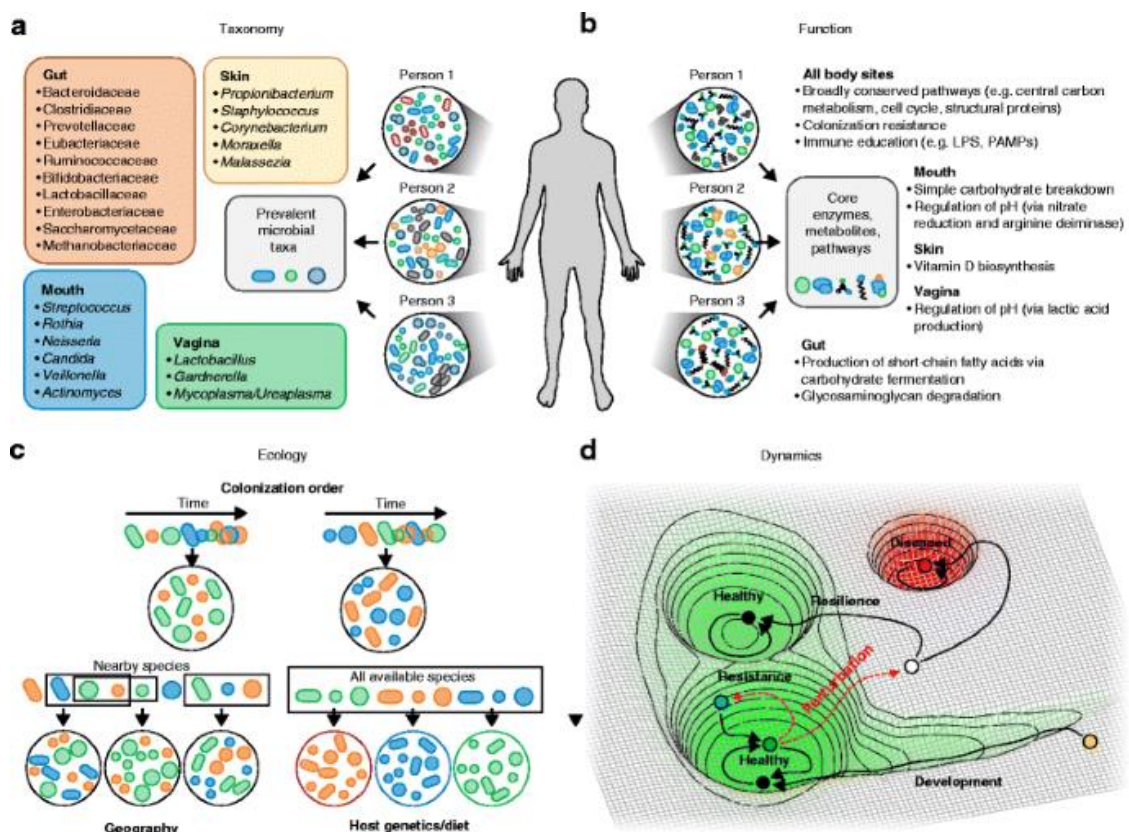
Τέλος, επιχειρείται μία σύνθεση των βιβλιογραφικών και ερευνητικών δεδομένων που αφορούν τους μηχανισμούς αυτούς, αλλά και τον βαθμό αιτιότητάς τους στη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος, του μεταβολισμού και της παχυσαρκίας. Άλλωστε, εμφανίζονται συνεχώς νέα επιστημονικά δεδομένα στο πεδίο της εντερικής μικροχλωρίδας, με αποτέλεσμα να απαιτείται κριτική σκέψη και διαρκής

πληροφόρηση , τόσο για τη συσχέτισή της με νοσήματα όπως η παχυσαρκία, όσο και για τις δυνατότητες θεραπείας αυτών.

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εντερικό μικροβίωμα

Τα γονίδια των μικροβίων στις διάφορες κοιλότητες του οργανισμού συνολικά αποτελούν το ανθρώπινο μικροβίωμα (AM), το οποίο είναι ένα πολύπλοκο οικοσύστημα, που βρίσκεται σε όλους του πολυκύτταρους οργανισμούς και εκτιμάται ότι αποτελείται από περίπου 10^{14} βακτηριακά κύτταρα (Γύπας & Μεντής, 2013), ανάμεσα στα οποία υπάρχουν βακτήρια, μύκητες, ιοί, παράσιτα και αρχαία κύτταρα, δηλαδή συμβιωτικοί και παθογόνοι οργανισμοί. Το μικροβίωμα εντοπίζεται σε διάφορες περιοχές του οργανισμού, επομένως διακρίνουμε το δερματικό μικροβίωμα, το στοματικό μικροβίωμα, το εντερικό μικροβίωμα κ.ά.



Εικόνα 1. Το ανθρώπινο μικροβίωμα. Πηγή: J. Lloyd-Price, G. Abu-Ali, C. Huttenhower, 2016

Η στοματική κοιλότητα περιέχει υψηλό αριθμό βακτηρίων (10^{12}). Ο στόμαχος φέρει περίπου $10^3 - 10^4$ βακτήρια, το δωδεκαδάκτυλο $10^5 - 10^6$ και ο τελικός ειλεός $10^8 -$

10^9 βακτήρια (ανά γραμμάριο ιστού ή κοπράνων). Ωστόσο, ο μεγαλύτερος αριθμός βακτηριακών κυττάρων έχει βρεθεί στο παχύ έντερο (10^{12} βακτήρια ανά γραμμάριο εντερικού ιστού). Το παχύ έντερο είναι το τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, στο οποίο αναπτύσσεται από την στιγμή της γέννησης του ατόμου ένα σύνθετο σύνολο από μικροοργανισμούς.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα του παχέος εντέρου είναι πυκνότερο και εμφανίζει μεγαλύτερη ποικιλία σε σχέση με το μικροβίωμα του λεπτού εντέρου.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου στους περισσότερους ανθρώπους μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε μία από τις τρεις ομάδες ή «εντερότυπους» ανάλογα με την επικράτηση των γενών: *Bacteroides* (εντερότυπος 1), *Prevotella* (εντερότυπος 2) ή *Ruminococcus* (εντερότυπος 3). Νεότερα δεδομένα από διαφορετικές δοκιμές δείχνουν ότι ο χωρισμός στους τρεις εντερότυπους αποτελεί μία απλούστευση, καθώς στο έντερο διαβιούν πολλές διαφορετικές και πιο περίπλοκες καταστάσεις. Η επικράτηση του κάθε εντερότυπου επηρεάζεται κυρίως από τη διατροφή του ατόμου. Παρ' όλα αυτά το κάθε άτομο διαθέτει σταθερά στελέχη βακτηρίων, αν και η σύνθεση μπορεί να τροποποιείται αφού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. (Holister et al., 2014).

Εκτιμάται ότι 400–500 περίπου διαφορετικά γένη μικροοργανισμών αποτελούν τον εντερικό μικροβιόκοσμο, ενώ τα είδη των βακτηρίων ανέρχονται από 1000 έως και 1150 σε κάθε άτομο. Τα περισσότερα από αυτά ανήκουν στα *Bacteroidetes* και τα *Firmicutes*, ενώ οι υπόλοιποι πληθυσμοί των βακτηρίων ανήκουν στα *Proteobacteria*, στα *Actinobacteria*, στα *Fusobacteria* και στα *Verrucomicrobia*.. (Γύπας & Μεντής, 2013)

Έρευνες έχουν δείξει πως το ποσοστό των μικροβίων του ανθρώπινου σώματος που μπορεί να καλλιεργηθεί ανέρχεται σε 20%-40%. Η σύγχρονη τεχνολογία καλλιέργειας και απομόνωσης των μικροβίων περιλαμβάνει ποσοτικές και ποιοτικές τεχνικές που στηρίζονται σε μεθόδους DNA υβριδισμού ή PCR. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας και του εντέρου μελετήθηκε χάρη στην αλληλουχία του 16S rRNA γονιδίου που συνέδραμε στην πλήρη περιγραφή του. Ωστόσο, τα προγράμματα βιοπληροφορικής δεν απαιτούν την απομόνωση των μικροβίων για τη μελέτη τους, αλλά δίνουν τη δυνατότητα επεξεργασίας τους απευθείας από το περιβάλλον τους.

Αυτού του είδους η ανάλυση των μικροβιακών κοινοτήτων επιτρέπει την εξαγωγή πληροφοριών για τη νουκλεοτιδική αλληλουχία των γονιδίων από το σύνολο της

μικροχλωρίδας. Έτσι, μπορεί να αναγνωριστεί ο βιολογικός και λειτουργικός ρόλος της μικροχλωρίδας, τόσο στη φυσιολογική όσο και στην παθολογική κατάσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Παράλληλα, η τεχνολογία βοήθησε στη διερεύνηση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας, δηλαδή, τα είδη και την ποσότητα των μικροβίων, καθώς και τη μεταξύ τους αλληλεπίδρασή ή την αλληλεπίδρασή τους με τον ξενιστή. (Gut Microbiome Health, 2019).

Το εντερικό μικροβίωμα έχει αποδειχθεί ότι διαφέρει μεταξύ των ατόμων του ίδιου φύλου, μεταξύ των φύλων και μεταξύ ατόμων διαφορετικών ηλικιών. Κάθε άτομο μπορεί να χαρακτηριστεί από το δικό του εντερικό μικροβιακό αποτύπωμα, πράγμα που υποδηλώνει πως κάθε οργανισμός έχει μια μοναδική χλωρίδα, και το οποίο μπορεί να είναι χρήσιμο στο μέλλον για εξατομικευμένη ιατρική.

Προτείνεται από τους ερευνητές ότι είναι ένα αυτόνομο όργανο, καθώς πραγματοποιεί μία σειρά από πολλές λειτουργίες. Είναι γνωστό ότι το μικροβίωμα επηρεάζει την ανοσοποιητική λειτουργία και τον μεταβολισμό, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί τόσο ως διαγνωστικό μέσο όσο και για θεραπευτικούς λόγους.

Επομένως, είναι προφανές πως κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν ανακαλυφθεί νέες δυνατότητες του μικροβιώματος σε σχέση με τις απαρχές της διερεύνησής του και πρόκειται να ανακαλυφθούν και άλλες στο μέλλον. (Knight, Callewaert et al, 2017)

Παράλληλα, όσον αφορά τα υπόλοιπα έμβια όντα και αυτά με τη σειρά τους φιλοξενούν μια πολύπλοκη μικροβιακή κοινότητα στο γαστρεντερικό τους σύστημα, η οποία αποτελείται από βακτήρια, ζυμομύκητες, ιούς, αρχαία και πρωτόζωα. Αυτοί οι μικροοργανισμοί επηρεάζουν διάφορες λειτουργίες του οργανισμού-ξενιστή, όπως είναι η ανάπτυξη, η πέψη, η διατροφή, η ανοσία και η αντοχή στις ασθένειες κ.α. Ένας σημαντικός στόχος των μελετών για τη μικροβιακή χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος είναι επομένως να δοθεί μια επιστημονική βάση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για τον χειρισμό των μικροβιακών κοινοτήτων του γαστρεντερικού συστήματος με στόχο την προώθηση της υγείας του ξενιστή και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής του και της παραγωγής (Sian Egerton, Sarah Culloy, 2018).

Επιπλέον, στο κομμάτι του μικροβιώματος στο ζωικό βασίλειο, σημαντική είναι και η έρευνα γύρω από το μικροβίωμα των ψαριών, με τεράστιο οικολογικό και οικονομικό ενδιαφέρον, ένα πεδίο που έχει αναπτυχθεί σημαντικά τα τελευταία

χρόνια, παράλληλα και με την επέκταση της βιομηχανίας υδατοκαλλιέργειας και τις εξελίξεις στην έρευνα του μικροβιώματος. Η επιστημονική έρευνα προχωρά γρήγορα σε αυτόν τον τομέα. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στον διατροφικό χειρισμό και την τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου για την κάλυψη των αναγκών στις ιχθυοκαλλιέργειες, στοχεύοντας παράλληλα να διατηρηθεί η υγεία και η ευημερία του ξενιστή (Jaime Romero, Einar Ringø, 2014).

Επιπλέον, υπάρχουν πολλές μελέτες που συγκρίνουν τη μικροβιακή χλωρίδα στον άνθρωπο, τα βοοειδή και σε πρωτεύοντα όπως οι χιμπατζήδες, με την ανάδειξη της μεγαλύτερης ομοιότητας του ανθρώπινου μικροβιώματος με αυτό των χιμπατζήδων όπως θα περίμενε κανείς, αλλά και σημαντικών κοινών στοιχείων με τα βοοειδή (Richard J. Ellis, Kenneth D. Bruce, Claire Jenkins et al, 2013).

	Mean relative abundance (SD) [Minimum – Maximum]	
	Bacteroidetes (%)	Firmicutes (%)
Human	47.4 (3.8) [14.4–83.3]	41.0 (2.8) [15.4–76.9]
Cattle	36.0 (0.2) [32.9–43.0]	51.9 (0.0) [50.1–53.4]
Chimpanzee	59.7 (1.0) [45.5–73.2]	21.4 (1.2) [12.8–38.4]

doi:10.1371/journal.pone.0054783.t001

Πίνακας 1: Βακτηριακά είδη σε ανθρώπους , βοοειδή και χιμπατζήδες, Πηγή: Richard J. Ellis, Kenneth D. Bruce, Claire Jenkins et al, 2013.

1.1. Ιστορική ανασκόπηση του μικροβιώματος

Η σημασία του μικροβιώματος για την ανθρώπινη υγεία έχει γίνει σαφής από μικροβιακές μελέτες τα τελευταία χρόνια.

Για πάνω από 120 χρόνια από τότε που ο Παστέρ ανακάλυψε την ύπαρξη μικροβίων και ο Κοχ ανακάλυψε τον βάκιλο της φυματίωσης η ανθρωπότητα ζει μία συνεχή τρομοκρατία από ιούς και μικρόβια που θεωρούνται υπεύθυνα για κάθε παθολογικό σύμπτωμα ή ασθένεια που ταλανίζει τον κόσμο.

Με τα νέα τεχνολογικά δεδομένα και της εξέλιξη στον τομέα της μοριακής βιολογίας διεθνή δίκτυα επιστημόνων έχουν οργανωθεί προκειμένου να μελετηθεί το σύνολο της μικροβιακής χλωρίδας του ανθρώπου.

Ενώ οι συνδέσεις μεταξύ συγκεκριμένων μικροοργανισμών και υγείας είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό ασαφείς, επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι διαταραχές όπως το έκζεμα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου το άσθμα και πολλές άλλες συνδέονται με μειωμένη συνολική ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου. (Frank, D. N. S. T. et al., 2007)

Κατά τα τρία πρώτα χρόνια της ζωής, δημιουργούνται μικροβιακά οικοσυστήματα και αναπτύσσονται μια συμβιωτική αλληλεπίδραση με τον ξενιστή που ωφελεί και τα δύο μέρη. Έτσι ξεκινάνε οι πρώτες υπόνοιες για τον ευεργετικό ρόλο του μικροβιώματος στην υγεία του ξενιστή.

Πρόσφατη έρευνα έχει τονίσει τους κρίσιμους ρόλους που παίζουν τα βακτήρια του εντέρου στον έλεγχο διαφορετικών ανοσολογικών διεργασιών, όπως η ανοσολογική ανοχή, μέσω της αλλαγής των ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg). Για παράδειγμα, η έρευνα έχει δείξει ότι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA), ένα υποπροϊόν της μικροβιακής ζύμωσης, μπορούν να ενθαρρύνουν την ανάπτυξη των κυττάρων Treg στο έντερο (Geuking et al., 2013).

Επίσης, τα λιπαρά οξέα βραχέα αλυσού (SCFAs) προκαλούν την παραγωγή εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης-A (sIgA) (Wu, W. et al., 2017), της κύριας ανοσοσφαιρίνης που βρίσκεται στις βλεννογόνες εκκρίσεις και εξουδετερώνει τα παθογόνα του βλεννογόνου. Ο βρεφικός αποικισμός του εντερικού μικροβιώματος σηματοδοτεί μια κομβική φάση στη διαμόρφωση της ευπάθειας των νεογνών σε οξείες και χρόνιες ασθένειες που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό. Συνεπώς με την πάροδο των χρόνων φτάνουμε στο συμπέρασμα ότι το μικροβίωμά μας, όχι μόνο δεν προκαλεί πρόβλημα αλλά είναι σε θέση να προάγει την ανθρώπινη υγεία.

Σε αυτό το πλαίσιο, λοιπόν, θα πρέπει να διερευνηθεί ακόμα περισσότερο ο ρόλος του μικροβιώματος για τον οργανισμό μας, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. (E3S Web of Conferences 145, 01014,2020)

1.2. Ο ρόλος του μικροβιώματος και η σύνθεσή του στα στάδια της ζωής

Με την προϋπόθεση ότι το μικροβίωμα έχει φυσιολογική λειτουργία, δηλαδή κατάλληλη λειτουργία και σύνθεση, ο ρόλος του έγκειται αρχικά στην προστασία και την άμυνα του οργανισμού σε περιπτώσεις εισόδου παθογόνων μικροβίων, στον μεταβολισμό ή την έκκριση προϊόντων, τα οποία είναι τοξικά για εκείνους τους παθογόνους μικροοργανισμούς, ενώ οι τελευταίοι στην προσπάθειά τους να

αποικίσουν στον ανθρώπινο οργανισμό έρχονται αντιμέτωποι με το μικροβίωμα. Επομένως, προστατεύουν τον οργανισμό από μολύνσεις και διατηρούν το ανοσοποιητικό σύστημα σε εγρήγορση (Irci et al, 2017).

Το εντερικό μικροβίωμα περιέχει ιούς, βακτήρια και μύκητες που βρίσκονται στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η ρύθμιση της μετάφρασης των γονιδίων clock μπορεί να επιδράσει στους κirkάδιους ρυθμούς και στους βιορυθμούς.

Επιπλέον, το μικροβίωμα του εντέρου διευκολύνει τη ζύμωση όχι τόσο εύπεπτων στοιχείων, όπως η ενδογενής εντερική βλέννα και οι διαιτητικές ίνες. Η ζύμωση αυτή επιτρέπει την ανάπτυξη μικροβίων που παράγουν αέρια και λιπαρά οξέα βραχείας αλυσου, όπως είναι το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ. Τα βακτήρια του εντέρου βρίσκονται σε κρύπτες κοντά στον βλεννογόνο και η βλέννα συνήθως δεν επιτρέπει την επαφή των επιθηλιακών κυττάρων με τα συμβιωτικά βακτήρια.

Ο ρόλος και των τριών οξέων συμβάλλει στην ευβίωση, διότι το πρώτο συνδράμει στην ομοιόσταση της ενέργειας μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου, το δεύτερο επικοινωνεί με τους υποδοχείς λιπαρών οξέων του εντέρου, επισημαίνοντας τον κορεσμό, ενώ το τρίτο μπορεί να επηρεάσει ακόμη και την όρεξη, αφού χρησιμοποιείται στον μεταβολισμό. Επίσης, τα μικροβιακά ένζυμα του εντέρου συμβάλλουν στον μεταβολισμό του χολικού οξέος, δημιουργώντας μη συζευγμένα και δευτερεύοντα χολικά οξέα που δρουν ως μόρια σηματοδότησης και ρυθμιστές μεταβολικών διεργασιών για να επηρεάσουν σημαντικές οδούς ξενιστή (Long et al, 2017).

Κατά την ενδομήτρια περίοδο το μικροβίωμα της εγκύου τροποποιείται λόγω της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας και λίπους και αποτελεί το πρώτο στάδιο της διαμόρφωσης του μικροβιώματος του εμβρύου. Η μικροχλωρίδα των εγκύων γυναικών μεταβάλλεται. Στους πρώτους μήνες η σύνθεση και η δομή της είναι παρόμοια, ενώ μετέπειτα παρατηρείται σημαντική ποικιλομορφία. Στην αρχή της εγκυμοσύνης η μικροχλωρίδα εμπλουτίζεται με *Proteobacteria* και *Actinobacteria*, ενώ το μικρόβιο που παράγει βουτυρικό με αντιφλεγμονώδη στοιχεία, γνωστό και ως *Faecalibacterium*, εντοπίζεται σε μικρότερο ποσοστό στο τέλος της εγκυμοσύνης από ό,τι στην αρχή.

Την περίοδο της εγκυμοσύνης οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα είναι φυσιολογικές, γιατί σχετίζονται με τον λιπώδη ιστό, δηλαδή συμβάλλουν στην αυξημένη πρόσληψη

ενέργειας από τις τροφές κάτι που συμβαίνει όχι μόνο κατά την κύηση, αλλά και κατά την περίοδο του θηλασμού.

Έπειτα, κατά τη μεταγεννητική περίοδο η έξοδος του νεογνού από το περιβάλλον της μήτρας, το οποίο είναι στείρο μικροβίων, σηματοδοτεί και την επαφή του με τους μικροοργανισμούς, οι οποίοι θα αποικίσουν στην επιφάνεια του δέρματός του. Επομένως, η επιρροή του ανθρώπινου μικροβιώματος στον οργανισμό είναι ιδιαίτερα έντονη κατά αυτήν την περίοδο, εφόσον ο φυσιολογικός τοκετός ευνοεί την επαφή του βρέφους με τα μικρόβια του γεννητικού σωλήνα (κόλπου). Αντιθέτως, σε παιδιά που ήρθαν στον κόσμο μέσω καισαρικής τομής, παρατηρείται διαφορετική σύσταση του εντερικού μικροβιώματος, διότι το μικροβίωμα από τον κοιλικό τοκετό διαφέρει από αυτό του μικροβιώματος του δέρματος ή του νοσοκομειακού περιβάλλοντος κατά την επιλογή της καισαρικής λόγω της επαφής με αντικείμενα ή με το ιατρικό προσωπικό. Έχει παρατηρηθεί καθυστερημένος μικροβιακός αποικισμός από *Bacteroides*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* σε μωρά γεννημένα με καισαρική . (Mandar et al., 1996).

Η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και οι παράγοντες που επηρεάζουν την ομοιοτάτητά του είναι διαφορετικοί μεταξύ βρεφών και ενηλίκων. Στα βρέφη, η εγκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι μια δυναμική διαδικασία. Ωστόσο, έχουν βρεθεί βακτήρια στον ανθρώπινο πλακούντα, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να συμβεί συγγενική βακτηριακή μεταφορά από μητέρα σε βρέφος κατά τη διάρκεια της κύησης. Στα νεογνά, το μικροβίωμα του εντέρου περιλαμβάνει τα βακτήρια *Enterococcus*, *Escherichia*, *Shigella*, *Streptococcus* και *Rothia*. Το μικροβίωμα του εντέρου των βρεφών ηλικίας 1 και 6 μηνών έχει χαρακτηριστεί από αποικισμό *Bifidobacterium* και *Collinsella*. Βρέφη ηλικίας 4 μηνών φιλοξενούν βακτήρια των γενών *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Granulicatella* και *Veillonella*, ενώ η μικροχλωρίδα του εντέρου των βρεφών 12 μηνών μοιάζει περισσότερο με εκείνη των ενηλίκων. Ωστόσο, το μικροβίωμα δεν έχει εδραιωθεί πλήρως μέχρι την ηλικία των 2 ετών και δεν φτάνει στην πολυπλοκότητα του μικροβιώματος των ενηλίκων μέχρι την ηλικία των 3 ετών (Bäckhed et al, 2015).

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου κατά την πρώιμη ζωή είναι το εντερικό μικροβίωμα της μητέρας, ο τρόπος γέννησης, η διατροφή, η χορήγηση αντιβιοτικών και οι διατροφικές αλλαγές. Η μικροχλωρίδα του εντέρου της μητέρας έχει άμεση σχέση με τον επακόλουθο αποικισμό και τη σύσταση

της μικροχλωρίδας του βρέφους. Τα *Bifidobacteria* είναι τα κυρίαρχα βακτήρια στο μικροβίωμα του βρέφους και μεταδίδονται από τη μητέρα στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος και των κοπράνων των βρεφών (Grönlund et al., 2011).

Πρέπει ακόμη να τεθούν υπό διερεύνηση τα μικρόβια του μητρικού γάλακτος, το οποίο τους πρώτους μήνες φαίνεται να περιέχει βακτήρια που απαντώνται στη στοματική κοιλότητα (Γύπας & Μεντής, 2013). Τα 600 διαφορετικά είδη βακτηριών του μητρικού γάλακτος εισέρχονται στον οργανισμό του βρέφους και επηρεάζουν τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας ή το ανοσοποιητικό σύστημα. Στον αντίποδα, το γάλα σε σκόνη στερείται μεγάλο μέρος αυτών των μικροοργανισμών και αντισωμάτων.

Επίσης, οι περιπτώσεις των μονό-ζυγωτικών και δι-ζυγωτικών διδύμων φαίνεται να είναι όμοιες και μεταξύ τους και με τα αδέλφια τους, αποδεικνύοντας ότι η προερχόμενη από την κοινή μητέρα μικροχλωρίδα στάθηκε ο μεγαλύτερος καθοριστικός παράγοντας από το γενετικό υπόβαθρο για τη διαμόρφωση του μικροβιώματος. Αν και οι βακτηριακοί πληθυσμοί δεν σταθεροποιούνται πριν τα δύο με τέσσερα πρώτα έτη ζωής του παιδιού, μετά τον πρώτο χρόνο το μικροβίωμα προσεγγίζει αυτό του νεαρού ενήλικα, με αποτέλεσμα στο στάδιο αυτό να παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα στο ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού. Στους πρώτους μήνες ζωής, τα βακτήρια που αναπτύσσονται στο περιβάλλον του εντέρου είναι το *Bifidobacterium*, ενώ η πρόσληψη στερεών τροφών τους επόμενους μήνες ευνοεί την εμφάνιση των *Bacteroidetes* και *Firmicutes*. (Cabrera – Rubio et al., 2012).

Από την άλλη πλευρά, η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος παρουσιάζει διαφορές μεταξύ φυσιολογικών ατόμων που κατοικούν σε αναπτυσσόμενες ή αναπτυγμένες χώρες (Γύπας & Μεντής, 2013). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στις αναπτυγμένες χώρες ο τοκετός λαμβάνει χώρα σε νοσοκομεία όπου υπάρχει άμεση περίθαλψη τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό, με αποτέλεσμα το μικροβιακό εντερικό του φάσμα να μην είναι τόσο ευρύ όσο αυτό των βρεφών στις αναπτυσσόμενες χώρες εξαιτίας της έλλειψης μέτρων υγιεινής. Επιπλέον, σε ενήλικες ευρωπαϊκών πληθυσμών, το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κατά κύριο λόγο από τον εντερότυπο των *Bacteroides*, ενώ στους πληθυσμούς της Αφρικής από τον εντερότυπο του *Prevotella*, στοιχείο που αποδίδεται στο περιεχόμενο της διατροφής, αφού στις αναπτυγμένες χώρες παιδιά και ενήλικες τρέφονται κυρίως με πρωτεΐνες.

Γενικότερα, στους ενήλικες η μικροχλωρίδα μεταβάλλεται αλλά σε πιο επιβραδυνόμενο ρυθμό σε σύγκριση με την παιδική ηλικία, παρόλο που το μικροβίωμα σταματά να αλλάζει περίπου στην ηλικία των 3-4 ετών του ανθρώπου. Πλέον, η σύνθεσή της είναι σχετικά σταθερή σε κάθε άτομο.

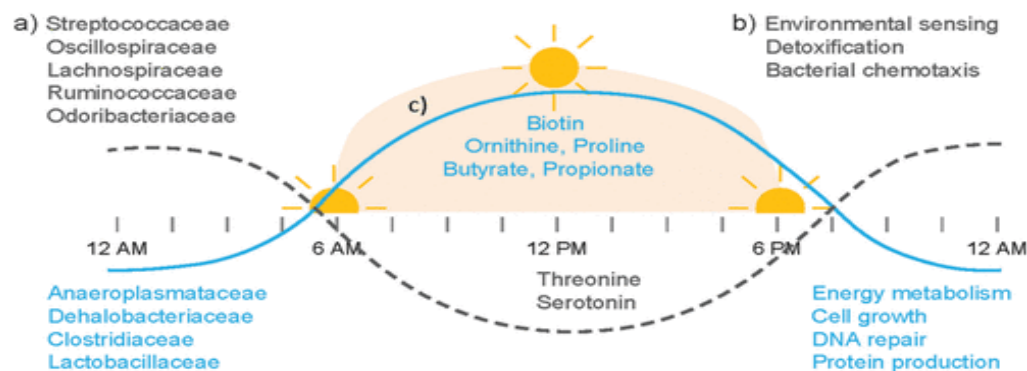
Συγκεκριμένα, στην κατηγορία των ενηλίκων, η διατροφή είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας που θα συνδράμει στη διαμόρφωση του μικροβιώματος.

Η βραχυπρόθεσμη ή η μακροπρόθεσμη κατανάλωση των ζωικών ή φυτικών προϊόντων αλλάζει τη δομή του εντερικού μικροβιόκοσμου και η μικροβιακή έκφραση των γονιδίων των μικροοργανισμών μεταβάλλεται. Διατροφή που έχει ως βάση τα ζωικά τρόφιμα, αυξάνει τους μικροοργανισμούς γενών όπως τα *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* και μειώνει τα επίπεδα των *Firmicutes*. (σε γένη όπως *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*).

Επίσης παράγοντες όπως το αλκοόλ και πιθανή κατάχρησή του, όπως επίσης και το κάπνισμα στην ενήλικη ζωή μαζί με άλλους εξωγενείς παράγοντες π.χ. αντιβιοτικά, άγχος κλπ, που θα δούμε πιο αναλυτικά παρακάτω, είναι σε θέση να τροποποιήσουν ποιοτικά και ποσοτικά το μικροβίωμά. Αναμφίβολα ο συνολικός τρόπος ζωής διαμορφώνει τον εντερικό μικροβιόκοσμο.

Τέλος, σημαντικό σταθμό αποτελεί ή Τρίτη ηλικία. Στην κατηγορία των ηλικιωμένων ανθρώπων, η σύνθεση της μικροχλωρίδας διαφέρει από αυτή των νεαρών ενηλίκων και ποικίλλει μεταξύ των ατόμων. Ακόμη, η ηλικία οδηγεί σε αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος και προκαλεί ανισορροπία κατά τη διάρκεια της μέρας εξαιτίας των κιρκάδιων ρυθμών στη μεταβολική ομοιόσταση.

Υπάρχουν λοιπόν, ορισμένοι ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα και η ανάλυσή τους θα συμβάλει στην καλύτερη κατανόησή του (Γύπας & Μεντής, 2013).



Εικόνα 2. Τα στάδια μεταβολής του εντερικού μικροβιώματος κατά τη διάρκεια της μέρας. Πηγή: schaechter.asmblog.org

1.3. Λειτουργίες μικροβιώματος

Οι αναγνωρισμένες λειτουργίες του μικροβιώματος είναι πολλές μεταξύ των οποίων οι πιο σημαντικές να είναι η άμυνα του ξενιστή και η υποστήριξη στην πέψη.

Η εντερική ανάπτυξη επιτυγχάνεται μέσα από την προσαρμογή στη θερμοκρασία, που συμβάλλει στη βελτίωση της απορροφητικής ικανότητας του εντέρου. Η άμυνα του ξενιστή έγκειται στην προστασία από τοξίνες και παθογόνα μικρόβια και στη διατήρηση ανοσιακού συστήματος του βλεννογόνου, ενώ η υποστήριξη του πεπτικού συστήματος συνδράμει στην πρόσληψη ενέργειας από την τροφή και στη βελτίωση των ενζυμικών ικανοτήτων του ξενιστή (Rowland et al, 2018). (Ramakrishna, 2013), (Jandhyala et al., 2015)

Επιπροσθέτως, οι λειτουργίες της μικροχλωρίδας είναι μεταξύ άλλων η σύνθεση βιταμινών, η απορρόφηση των ιόντων, η ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, η προσαρμογή στο κρύο, η μεταβολική και ορμονική ομοιόσταση του ξενιστή, η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων, καθώς και ο μεταβολισμός λιπαρών οξέων και φυτικών ινών (Irci et al, 2017). Συμβάλλει επίσης και στον μεταβολισμό των φαρμάκων, την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και την αντιμικροβιακή προστασία.

Τόσο οι υδατάνθρακες όσο και οι πρωτεΐνες αποτελούν συστατικά των περισσότερων τροφών που απορροφώνται από το πεπτικό σύστημα, παρόλο που κάποιοι υδατάνθρακες είναι πιο ανθεκτικοί και διαφεύγουν του πεπτικού σωλήνα, καταλήγοντας σε μικροβιακή μετατροπή και μικροβιακή ζύμωση αντίστοιχα.

Εκτός όμως από την πολυδιάστατη συμμετοχή του εντερικού μικροβιώματος η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάσει αρνητικά ενδογενείς λειτουργίες, με αποτέλεσμα το φαινόμενο της δυσβίωσης, δηλαδή τη διαταραχή της σύνθεσης του μικροβιώματος που συνεπάγεται μεταβολικές, ψυχιατρικές ή νεοπλαστικές διαταραχές. Επίσης, το έντερο δεν αφορά μόνο την εισροή θρεπτικών ουσιών αλλά και τις ενζυμικές δραστηριότητες των βακτηρίων του που επιδρούν στις ανοσολογικές λειτουργίες και τον εγκέφαλο, επηρεάζοντας τη σωματική ή και ψυχική ευεξία. (Inna Sekirov et al., 2010).

Στις παθολογικές λειτουργίες του μικροβιώματος που έχουν αναγνωριστεί από πολλές μελέτες, συγκαταλέγονται η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, δηλαδή η υπερευαισθησία στα συμβιωτικά βακτήρια, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι διάφορες μολύνσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα που συνδέονται με την περιορισμένη ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος, το μεταβολικό σύνδρομο ως αποτέλεσμα φλεγμονής λόγω της αντιμετάθεσης του λιποπολυσακχαρίτη από το έντερο στο ήπαρ και η παχυσαρκία που σχετίζεται με την αυξημένη πρόσληψη ενέργειας. (Inna Sekirov et al., 2010).

1.4. Παράγοντες επιρροής

Η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι προϊόν μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της γενετικής και του περιβάλλοντος του ξενιστή και η διατροφή είναι μια από τις κύριες κινητήριες δυνάμεις που διαμορφώνουν τις εντερικές βακτηριακές κοινότητες (David et al 2014).

Το φάσμα των παραγόντων που επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα είναι αρκετά ευρύ, διότι σε αυτό ανήκουν ο τρόπος γέννησης, ο θηλασμός, τα γονίδια του ξενιστή, η ηλικία καθώς και οι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι η περιοχή στην οποία κατοικεί κάποιος αναφορικά με τις περιβαλλοντικές συνθήκες του τόπου, η θερμοκρασία και το ηλιακό φως που επηρεάζουν τους κιρκάδιους ρυθμούς, παρόλο που αυτοί είναι ενδογενείς και ορίζουν τον ημερήσιο κύκλο, ο οποίος επιδρά σε κάποιους βιοχημικούς δείκτες και κατ' επέκταση στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού (David, et al, 2014).

Άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι το διατροφικό πρόγραμμα του ατόμου, οι δραστηριότητες και οι συνήθειές του, όπως το κάπνισμα, η καθιστική ζωή ή αντιθέτως η άσκηση, το άγχος, ο ύπνος τα οποία συνδέονται άμεσα και εξίσου με την ψυχολογική κατάσταση του ατόμου, που μπορεί να νιώθει ευεξία ή να εκδηλώνει συμπτώματα στρες αντίστοιχα.

Επίσης η χρήση φαρμάκων μπορεί να αποδειχθεί δυσλειτουργική για τη δραστηριότητα του πεπτικού συστήματος. Η φαρμακευτική αγωγή διαμορφώνει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Για παράδειγμα, τα αντιβιοτικά επιδρούν στα μικρόβια του εντέρου, διευκολύνοντας ενδεχομένως τη γαστρεντερική λοίμωξη.

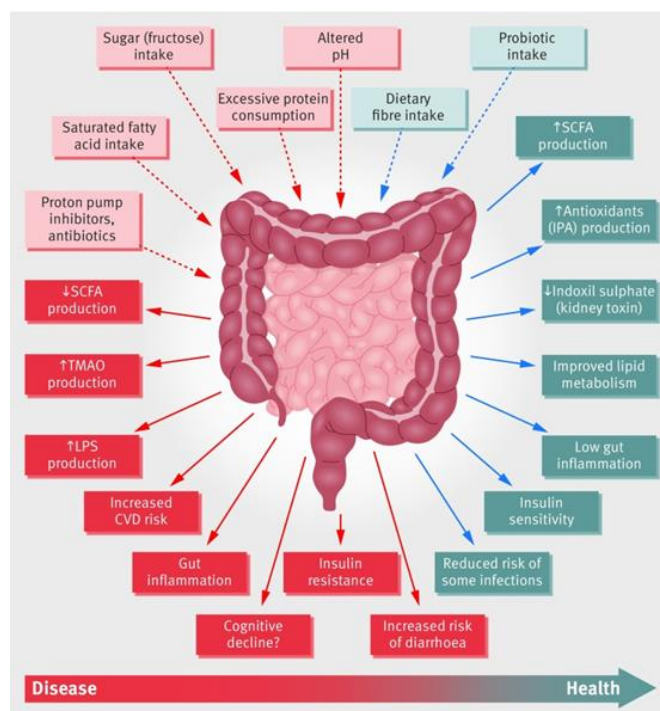
Οι μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορούν να ταυτιστούν με την αλλαγή της διατροφής, διότι επιδιώκει να προσαρμοστεί στην αλλαγή των συνηθειών αυτών,

ούτως ώστε να αυξήσει την πρόσληψη ενέργειας από την κάθε τροφή. Ανάλογα με τον τύπο της διατροφής (ΜΜεσογειακή, Δυτικού τύπου ή φυτοφαγική) θα αλλάξει και η σύσταση της μικροχλωρίδας, ώστε να μπορεί να μεταβολίζει τα συστατικά που εισέρχονται στον οργανισμό. Παραδείγματος χάριν, σε μια Δυτικού τύπου διατροφή, η σύσταση θα προσαρμοστεί αναλόγως, προκειμένου να επικρατήσουν τα μικρόβια που μεταβολίζουν λίπος και σάκχαρα. Αυτά τα δεδομένα βέβαια προκύπτουν από επιστημονικές έρευνες που διεξάγονται τόσο σε αναπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες, καταγράφοντας συγκρίσεις και διαφορές μεταξύ των κατοίκων τους.

Αν κάποια διατροφικά υποστρώματα δεν απορροφώνται από τον ξενιστή στο λεπτό έντερο, τότε μέσω των βακτηρίων αφομοιώνονται στο παχύ έντερο για την πρόσληψη των εύπεπτων συστατικών που έχουν μείνει. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνεται χάρη στα βακτήρια, τα οποία περιέχουν περισσότερα γονίδια που μπορούν με τη σειρά τους να καταστήσουν εύπεπτες τροφές που σε άλλη περίπτωση θα παρέμεναν άπεπτες.

Η ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών προκαλεί τη δυσλειτουργία του μικροβιώματος και τη δυσβίωση. Ωστόσο, οι αλλαγές που ενδεχομένως να προκληθούν στο μικροβίωμα δεν είναι μη αναστρέψιμες, ενώ η ποικιλία των βακτηρίων εξαρτάται από την κατανάλωση των τροφών. (Claesson et al., 2012).

1.5. Μικροβίωμα και παθήσεις



Εικόνα 3. Σχηματική παρουσίαση του ρόλου του μικροβιώματος στην υγεία και την ασθένεια. **Πηγή:** translationalmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y

Ενώ ισορροπία μικροβιώματος ορίζεται η κατάσταση του μικροβιώματος, η οποία συνδράμει στη διατήρηση της υγείας του ανθρώπινου οργανισμού, η δυσβίωση είναι εκείνη η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της σύνθεσης του μικροβιώματος. Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πολλών νοσημάτων και έχει εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεση πολλαπλών συμπτωμάτων και ασθενειών (Dabke et al, 2019). Η ομοιόσταση του εντέρου ενδέχεται να διαταραχτεί λόγω κακής διατροφής ή αντιβιοτικών. Σε αυτή την περίπτωση, η είσοδος παθογόνων μικροοργανισμών οδηγεί σε ασθένειες. Οι περιβαλλοντικές συνθήκες είναι σε ένα ποσοστό υπεύθυνες για την παρουσίαση ασθενειών, διότι εμπλέκονται σε νοσήματα και ανθρώπινες κακοήθειες και αυξάνουν τις πιθανότητες παθογένειας. Επίσης, οι διατροφικές συνήθειες μπορούν να προκαλέσουν μεταβολικές επιπλοκές μέσω μηχανισμών όπως είναι η ρύθμιση των ορμονών του εντέρου, η ανοσολογική απορρύθμιση κ.ά. (K Hu et al, 2022).

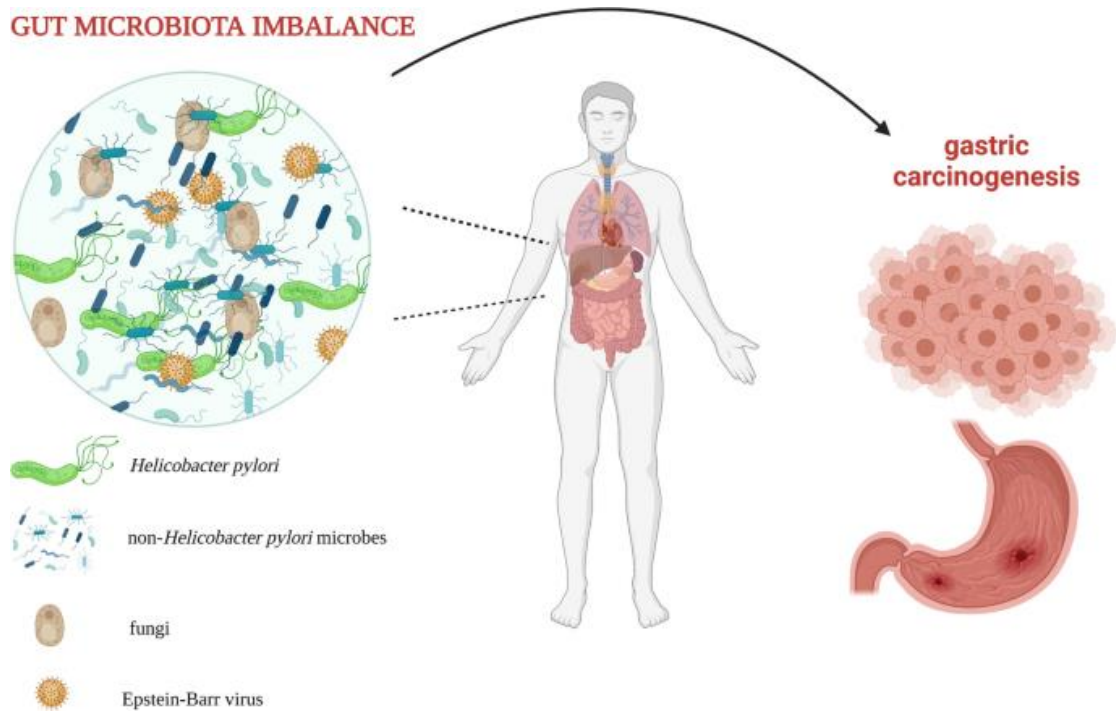
1.5.1. Εντερικό μικροβίωμα και καρκινογένεση

Στις μέρες μας, ο καρκίνος του στομάχου συγκαταλέγεται στους καρκίνους που προκαλούν τους περισσότερους θανάτους παγκοσμίως. Οι δυσβιωτικές αλλαγές στο γαστρικό μικροβίωμα είναι ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεση του γαστρικού καρκίνου. Έτσι, το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με κακοήθειες παθήσεις και μπορεί να επηρεάσει την καρκινογένεση μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης του ή της διατροφής (Mizutani et al, 2020).

Το στομάχι δεν είναι ένα αποστειρωμένο όργανο και φιλοξενεί το δικό του μικροβίωμα. Λόγω της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, διερευνάται ο ρόλος άλλων βακτηρίων, ιών και μυκήτων, καθώς και μια ανισορροπία στη μικροχλωρίδα του εντέρου για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου (Kaźmierczak-Siedlecka, 2022). Είναι ενδιαφέρον ότι η δραστηριότητα της γαστρικής μικροχλωρίδας μπορεί να είναι σχετική με την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.

Επιπλέον, η σύνθεση του μικροβιώματος παρουσιάζει διαφορές ανάμεσα σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με πολύποδα ή καρκίνο του παχέος εντέρου. Ακόμη, ενδέχεται να προξενήσει νοσήματα στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως σπαστική κολίτιδα ή κωλικούς στα βρέφη.

Οι μικροβιοτικοί μεταβολίτες, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τη γαστρική καρκινογένεση.



Εικόνα 4. Ανισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου και γαστρική καρκινογένεση.

Πηγή: pmj.bmj.com/content/92/1087/286.short

1.5.2. Ηπατοχολικές παθήσεις- Η επιρροή του μικροβιώματος

Οι ασθένειες του ήπατος και των χοληφόρων αγγείων επηρεάζουν περισσότερους από ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως, με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η επίδραση του εντερικού βακτηριακού μικροβιώματος στις ηπατικές ασθένειες είναι τεκμηριωμένη (Hartmann & Schnabl, 2022).

Πρόσφατα έχουν παρατηρηθεί περιστατικά κατά τα οποία το εντερικό μικροβίωμα εμφανίζεται σε χολές που δημιουργούν λίθους. Αυτό οφείλεται είτε σε βακτηριακή μόλυνση είτε σε διαρροή του εντερικού βλεννογόνου κατά την απόφραξη της χολής, με αποτέλεσμα να δημιουργεί παθήσεις στον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι ασθένειες του ήπατος και των χοληφόρων σχετίζονται με εντερική βακτηριακή δυσβίωση (Hartmann, 2022), η οποία ορίζεται ως ανισορροπία βακτηριακών υποπληθυσμών με σχετικές επιβλαβείς επιδράσεις στον αποικισμένο ξενιστή.

Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών που υποδηλώνουν ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τα χαρακτηριστικά και την εξέλιξη της υπάρχουσας ηπατοχολικής νόσου. Φαινομενικά τα καλύτερα δεδομένα από αυτή την άποψη έχουν προέλθει μέχρι στιγμής από μελέτες της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD), αλλά ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών εμπλέκει το εντερικό μικροβίωμα και σε άλλες διεργασίες της ηπατοχολικής νόσου.

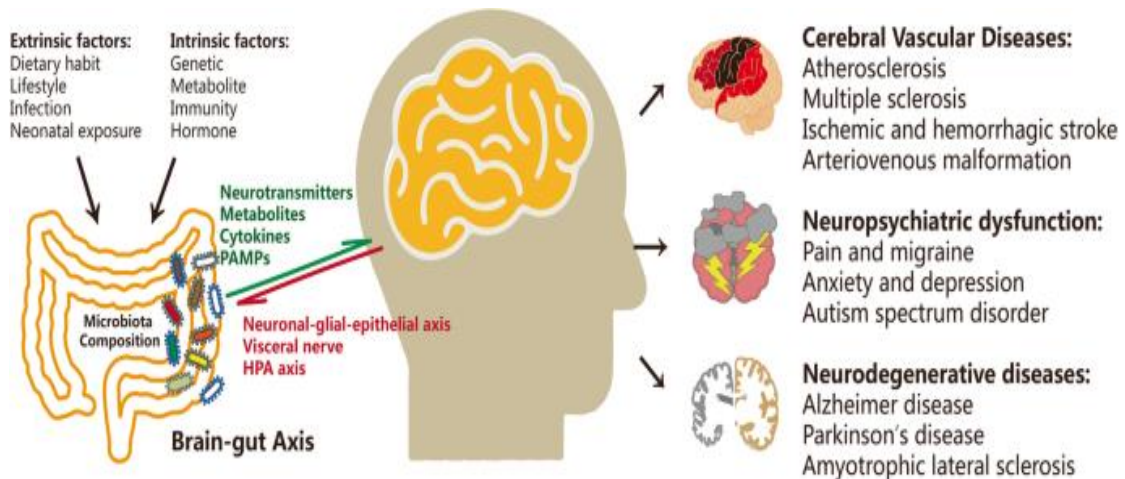
1.5.3. Εντερικό μικροβίωμα και ανοσοποιητικό σύστημα

Το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται συχνά και με τις αλλεργίες, εφόσον η εντερική μικροχλωρίδα παίζει ρόλο στην καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της ενεργοποίησης της συστημικής και τοπικής ανοσίας. Η μη επαρκής ανάπτυξη του μικροβιώματος συνήθως λόγω διατροφικών συνηθειών, διαταράσσει την ανοσολογική ισορροπία και ανοχή του οργανισμού, με συνέπεια να δημιουργούνται συνηθέστερα αλλεργίες, όπως το άσθμα ή και αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι ή να δημιουργεί αντίδραση μεταξύ του ξενιστή και του μοσχεύματος.

Επιπλέον, οι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί της εντερικής χλωρίδας ενδεχομένως να προκαλέσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις εξαιτίας της ανεπαρκούς άμυνας του οργανισμού. Η διαφορά ενός «υγιούς φλεγμαίνοντος εντέρου» και ενός εντέρου ασθενούς με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου, έγκειται στη διαφορετική φύση αλλά κυρίως στη διαφορετική ποσότητα του φλεγμονώδους διηθήματος, που είναι συνέπεια κυρίως της ανοσιακής ρύθμισης της φλεγμονής που προκαλεί στο έντερο ένα βλαπτικό ερέθισμα (GL Hold et al., 2014). Η ανοσολογική ανοχή έχει καθοριστική θέση για την πιθανότητα εμφάνισης μιας φλεγμονώδους εντεροπάθειας συνήθως σε άτομα, τα οποία είναι γενετικά προδιατεθειμένα. Αυτή η εντερική φλεγμονή μπορεί να οφείλεται όχι μόνο σε ενδογενείς αλλά και σε εξωγενείς λόγους (GL Hold et al., 2014).

1.5.4. Εντερικό μικροβίωμα και πρόκληση νευρολογικών διαταραχών

Δεν θα πρέπει να παραληφθεί ότι το εντερικό μικροβίωμα επιδρά και στο νευρικό σύστημα μέσω του άξονα εγκεφάλου-εντέρου, από τον οποίο τα μικρόβια και τα βακτηριακά προϊόντα φτάνουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον εγκεφαλο και επηρεάζουν τη συμπεριφορά του. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι δυναμικές αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου μπορούν να επηρεάσουν τη φυσιολογία και τη συμπεριφορά του εγκεφάλου (Zhu et al, 2020).



Εικόνα 5. Απορρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε εγκεφαλικές διαταραχές. Εξωτερικοί και εγγενείς παράγοντες διαμορφώνουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και συμβάλλουν περαιτέρω σε εγκεφαλικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της γνωστικής δυσλειτουργίας, του νευροεκφυλισμού και των εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων. Πηγή: pmj.bmj.com/content/92/1087/286.short

Η πρώιμη ζωή είναι μια σημαντική περίοδος στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος του ξενιστή. Η μικροχλωρίδα αποικίζει τον ξενιστή αμέσως μετά τη γέννηση μέσα σε λίγες εβδομάδες και σχηματίζει ειδικές για τα όργανα κόγχες. Η αρχική κοινή μικροχλωρίδα σχηματίζει σταδιακά παρόμοιες κοινότητες στους ενήλικες στα επόμενα 2-3 χρόνια. Επίσης, η μικροχλωρίδα μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη των νευρολογικών λειτουργιών του ξενιστή, δηλαδή, την ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών και της μνήμης. (Zhu, 2020).

1.5.5. Το εντερικό μικροβίωμα στο μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία

Μια ομάδα παραγόντων κινδύνου που είναι γνωστοί ως μεταβολικό σύνδρομο (MEtS) μπορεί τελικά να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής και εγκεφαλοαγγειακής

νόσου. Η ανάπτυξη αποτελεσματικών μεθόδων πρόληψης και χρήσιμων εργαλείων παρέμβασης, θα επωφεληθεί από τη διεξοδική κατανόηση της διαδικασίας MetS.

Η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου διαφέρει από εκείνη των υγιεινών ανθρώπων, με δυνητικά επικίνδυνα βακτηρίδια να πολλαπλασιάζονται και τα χρήσιμα βακτήρια να αναστέλλονται. Αυτή η διαφορά σχετίζεται με τα κλινικά συμπτώματα των MetS. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια ποικιλία μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, που προκαλούνται από τις ανωμαλίες του φραγμού του εντέρου, τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, το μεταβολισμό των χολικών οξέων, τη μεσολάβηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και του μεταβολισμού του ξενιστή (Wang et al, 2020).

Οι παράγοντες που οδηγούν στη δυσλειτουργία του μεταβολισμού είναι οι ίδιοι που επηρεάζουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, δηλαδή η διατροφή και ο τρόπος ζωής. Μελέτες και έρευνες έχουν δείξει πως η αύξηση του βάρους μέσα σε διαδοχικά έτη, συνδέεται με την περιορισμένη ποικιλία μικροβίων και με γενικές μεταβολές στη σύνθεση, γεγονός που επιδεινώνεται σε συνδυασμό με την περιορισμένη πρόσληψη διαιτητικών ινών. Το εντερικό μικροβίωμα ρυθμίζει τις μεταβολικές διεργασίες του οργανισμού, επομένως μπορεί να επηρεάσει το μεταβολικό σύνδρομο. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα παραγόντων, που αν αφεθούν χωρίς θεραπεία εξελίσσονται σε μεγαλύτερα μεταβολικά ελαττώματα όπως ο διαβήτης τύπου II και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Dabke et al, 2019). Πρόκειται για διαταραχές που έχουν ως κοινό τους στοιχείο την αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορούν να οδηγήσουν στην παχυσαρκία και επιστημονικά δεδομένα δείχνουν πως επηρεάζονται από το μικροβίωμα του εντέρου.

Από την άλλη πλευρά, οι διατροφικές συνήθειες κυρίως στον δυτικό κόσμο, έχουν οδηγήσει σε μεγάλα ποσοστά παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία θεωρείται ιστορικά ως μια ανισορροπία μεταξύ της ενεργειακής δαπάνης και της πρόσληψης. Ωστόσο, σε αυτή παίζουν ρόλο η μεταβολική επεξεργασία των τροφίμων, η γενετική, οι επιλογές του τρόπου ζωής και το μικροβίωμα του εντέρου του ατόμου.

1.6. Προβιοτικά, πρεβιοτικά, Συμβιωτικά

Υπάρχουν παράγοντες που συμβάλλουν θεραπευτικά σε εκείνα τα νοσήματα που φαίνεται να προκαλεί η εντερική μικροχλωρίδα που ήδη αναφέρθηκαν, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία και οι φλεγμονώδεις παθήσεις.

Αυτοί οι παράγοντες είναι τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα συμβιωτικά.

1.6.1. Προβιοτικά

Τα προβιοτικά συνδράμουν στην ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας, καθώς είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος στην υγεία του καταναλωτή (Hill et al, 2014).

Οι προβιοτικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην απορρόφηση των βιταμινών, την ισορροπία του ανοσολογικού συστήματος και την παραγωγή αμινοξέων και ενζύμων. Επειδή, λοιπόν, η χρήση τους αξιοποιείται περισσότερο για θεραπευτικούς λόγους, συχνά εκλαμβάνονται όχι ως τροφές, αλλά ως φαρμακευτικά προϊόντα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως προβιοτικό ορίζεται «ένα βιολογικό προϊόν που περιέχει ζωντανούς οργανισμούς, όπως βακτήρια, λειτουργεί ως πρόληψη ή θεραπεία ασθένειας ή κατάστασης του ανθρώπου και δεν είναι εμβόλιο». Δηλαδή, η δράση τους έγκειται στην προστασία του εντέρου από παθογόνα βακτήρια που εισάγονται στον οργανισμό μέσα από μολυσμένα τρόφιμα.

Ο ρόλος των προβιοτικών στο έντερο έγκειται στον ανταγωνισμό τους για πρωτεΐνες και γενικότερα για θρεπτικά συστατικά, γεγονός που διαμορφώνει την ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας. Πρόκειται συνήθως για τους *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* και *Bifidobacterium*, τα οποία βρίσκονται σε πολλά γαλακτοκομικά προϊόντα που περνούν από τις διαδικασίες της ζύμωσης. Το γιαούρτι και το κεφίρ αποτελούν κύρια πηγή προβιοτικών.

Η διεξοδικότερη έρευνα για το εντερικό μικροβίωμα έχει φέρει στην επιφάνεια μεγαλύτερο εύρος μικροοργανισμών, τα οποία μπορούν να καλλιεργηθούν με νέες μεθόδους και τεχνολογίες. Έτσι, υπάρχουν πλέον περισσότεροι δυνατοί θεραπευτικοί μικροοργανισμοί. Αυτοί χαρακτηρίζονται ως προβιοτικά επόμενης γενιάς (NGPs) ή ως ζωντανά βιοθεραπευτικά προϊόντα (LBPs) (Sun et al, 2016). Ενώ τα NGP εξετάζονται με βάση την εμπειρία των εργαστηρίων, τα οποία συνεχίζουν την έρευνα όπως και με τα προβιοτικά, τα LBP αποτελούν αντικείμενο διερεύνησης για φαρμακευτικές και εταιρείες βιοτεχνολογίας με στόχο τη διάθεσή τους στο εμπόριο.

Η έρευνα των Quin et al. (2018) επικεντρώθηκε στη λήψη συμπληρωμάτων. Επιχείρησε να προσδιορίσει εάν η έκθεση σε προβιοτικά από νέες μητέρες κατά τη διάρκεια του θηλασμού επηρέασε αφενός το μικροβίωμα των κοπράνων των βρεφών και αφετέρου την υγεία τους και την ανοσία του μητρικού γάλακτος. Η έρευνα

οδήγησε στο συμπέρασμα πως κατά το διάστημα των πρώτων έξι μηνών τα προβιοτικά συσχετίστηκαν με υψηλότερη αφθονία *Bifidobacterium* μόνο την εβδομάδα 1 στα βρέφη. Τα προβιοτικά δεν μετέβαλαν τους ανοσολογικούς δείκτες του μητρικού γάλακτος, όμως οι αποκρίσεις IgA στα κόπρανα ήταν υψηλότερες μεταξύ των βρεφών με συμπλήρωμα προβιοτικών. Αυτή η αναδρομική κλινική σύγκριση υποδηλώνει ότι η έκθεση σε προβιοτικά κατά τη βρεφική ηλικία έχει περιορισμένες επιδράσεις στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου (Quin et al, 2018). Επομένως, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων προβιοτικών από τη βρεφική ηλικία θα πρέπει να είναι προσεκτική, καθώς τα οφέλη είναι αμφιλεγόμενα δεδομένου πως είναι απαραίτητο να υπάρξουν οι κατάλληλοι έλεγχοι για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους.

1.6.2. Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά είναι στοιχεία που απορροφώνται δύσκολα από την τροφή και οδηγούν στην αυξημένη δραστηριότητα ενός ή περισσότερων μικροβίων του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, αφομοιώνονται δύσκολα, όμως στοχεύουν στη βελτίωση της υγείας του ανθρώπινου οργανισμού εξαιτίας της διέγερσης που δημιουργούν σε βακτήρια του εντέρου. Οι βακτηριακές αλληλεπιδράσεις είναι αυτές που χαρακτηρίζουν μία ουσία ως πρεβιοτικό, ακόμα κι αν αυτή έχει υποστεί ζύμωση σε καλλιέργεια βακτηρίων.

Σύμφωνα με τους Gibson et al (2004), οι παράγοντες που καθιστούν μία ουσία πρεβιοτικό είναι η δυνατότητα ζύμωσής του από την εντερική μικροχλωρίδα, η πρόκληση δραστηριότητας στην ωφέλιμη βακτηριακή εντερική μικροχλωρίδα και να ανταπεξέρχεται στη γαστρεντερική απορρόφηση και στην οξύτητα του γαστρικού συστήματος, πράγμα που διασφαλίζει την απαιτούμενη ποσότητα του πρεβιοτικού στο παχύ έντερο.

Τα πρεβιοτικά προκαλούν την ανάπτυξη βακτηριακών πληθυσμών, όπως τα *Bacteroides*, τα *Eubacteria*, τα *Bifidobacteria* κ.ά. Τα πρεβιοτικά όπως οι φρουκτο – ολιγοσακχαρίτες (F.O.S), η ινσουλίνη και οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (G.O.S) εντοπίζονται σε γαλακτοκομικά προϊόντα, όμως καλές πηγές πρεβιοτικών θεωρούνται επίσης τα φρούτα και τα λαχανικά, π.χ. οι μπανάνες, οι ντομάτες, τα κρεμμύδια κ.ά.

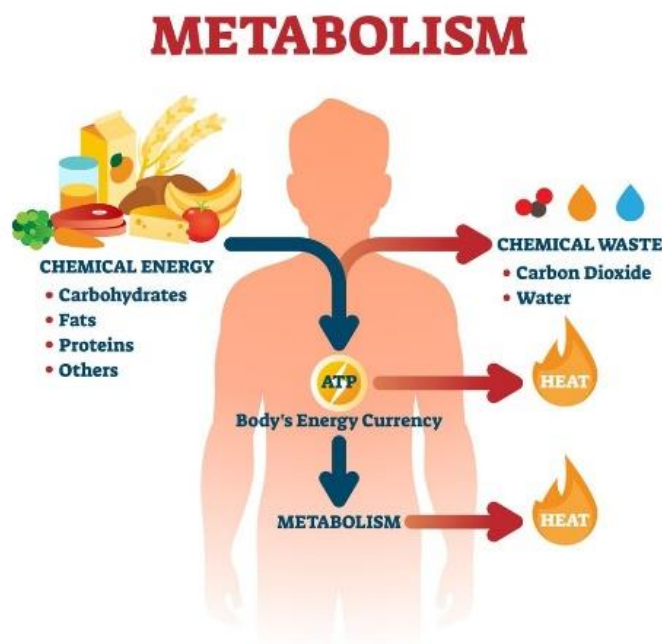
1.6.3. Συμβιωτικά

Τα συμβιωτικά αποτελούν συνδυασμό των προβιοτικών και των πρεβιοτικών, καθώς τα πρώτα μπορούν να ενισχυθούν από την ύπαρξη των δεύτερων. Πρόκειται για ζωντανούς οργανισμούς, γνωστούς και ως «φιλικά βακτήρια», η επαρκής ποσότητα κατανάλωσης των οποίων συμβάλλει στην υγεία του ξενιστή. Βέβαια, ο κατάλληλος συνδυασμός προβιοτικών και πρεβιοτικών αποτελεί πρόκληση, στοχεύει όμως στην καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στον περιορισμό των μολύνσεων του γαστρεντερικού συστήματος και στην άμυνα του οργανισμού.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Μεταβολισμός

Ο μεταβολισμός περιλαμβάνει μια σειρά από χημικές αντιδράσεις που συμβαίνουν στους ζωντανούς οργανισμούς για τη μετατροπή της τροφής σε ενέργεια και άλλα βασικά μόρια.



Εικόνα 6. Η τροφή εισέρχεται στον οργανισμό και μέσω διεργασιών μετατρέπεται στο ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου ATP για να καλύψει τις βασικές ανάγκες του.

Πηγή : slideplayer.gr/slide/11402817/

Το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου έχει διαφορετικές ταξινομικές συνθέσεις που μπορούν να μοιράζονται παρόμοιες μεταβολικές λειτουργίες (Vanni et al, 2021). Στις περισσότερες παλαιότερες παιδιατρικές μελέτες κοορτής, η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχει παρουσιαστεί με βάση την αλληλουχία του βακτηριακού γονιδίου 16S, που χρησιμοποιείται συνήθως ως γονίδιο δείκτη σε μελέτες μικροβιώματος.

Ωστόσο, η μεταβολική λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου έχει σπάνια διερευνηθεί σε παιδιατρικές κοόρτες. Ο προσδιορισμός αλληλουχίας ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) όλων των βακτηρίων στο μικροβίωμα του εντέρου θα ήταν

μεγάλος όφελος, καθώς το WGS προσδιορίζει τα είδη και τη γονιδιακή σύνθεση με υψηλότερη ανάλυση σε σύγκριση με τη μέθοδο 16S14.

Το WGS, ωστόσο, έχει χρησιμοποιηθεί σπάνια για μεγάλα σύνολα δεδομένων επειδή είναι ακριβό και επίπονο. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί πολλαπλά προηγμένα εργαλεία βιοπληροφορικής για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, όπως τα PICRUSt215, Tax4Fun216 και Piphillin17. Αυτά τα εργαλεία προβλέπουν τα λειτουργικά μονοπάτια του μικροβιώματος με βάση τις αλληλουχίες 16S rRNA και παράγουν αποτελέσματα που μοιάζουν με δεδομένα μεταβολικών μονοπατιών αλληλουχίας βακτηριακού γονιδιώματος (Tapiainen et al, 2019).

Η έρευνα των Vanni et al, 2021 συνέκρινε τα δεδομένα των μεταβολικών μονοπατιών του εντερικού μικροβιώματος, κι έτσι ήρθαν στο φως αρκετά μεταβολικά μονοπάτια που διέφεραν σημαντικά μεταξύ των λειτουργικών προφίλ των μικροβιωμάτων του εντέρου σε βρέφη ηλικίας ενός έτους, ανάλογα με το αν γεννήθηκαν μέσω καισαρικής ή κοιλικής οδού. Πέντε από αυτά τα μονοπάτια συνδέθηκαν με τη βιοσύνθεση λιπαρών οξέων και λιπιδίων. Η σύνδεση των μεταβολικών μονοπατιών με τα λιπαρά οξέα και τα λιπίδια αναδεικνύει τον ρόλο του μικροβιώματος στην παχυσαρκία, μέσα από τον μεταβολισμό αυτών των συστατικών.

2.2. Εισαγωγή στην παχυσαρκία

Παχυσαρκία ορίζεται το υπερβολικό βάρος με παράλληλη, μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό, που μπορεί να βλάψει την συνολική υγεία ενός ατόμου (Damms-Machado et. al., 2015).

Λόγω της συχνότητας εμφάνισής της στον πληθυσμό, η παχυσαρκία έχει εξελιχθεί σε μια επιδημία που αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου παγκοσμίως (Tseng & Wu, 2019).



Εικόνα 7: Το ενεργειακό ισοζύγιο πρέπει να είναι πλήρως ισορροπημένο για ένα υγιές σωματικό βάρος. Πηγή:

www.mednutrition.gr/portal/lifestyle/systaseis-diatrofis/13867-energeiako-isozygio

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 39% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού ήταν υπέρβαροι το 2016 και το 13% ήταν παχύσαρκοι. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε επίσης από 7% το 1980 σε 12,5% στις μέρες μας.

Η παχυσαρκία έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια επιδημία και κρίση δημόσιας υγείας, ειδικά τις τελευταίες δεκαετίες, ενώ η συχνότητα της παχυσαρκίας συνεχίζει να αυξάνεται με ανησυχητικό ρυθμό. Σχεδόν δύο δισεκατομμύρια ενήλικες σε όλο τον κόσμο θεωρούνται υπέρβαροι, περισσότεροι από τους μισούς από τους οποίους ταξινομούνται ως παχύσαρκοι.

Επιπλέον, η έξαρση της παγκόσμιας επιδημίας παχυσαρκίας έχει συνδεθεί με την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών παραγόντων κινδύνου για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, του διαβήτη τύπου II (T2D), της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD), της αθηροσκλήρωσης, κ.α. Επίσης, χαρακτηρίζεται από μια ενεργειακή ανισορροπία που προκύπτει από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της απορρύθμισης της κεντρικής όρεξης και της τροφικής ανταμοιβής και πολλαπλών βιολογικών, ιστολογικών, ανοσολογικών και μεταβολικών αλλαγών σε λιπώδη, ηπατικό, μυϊκό, εγκεφαλο και εντερικό ιστό.

Η παχυσαρκία στη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισής της, προκαλείται από μια μακροχρόνια διαφορά μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της δαπάνης - μια ανισορροπία που φαινομενικά αποκαθίσταται εύκολα με την αύξηση της άσκησης και τη μείωση της κατανάλωσης θερμίδων. Ωστόσο, όσο απλή και αν φαίνεται αυτή η λύση, για πολλούς ανθρώπους η απώλεια περιττού βάρους είναι δύσκολο να επιτευχθεί και ακόμη πιο δύσκολο να διατηρηθεί. Ο λόγος αυτής της δυσκολίας είναι ότι η ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη, και κατ' επέκταση το σωματικό βάρος, ρυθμίζονται μέσω πολύπλοκων ορμονικών, νευρικών και μεταβολικών μηχανισμών που βρίσκονται υπό την επίδραση πολλών περιβαλλοντικών παραγόντων και εσωτερικών αποκρίσεων. Προσθέτοντας σε αυτή την πολυπλοκότητα, οι μικροοργανισμοί (μικρόβια) που αποτελούν τη μικροχλωρίδα του εντέρου ασκούν άμεσες επιδράσεις στην πέψη, την απορρόφηση και το μεταβολισμό των τροφών.

Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου ασκεί μια ποικιλία προστατευτικών, δομικών και μεταβολικών επιδράσεων τόσο στο εντερικό περιβάλλον όσο και στους περιφερειακούς ιστούς, επηρεάζοντας έτσι το σωματικό βάρος ρυθμίζοντας το μεταβολισμό, την όρεξη, το μεταβολισμό των χολικών οξέων και το ορμονικό, καθώς και ανοσοποιητικό σύστημα. (Matthias Van Hul & Patrice D. Cani, 2023)

Έτσι, το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου έχει τελικά αναδειχθεί ως ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την παχυσαρκία, με απaráμιλλο επίπεδο συμμετοχής στη δημιουργία και εξέλιξη της παχυσαρκίας. Ενώ οι πρώτες αναφορές αποκάλυψαν την παρουσία δυσβίωσης του εντέρου σε ασθενείς με παχυσαρκία, οι προσπάθειες την τελευταία δεκαετία επικεντρώθηκαν στην αποσαφήνιση των βακτηριακών οδών και των μηχανισμών σηματοδότησης που μπορεί να επηρεάσουν τη φυσιολογία του ξενιστή και να προκαλέσουν ή να διατηρήσουν την παχυσαρκία.

Πράγματι, τα βακτήρια του εντέρου εμπλέκονται στη ρύθμιση ενός ευρέος φάσματος φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως το λίπος, η ομοιοστάση, η φλεγμονή και η αντίσταση στην ινσουλίνη, μέσω της παραγωγής διαφόρων μικροβιακών μεταβολιτών και συστατικών, πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Έτσι, μια μετατόπιση από την υγιή συμβίωση μεταξύ της μικροχλωρίδας και του ξενιστή στην δυσβίωση μπορεί να συμβάλει στην εναπόθεση υπερβολικού λίπους με επακόλουθες επιπλοκές.

Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας μαζικής παράλληλης αλληλούχισης, έχει αποκαλυφθεί ένας αυξανόμενος αριθμός ειδικών γνώσεων σχετικά με τις πολύπλοκες συνδέσεις μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της παχυσαρκίας.

Ο τεράστιος αριθμός μικροβιακών κυττάρων στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό τεκμηριώθηκε πριν από μισό αιώνα, ενώ η αμοιβαιότητα τους με τον άνθρωπο-ξενιστή αναγνωρίστηκε πριν από δέκα περίπου χρόνια (Tseng & Wu, 2019).

Η αναλογία των γενών *Firmicutes/Bacteroides* ήταν ο πρώτος δείκτης που προέκυψε από τις αρχικές μελέτες, εκ των οποίων μια μεγαλύτερη τιμή των πρώτων, συνεπάγεται και μεγαλύτερη ευαισθησία στην παχυσαρκία στον ξενιστή (Chen & Divaraj, 2018). (Nicolucci et al, 2017).

Ακόμα, όσον αφορά τα βακτήρια, το γένος *Roseburia* ήταν φαινομενικά ωφέλιμο για την παχυσαρκία καθώς αυξανόταν στα κόπρανα όταν τα παχύσαρκα άτομα κατανάλωναν περισσότερους δύσπεπτους πολυσακχαρίτες, το *Bacteroides* ήταν εμφανές μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων, τα *Oscillospira*, *Erwinia*, *Succinivibrio* και

Alistipes ήταν πιο άφθονα σε άτομα με φυσιολογικό βάρος από ό,τι στους ανθρώπους με παχυσαρκία. Από την άλλη πλευρά, το *Akkermansia muciniphila* ήταν ένα εντερικό βακτήριο που έδινε ελπίδα για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (Tseng & Wu, 2019).

Τελικά, η μελέτη για την αιτιολογία της παχυσαρκίας έχει προχωρήσει πολύ από τότε που παρατηρήθηκε ο αυξανόμενος επιπολασμός της. Σε σχέση με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την παχυσαρκία όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση που ήδη αναφέρθηκαν, η μικροχλωρίδα του εντέρου αναδεικνύεται ως ένας σχετικά νέος παράγοντας, η επίδραση του οποίου μπορεί να είναι πιο σημαντική σε σχέση με τους άλλους.

Επομένως, η τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων διατροφής δεν είναι μόνο μια θεωρητικά αποτελεσματική προσέγγιση για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αλλά αντιπροσωπεύει επίσης μια πιθανή θεραπευτική οδό για την παχυσαρκία.

2.3. Ταξινόμηση Παχυσαρκίας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έθεσε ως κριτήριο για την ταξινόμηση της παχυσαρκίας τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ), ο οποίος αφορά το βάρος του σώματος σε kg διαιρούμενο από το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m^2). Έτσι, καθορίζονται τα υπέρβαρα, παχύσαρκα και σοβαρά παχύσαρκα άτομα. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος σχετίζεται επίσης με το σωματικό λίπος και το ύψος του ατόμου. Για την παχυσαρκία, τα όρια για το λίπος θεωρούνται τα >25% στους άνδρες και >35% στις γυναίκες. Τα όρια αυτά συμβάλλουν και στην κατανόηση του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο σχετικά με την εμφάνιση κάποιου πιθανού νοσήματος (Purnell, 2018).

Πίνακας 2. Ταξινόμηση των παχύσαρκων ατόμων με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με τη παχυσαρκία νοσημάτων Πηγή : ΠΟΥ, <https://europepmc.org/article/nbk/nbk541070>

Ταξινόμηση	ΔΜΣ (Kg/m ²)	Κίνδυνος για σχετικά νοσήματα
------------	--------------------------	-------------------------------

Λιποβαρής	<18,5	Χαμηλός
Φυσιολογικού βάρους	18,5-24,9	Φυσιολογικός
Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος
Παχύσαρκος		
Στάδιο 1	30-34,9	Μέτριος
Στάδιο 2	35-39,9	Σοβαρός
Στάδιο 3	>40	Πολύ σοβαρός

Επιπλέον, στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται επίσης και η περίμετρος μέσης (Waist), η περίμετρος των ισχίων ή η μεταξύ τους σχέση. Μάλιστα, αυτή η μέθοδος θεωρείται αξιόπιστη για την εκτίμηση της παχυσαρκίας, αλλά και την πιθανή εμφάνιση νοσημάτων, όπως η καρδιαγγειακή νόσος ή ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Στα παχύσαρκα άτομα υπάρχουν δύο τύποι κατανομής λίπους τοπικά, που μπορεί να εντοπιστεί μέσα από την περίμετρο μέσης και ισχίων. Αρχικά, η περιφερειακή παχυσαρκία και η σπλαχνική ή κεντρική παχυσαρκία, όπου το λίπος συγκεντρώνεται στο άνω μέρος του σώματος, ενώ στην πρώτη περίπτωση βρίσκεται στους μηρούς, στους γλουτούς ή και στα δύο.

Η κεντρική παχυσαρκία φαίνεται να εμφανίζει τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και συνιστά τη νοσογόνο παχυσαρκία. Επομένως, εάν δεν υπάρχει άλλος παράγοντας, η αύξηση του βάρους του σώματος μεμονωμένα, δεν αρκεί προκειμένου να προκαλέσει τη νόσο. Όσον αφορά την περίμετρο των ισχίων, οι τιμές που δίνονται είναι $> 0,72$, όμως οι επιπλοκές της παχυσαρκίας αυξάνονται σε $> 0,9$ για τις γυναίκες και > 1 για τους άνδρες.

2.4. Αίτια της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία είναι πολύ-παραγοντικό νόσημα με πολύπλοκα αίτια που αφορούν γενετικούς μηχανισμούς ή τον τρόπο αλληλεπίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος με τον μεταβολισμό. Μπορούν επίσης να σχετίζονται με την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, την έλλειψη ύπνου και το άγχος. Άλλωστε, στις σύγχρονες κοινωνίες, το στρες προκαλείται από τους ταχείς ρυθμούς και τη μη ισορροπημένη διατροφή των ατόμων.

Οι ενδοκρινικές παθήσεις μπορούν να σχετίζονται με αύξηση βάρους, όμως στην πραγματικότητα μπορούν να προκαλέσουν παχυσαρκία σε ένα πολύ μικρό ποσοστό.

Στα ενδοκρινικά αίτια της παχυσαρκίας περιλαμβάνονται επίσης και η εμμηνόπαυση, οι πολυκυστικές ωοθήκες και το σύνδρομο Cushing. Από την άλλη πλευρά, στα παιδιά, οι λόγοι που προκαλούν παχυσαρκία είναι συνήθως η έλλειψη αυξητικής ορμόνης και οι όγκοι του υποθαλάμου.

Πιο αναλυτικά, στους ενήλικες οι ενδοκρινικές παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν την παχυσαρκία είναι οι εξής (Thaker, 2017):

- **Σύνδρομο Cushing :** Στην περίπτωση αυτή πρόκειται για κεντρική παχυσαρκία, διότι παρουσιάζεται στην περιοχή της κοιλιάς, σε αντίθεση με τα άκρα του ατόμου, τα οποία είναι ισχνά. Το λίπος επίσης μπορεί να συσσωρευτεί στον τράχηλο ή στο πρόσωπο. Στα παιδιά το σύνδρομο αυτό αποτελεί συνήθως την αιτία επιβράδυνσης της ανάπτυξης του ύψους και της γενικευμένης παχυσαρκίας.
- **Σύνδρομο πολυκυστικών Ωοθηκών:** Μεγάλο μέρος των γυναικών με πολυκυστικές ωοθήκες εμφανίζουν αυξημένο σωματικό βάρος.
- **Υποθυρεοειδισμός:** Επιδρά στον μεταβολισμό με συνέπεια την αύξηση του βάρους, όμως θεωρείται σπάνιο να ο υποθυρεοειδισμός να είναι υπαίτιος για τη σοβαρή παχυσαρκία.
- **Εμμηνόπαυση:** Η ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης οδηγεί στην κεντρική συσσώρευση του λίπους.
- **Παθήσεις υποθαλάμου:** Η ύπαρξη βλάβης οδηγεί σε παχυσαρκία.
- **Υπογοναδισμός:** Όταν τα επίπεδα τεστοστερόνης στους άντρες είναι χαμηλά, αυτό συνεπάγεται τη μείωση της μυϊκής μάζας και την αύξηση του λίπους αντίστοιχα.
- **Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης:** Το λίπος του σώματος αυξάνεται κεντρικά κυρίως κατά την έλλειψη της αυξητικής ορμόνης.

(Gregoire, F. M,2001)

Επιπλέον ένας εξωτερικός παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία είναι τα γλυκοκορτικοειδή φάρμακα, η οξική μεγεστρόλη, τα αντισυλληπτικά δισκία, οι φαινοθειαζίνες, δηλαδή, τα αγχολυτικά, η ινσουλίνη, τα αντιδιαβητικά δισκία κλπ. Παράλληλα, και η κληρονομικότητα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Έχει κατά καιρούς παρατηρηθεί πως ο δείκτης μάζας σώματος παρουσιάζει συσχετίσεις μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού. Βέβαια, δεν είναι εύκολος ο καθορισμός της σύνδεσης αυτής, παρόλο που το γονιδίωμα (genome scan) διερευνάται για την προσέγγιση της παχυσαρκίας.

Έρευνες έχουν δείξει πως η παχυσαρκία επιδρά σημαντικά στη σύνθεση και τη λειτουργία της εντερικής χλωρίδας. Μελέτες έδειξαν επίσης ότι ο αποικισμός μυών ελευθέρων μικροβίων με μικροβίωμα από παχύσαρκους μύες είχε ως αποτέλεσμα οι μύες να πάρουν βάρος, χωρίς να μεταβληθεί το διαιτολόγιό τους (Γύπας & Μεντής, 2013). Η δράση του μικροβιώματος αναφορικά με την παχυσαρκία έγκειται στην ενίσχυση της ικανότητας του ξενιστή να αντλεί περισσότερες θερμίδες από την τροφή, αλλά και στην επικοινωνία του με το μικροβίωμα μέσω των ενδοκρινικών κυττάρων.

Τα γενετικά αίτια της παχυσαρκίας ταξινομούνται στα μονογενή αίτια, δηλαδή, αυτά που προκαλούνται από μία μόνο γονιδιακή μετάλλαξη, που εντοπίζεται κυρίως στο μονοπάτι της λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Επίσης, η συνδρομική παχυσαρκία, η οποία είναι η σοβαρή παχυσαρκία που σχετίζεται με άλλους φαινοτύπους όπως νευρο-αναπτυξιακές ανωμαλίες και άλλες δυσπλασίες οργάνων/συστημάτων και η πολύ-γονιδιακή παχυσαρκία που προκαλείται από αθροιστική συμβολή μεγάλου αριθμού γονιδίων των οποίων η επίδραση ενισχύεται σε ένα περιβάλλον «προαγωγής αύξησης βάρους» (Thaker, 2017).

Πολλά από τα γονίδια που προσδιορίζονται για τη μονογονιδιακή παχυσαρκία διαταράσσουν το ρυθμιστικό σύστημα της όρεξης και του βάρους. Οι περισσότερες μεταλλάξεις απαιτούν δύο δυσλειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου σε ομόζυγη ή σύνθετη ετερόζυγη μορφή για να εκδηλωθεί ο φαινότυπος. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αίτια της μονογονιδιακής παχυσαρκίας.

Πίνακας 3. Γονίδια που εμπλέκονται στην παχυσαρκία

NAME	GENE	MIM	MODE of INHERITANCE	CHROMOSOMAL POSITION
Leptin	<i>LEP</i>	164160	AR	7q32.1
Leptin receptor	<i>LEPR</i>	601007	AR	1p31.2
Proopiomelanocortin	<i>POMC</i>	176830	AR	2p23.2
Melanocortin 4 receptor	<i>MC4R</i>	155541	AD/AR	18q21.32

NAME	GENE	MIM	MODE of INHERITANCE	CHROMOSOMAL POSITION
Single-minded Drosophila Homologue-1	<i>SIM1</i>	603128	AD	6q16.3
Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2	<i>NTRK2</i>	600456	AD	9q21.33
Kinase suppressor of Ras2	<i>KSR2</i>	610737	AD	12q24.22-q24.23
Carboxypeptidase Proconvertase 1	<i>CPE</i>	114855	AD	4q32.3
Brain Derived Neurotropic factor	<i>PCSK1</i>	162150	AR	5q15
	<i>BDNF</i>	113505	AD	11p14.1
SH2B adaptor protein	<i>SH2B1</i>	608937	AD	16p11.2
Tubby, Homologue of Mouse	<i>TUB</i>	601197	AR	11p15.4

Η συνδρομική παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται σε χρωματοσωματικές ανωμαλίες σε κάποια γονίδια ή σε γενετικές ατέλειες. Το σύνδρομο Prader - Willi (PWS) αποτελεί έναν από τους πιο γνωστούς τύπους της παχυσαρκίας που προκαλείται λόγω διαταραχής σε χρωμόσωμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση πρόκειται για πρόωμη παχυσαρκία ως συνέπεια δυσλειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος ή υπερφαγίας (Cunningham et al, 2021). Όσον αφορά την πολυγονιδιακή παχυσαρκία, μέσα από μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος έχουν προσδιοριστεί περισσότερες από 40 γενετικές παραλλαγές που έχουν σχέση με τον κίνδυνο για την παχυσαρκία και τον υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος. Ωστόσο, οι περιπτώσεις κατά τις οποίες η παχυσαρκία αποδίδεται στη μετάλλαξη ενός νουκλεοτιδίου ανήκουν μόνο στο 5-10%. Παρ' όλα αυτά, οι γενετικές μελέτες έχουν προσφέρει μια σημαντική συμβολή ως προς την

παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας, ενώ παράλληλα έχουν τονίσει τη λειτουργία του υποθαλάμου ως ρυθμιστή της όρεξης.

Κάποιες από αυτές τις γενετικές παραλλαγές που εμπλέκονται με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος είναι ο πολυμορφισμός rs7782313 του γονιδίου MC4R, ο πολυμορφισμός rs9939609 του γονιδίου FTO και ο πολυμορφισμός rs2815752 του γονιδίου NEGR1.

2.5. Παθοφυσιολογία παχυσαρκίας

2.5.1. Ενεργειακό ισοζύγιο

Η παχυσαρκία προκύπτει από ένα χρόνιο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο που ρυθμίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ενδοκρινικών ιστών και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Cunningham et al, 2021). Πιο συγκεκριμένα, όταν η πρόσληψη της ενέργειας είναι περισσότερη από αυτή που ένα άτομο καταναλώνει, τότε προκαλείται αύξηση του σωματικού βάρους. Η ενέργεια αυτή μπορεί να προσλαμβάνεται από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπος. Η κατανάλωση των υδατανθράκων αποδίδει 4 cal, του λίπους 9, kcal και της πρωτεΐνης 4 kcal. Συνεπώς, η πρόσληψη τροφής διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας ειδικά αν ακολουθείτε από καθιστική ζωή και έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (Gadde et al, 2018). Επιπρόσθετα, εκτός από τις τροφές, η συχνότητα που ένα τρόφιμο καταναλώνεται είναι εξίσου σημαντική, διότι φαίνεται πως τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες μέσα σε λιγότερα γεύματα.

Η σύνδεση της παχυσαρκίας με τη συχνότητα κατανάλωσης της τροφής και τον μεταβολισμό έγκειται στη μεταγευματική υπερινσουλιναμία. Η αυξημένη έκκριση της ινσουλίνης λόγω των μεγάλων γευμάτων οδηγεί στην αύξηση της αποθήκευσης του λίπους (Khanna & Rehman, 2021).

Η κατανάλωση ενέργειας στο ενεργειακό ισοζύγιο μπορεί να έχει τις ακόλουθες μορφές:

- τη σωματική δραστηριότητα, δηλαδή την κίνηση των σκελετικών μυών που οδηγεί στην αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας πάνω από τα επίπεδα που έχει ο βασικός μεταβολισμός
- την τροφογενή θερμογένεση, δηλαδή την ενέργεια που καταναλώνεται για την απορρόφηση και την πέψη των τροφών, ενώ ισούται με το 10% των θερμίδων που καταναλώνονται καθημερινά. Το ωράριο των γευμάτων σχετίζεται με τη τροφογενή

θερμογένεση, γιατί αυτή αυξάνεται τις πρωινές ώρες και μειώνεται το βράδυ, επομένως, τα άτομα που έχουν τάση προς την παχυσαρκία και παραλείπουν το πρωινό γεύμα, επηρεάζουν αρνητικά τον οργανισμό τους.

- τον βασικό μεταβολισμό, δηλαδή τον ελάχιστο ποσό της ενέργειας που απαιτείται σε μια κατάσταση κατά την οποία η θερμοκρασία του περιβάλλοντος είναι ίδια με αυτή του σώματος. Αυτή η ενέργεια αποσκοπεί στη λειτουργία όλων των οργάνων π.χ. των νεφρών, των πνευμόνων και της καρδιάς. Επιπλέον, κι άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία ή το φύλο επιδρούν στον βασικό μεταβολισμό, με κυριότερο το σωματικό βάρος.

Οι ακριβείς τρόποι με τους οποίους η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει την εμφάνιση της παχυσαρκίας διερευνώνται συνήθως μέσα από ζωικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μικροβίων και των ξενιστών τους και για την εξέταση των επιδράσεων των θεραπειών μικροβίων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει την ικανότητα να επηρεάζει τη φυσιολογία του ξενιστή τόσο προς όφελος, όσο και εις βάρος του, μέσω μικροβιακών μεταβολιτών. Σχεδόν το 10% όλων των μεταβολιτών που κυκλοφορούν σε έναν ενήλικα άνθρωπο προέρχονται από τη μικροχλωρίδα και συμμετέχουν σε μεταβολικές οδούς.

2.5.2. Άξονας εγκεφάλου – εντέρου

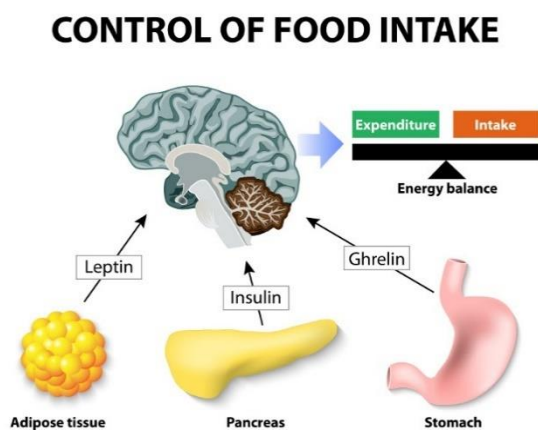
Ο ρόλος του λίπους και η σύνδεσή του με το γαστρεντερικό σύστημα ήρθαν στο φως μέσα από την αναζήτηση νέων θεραπειών για την παχυσαρκία. Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός εκκρίνει ορμόνες και το γαστρεντερικό σύστημα εκκρίνει νευροπεπτίδια.

Η λειτουργία του λεπτού και το παχέος εντέρου συνδέεται με το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω του εξειδικευμένου εντερικού νευρικού συστήματος (ΕΝΣ), το οποίο επηρεάζει επίσης το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό αυτόνομο νευρικό σύστημα. Αυτός ο εντεροεγκεφαλικός άξονας (άξονας εγκεφάλου-εντέρου), ο οποίος αποτελείται από το πνευμονογαστρικό νεύρο, τις γαστρεντερικές ορμόνες, τον υποθάλαμο και κέντρα του εγκεφαλικού φλοιού, ρυθμίζει και ελέγχει την αίσθηση της πείνας.

Το άδειο στομάχι απελευθερώνει γκρελίνη, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την αίσθηση της όρεξης και συνεπώς της πείνας. Οι ειδικές περιοχές διέγερσης του

τοξοειδούς πυρήνα και το νευροπεπτίδιο Υ ενεργοποιούνται από τη γκρελίνη. Αυτό στη συνέχεια προκαλεί ένα αίσθημα πείνας στα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, το οποίο εκπληρώνεται με το φαγητό. Η επακόλουθη αίσθηση κορεσμού και έλλειψη όρεξης (ή εναλλακτικά, η απουσία πείνας) επηρεάζονται από τη δραστηριότητα μιας διαφορετικής οδού, της μελανοκορτίνης (αMSH). Όταν αυτή η διαδρομή είναι ενεργή, η πείνα μειώνεται και βιώνεται ο κορεσμός. Οι ορμόνες, ο υποθάλαμος και τα ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου δημιουργούν έναν νευροενδοκρινολογικό κύκλο που είναι ισορροπημένος, με αποτέλεσμα κάθε απόκλιση από αυτόν να συνοδεύεται από αύξηση του σωματικού βάρους.

Εκτός από τη γκρελίνη και η λεπτίνη έχει αντίκτυπο στη ρύθμιση της πείνας. Όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη που παράγεται στα λιπώδη κύτταρα από το γονίδιο «ob» (γονίδιο παχυσαρκίας). Η αίσθηση της πείνας ή του κορεσμού ελέγχεται από την επίδρασή της στον υποθάλαμο μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων. Τα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα είναι μια αντανάκλαση των ενεργειακών αποθεμάτων του λιπώδους ιστού του. Η χαμηλή πρόσληψη θερμίδων και η αυξημένη κατανάλωση ενέργειας είναι αποτέλεσμα υψηλών επιπέδων λεπτίνης. Τόσο η λεπτίνη όσο και η ινσουλίνη προκαλούν αναστολή της διατροφικής πρόσληψης. Είναι πιθανό η υψηλή συγκέντρωση της ινσουλίνης να προκαλεί την παχυσαρκία (Flier, J. S., Harris, M., Hollenberg, 2000) (Fishbein, L., 2001).



Εικόνα 8. Η ορμόνες γκρελίνη, λεπτίνη και ινσουλίνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της παχυσαρκίας Πηγή : [10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x)

2.6. Διατροφή

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί σε επίπεδα επιδημίας παγκοσμίως. Η στόχευση της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι μια δυνατότητα στη συνεχιζόμενη αναζήτηση νέων στρατηγικών θεραπείας.

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει το ρόλο των βακτηρίων του εντέρου στη ρύθμιση και τον έλεγχο του μεταβολισμού του ξενιστή. Υπάρχουν επίσης αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν πώς αλληλοεπιδρούν η μικροχλωρίδα του εντέρου, οι εγγενείς παράγοντες, το περιβάλλον και οι μεταβολικές διαταραχές. Ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει το μικροβίωμα του εντέρου αποδεικνύεται ότι είναι η διατροφή. Τα πρότυπα διατροφής και η βραχυπρόθεσμη πρόσληψη συγκεκριμένων διαιτών αλλάζουν τη σύνθεση της χλωρίδας του εντέρου (Delzenne & Rodriguez, 2022).

Επιπλέον, τα διατροφικά προβλήματα συνδέονται με τη μεταβολή της σύνθεσης και της λειτουργίας της μικροχλωρίδας του εντέρου, όπως αποδεικνύεται από μελέτες που συγκρίνουν παχύσαρκους ή διαβητικούς τύπου II ασθενείς με υγιή άτομα.

Μια νέα στρατηγική για τον έλεγχο της παχυσαρκίας και του κάρδιο-μεταβολικού κινδύνου φαίνεται να εστιάζει στα βακτήρια του εντέρου και της αλληλεπίδρασης τους με πρεβιοτικά σκευάσματα (Holscher, 2017).

Αν και τα πιθανά οφέλη αυτής της στρατηγικής είναι ξεκάθαρα σε προκλινικά μοντέλα, η αποτελεσματικότητα των πρεβιοτικών στον άνθρωπο είναι λιγότερο μετρήσιμη. Περιγράφονται, λοιπόν, τα βασικά χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου που επηρεάζουν τη μεταβολική απόκριση σε παρεμβάσεις σε διαιτητικές και πρεβιοτικές στο πλαίσιο της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών ασθενειών, προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η ανταπόκριση στη διατροφική παρέμβαση (Frame et al, 2020).

Η δίαιτα παρέχει στα βακτήρια και στο μικροβίωμα του εντέρου τροφή και πηγή ενέργειας. Οι διατροφικές αλλαγές είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου, που αναμένεται να επηρεάσει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου περίπου πέντε φορές περισσότερο από τη γενετική. Οι μακροπρόθεσμες αλλαγές στο διατροφικό πρότυπο έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν σημαντικά τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, αλλά οι βραχυπρόθεσμες διατροφικές προσαρμογές μπορεί να οδηγήσουν μόνο σε προσωρινές αλλαγές (Ελμαλικλής, 2021). Έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες σε μοντέλα ζώων, μελέτες μικρών τροφών ή μελέτες συμπληρωμάτων, καθώς ήταν δύσκολο να κατανοηθεί ή να ρυθμιστεί η δίαιτα στους

ανθρώπους αρκετά καλά, ώστε να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα της συνήθους διατροφής τους. Η ποικιλομορφία της δίαιτας και η ποιότητα των τροφίμων είναι οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου, με πιο ποικίλες και υψηλότερης ποιότητας δίαιτες που έχουν ως αποτέλεσμα πιο διαφοροποιημένα και φαινομενικά πιο υγιή βακτήρια του εντέρου. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις φυτικές δίαιτες, οι οποίες έχουν μια ποικιλία διαιτητικών ινών. Η μικροχλωρίδα είναι περισσότερο διαφοροποιημένη όσο πιο ποικίλες είναι οι ίνες (Holscher, 2017). Από την άλλη πλευρά, η έλλειψη ποικιλίας και υψηλής ποιότητας διατροφής των ηλικιωμένων έχει συσχετιστεί με αδυναμία, φλεγμονή και υποβαθμισμένα κλινικά αποτελέσματα. Σε όλο το μήκος της πεπτικής οδού, η ποικιλομορφία και η σύνθεση του μικροβιώματος διαφέρουν επίσης σημαντικά, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με διαφορετική έκθεση σε διατροφικά συστατικά. Η πλήρης κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της διατροφής και του μικροβιώματος του εντέρου σε υγιείς ενήλικες θα αποτελέσει τη βάση για την κατανόηση του ρόλου της διατροφής και του μικροβιώματος του εντέρου στην πρόληψη και θεραπεία ασθενειών (Frame et al, 2020).

ΤΡΙΤΟ ΜΕΡΟΣ

3. Ο ρόλος του μικροβιώματος στη διατροφή και την παχυσαρκία

Το μικροβίωμα του εντέρου, το οποίο αναφέρεται στους μικροοργανισμούς που κατοικούν στη γαστρεντερική οδό, έχει συνδεθεί με μια ποικιλία παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας. Η έρευνα έχει δείξει ότι η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου επηρεάζεται από τη διατροφή και ότι μια ανθυγιεινή διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπίες στη μικροχλωρίδα του εντέρου που συμβάλλουν στην παχυσαρκία (Turnbaugh et al., 2009).

Συγκεκριμένα, οι μικροοργανισμοί που αποτελούν τη μικροχλωρίδα του εντέρου ασκούν άμεσες επιδράσεις στην πέψη, την απορρόφηση και το μεταβολισμό της τροφής. (Bäckhed et al., 2004)

Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου ασκεί μια ποικιλία προστατευτικών, δομικών και μεταβολικών επιδράσεων τόσο στο εντερικό περιβάλλον όσο και στους περιφερειακούς ιστούς, επηρεάζοντας έτσι το σωματικό βάρος.

Τελικά, το μικροβίωμα έχει την ικανότητα να ρυθμίζει το μεταβολισμό, την όρεξη, το μεταβολισμό των χολικών οξέων, το ορμονικό και ανοσοποιητικό σύστημα μέσω μηχανισμών που θα αναλυθούν διεξοδικά παρακάτω. (Matthias Van Hul & Patrice D. Cani., Nature Reviews Endocrinology , 2023)

Προηγμένες τεχνολογίες, που ονομάζονται ωμικά (δηλαδή, μεταγονιδιοματική, μετα-μεταγραφομική, μετα-πρωτεομική και μεταβολομική) είναι τώρα διαθέσιμες για να αποκρυπτογραφήσουν σε βάθος αυτήν την αλληλεπίδραση αναλύοντας τα βακτηριακά γονίδια/προϊόντα που εξάγονται από δείγματα κοπράνων ή εντερικές βιοψίες. Η τεχνική πρόοδος στη μελέτη του μικροβιώματος του εντέρου μας επέτρεψε να εντοπίσουμε υψηλότερη βακτηριακή ποικιλομορφία σε υγιή άτομα.

Η αλλαγή της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να παίζει ισχυρό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Οι εντερικές βακτηρίες χωρίζονται σε δύο κύριες ομάδες, τα *Firmicutes* και τα *Bacteroidetes*. Ο Ley και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν μέσω της αλληλουχίας του γονιδίου 16S rRNA μια χαμηλότερη αφθονία της φυλής *Bacteroidetes* και μια σημαντική αύξηση των επιπέδων *Firmicutes* σε ένα μοντέλο παχύσαρκων ποντικών με έλλειψη λεπτίνης (ob/ob) . Λίγους μήνες αργότερα, ο Turnbaugh, από την ίδια ομάδα, επιβεβαίωσε την αυξημένη αναλογία *Firmicutes* έναντι *Bacteroidetes* του βακτηριακού DNA του τυφλού αυτού του παχύσαρκου

μοντέλου ποντικού σε σύγκριση με άπαχα υγιή ποντίκια μέσω της τεχνικής αλληλουχίας μεταγονιδιωματικών κυνηγετικών όπλων. Τα ποντίκια Ob/ob εμφάνισαν επίσης υψηλότερα επίπεδα Archaea εντός της μικροβιακής κοινότητας του τυφλού σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου. Αυτές οι τροποποιήσεις της αφθονίας των βακτηρίων έχουν οδηγήσει σε βαθύτερες μικροβιακές έρευνες του εντέρου σε άλλα μοντέλα παχυσαρκίας και σε ανθρώπους. Επομένως, άλλες μελέτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν δείξει συσχέτιση με αυξημένη αφθονία συγκεκριμένων βακτηρίων, όπως το *Halomonas* ή το *Sphingomonas*, και με μειωμένη αφθονία *Bifidobacteria*.

Αν και η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι σχετικά διαφορετική σε υγιή άτομα, αυτά που παρουσιάζουν υψηλή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλιπιδαιμία (που χαρακτηρίζουν τους παχύσαρκους ασθενείς) σχετίζονται με χαμηλό αριθμό βακτηριακών γονιδίων, που σημαίνει σχετικά φτωχή μικροχλωρίδα του εντέρου. Μειωμένη αναλογία *Bacteroidetes* και υψηλότερα επίπεδα *Firmicutes* έχουν επίσης παρατηρηθεί σε παχύσαρκους ασθενείς. (Jonathan Breton, Marie Galmiche and Pierre Déchelotte ,2022)

Η ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος αποτελεί λοιπόν μια κρίσιμη πτυχή για την κατανόηση της σχέσης που επηρεάζει το μεταβολισμό και συμβάλλει στην παχυσαρκία. Ενδέχεται να υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της σύνθεσης του μικροβιώματος και της ικανότητας των βακτηρίων να εκμεταλλεύονται την ενέργεια από τη διατροφή.

Αρκετές ακόμα μελέτες έχουν βρει ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν λιγότερη μικροβιακή ποικιλομορφία στο έντερό τους από εκείνα που δεν είναι παχύσαρκα. Αυτή η μειωμένη ποικιλομορφία μπορεί να οφείλεται σε μια διατροφή υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες, η οποία έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη ορισμένων τύπων βακτηρίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Turnbaugh et al., 2009).

Νεότερες έρευνες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα ενός ατόμου να εξάγει ενέργεια από τη διατροφή του, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας

Το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η διατροφή, η γενετική και η χρήση αντιβιοτικών. Μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη

βακτηρίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως τα *Firmicutes*, ενώ μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες και χαμηλή σε λιπαρά προάγει την ανάπτυξη βακτηρίων που σχετίζονται με την αδύνατη κατάσταση, όπως τα *Bacteroidetes*. Αυτό υποδηλώνει ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις που αλλάζουν το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να είναι μια πιθανή στρατηγική για την πρόληψη ή τη θεραπεία της παχυσαρκίας (David et al., 2014).

Εκτός από το ρόλο του στον ενεργειακό μεταβολισμό, το μικροβίωμα του εντέρου παίζει επίσης ρόλο στη φλεγμονή και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού (Belkaid & Hand, 2014). Οι ανισορροπίες στο μικροβίωμα έχουν συσχετιστεί με μια ποικιλία φλεγμονωδών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, του διαβήτη τύπου II+ και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Belkaid & Hand, 2014). Αυτό υποδηλώνει ότι οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση του μπορεί να έχουν ευρύτερες επιπτώσεις στην υγεία πέρα από την απλή παχυσαρκία.

3.1. Παιδική παχυσαρκία και μικροβίωμα

Ο Δείκτης Μάζας σώματος αποτελεί το κριτήριο καθορισμού της παιδικής παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Αν είναι πιο υψηλός από το 95^ο εκατοστημόριο τότε θεωρείται πως πρόκειται για παχυσαρκία. Μελέτες έχουν δείξει πως για την ύπαρξη μιας προγενετικής διάθεσης στα παιδιά για την παχυσαρκία, κομβικό ρόλο παίζει το περιβάλλον της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου (Γεωργακόπουλος, 2021). Τα παιδιά που έχουν παχύσαρκους γονείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν παχυσαρκία κατά την ενήλικη ζωή τους, σε σύγκριση με τα παχύσαρκα παιδιά μέχρι τριών ετών, των οποίων οι γονείς έχουν φυσιολογικό βάρος. Μετά την ηλικία των έξι ετών, τα παιδιά με φυσιολογικό βάρος έχουν 10% πιθανότητες να παρουσιάσουν παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή τους, ενώ για τα ήδη παχύσαρκα παιδιά οι πιθανότητες για την ενήλικη ζωή αυξάνονται στο 50%. Όσο μεγαλώνει η ηλικία, αυξάνονται και τα δυνητικά ποσοστά εμφάνισης της παχυσαρκίας, καθώς από 10 έως 14 ετών το ποσοστό αγγίζει το 79%.

Η παιδική παχυσαρκία διακρίνεται για την πολύ-παραγοντική γένεσή της. Ο βαθμός στον οποίο η γενετική ευθύνεται για τη διακύμανση της παχυσαρκίας στις μελέτες κληρονομικότητας κυμαίνεται από 40 έως 50%, με υψηλότερη κληρονομικότητα μεταξύ εκείνων που βρίσκονται στο υψηλότερο άκρο της κατανομής του ΔΜΣ (Bouchard, 2021).

Αν και έχουν εντοπιστεί μονογονιδιακά αίτια της παχυσαρκίας, π.χ. σύνδρομο Prader-Willi (Khan et al, 2018), οι μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) αποκαλύπτουν ότι ο συνδυασμός των πιο πιθανών συγκεκριμένων αιτιολογικών γονιδίων αντιπροσωπεύει ίσως το 3% της μεταβλητότητας στον κοινό τύπο παχυσαρκίας (Müller, et al, 2018). Πανομοιότυπες δίδυμες δυάδες που τρέφονταν με τις ίδιες ελεγχόμενες θερμίδες ή εκτέθηκαν στο ίδιο θερμιδικό επίπεδο άσκησης, ανταποκρίθηκαν σε ουσιαστικά διαφορετικούς βαθμούς τόσο εντός όσο και μεταξύ των δίδυμων, υποδηλώνοντας ότι παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες εκτός από τις διατροφικές θερμίδες ή τις θερμίδες φυσικής δραστηριότητας.

Η επιγενετική, η οποία ελέγχει την έκφραση των γονιδίων, έχει προσφερθεί ως αιτία παχυσαρκίας (Lai et al, 2018), ενώ άλλοι υποστήριξαν τον συνδυασμό γενετικών και επιγενετικών παραγόντων (Diels et al, 2020). Ενώ οι παρεμβάσεις μπορούν να προσαρμοστούν σε εναλλακτικές τιμές μιας γενετικής παραλλαγής, καμία μεμονωμένη γενετική παραλλαγή δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με επαρκή αριθμό περιπτώσεων παχυσαρκίας ώστε να αξίζει τον κόπο ως παρέμβαση για τη δημόσια υγεία.

Εκτός από τις γνωστές επιδράσεις κατά την περιγεννητική, βρεφική και πρώιμη ηλικία που οδηγούν στην παχυσαρκία, φαίνεται πως υπάρχουν βιολογικοί μηχανισμοί που διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει υποστηριχθεί μια στενότερη ολοκλήρωση μεταξύ βιολογικών και συμπεριφορικών προσεγγίσεων στην έρευνα για την παχυσαρκία (Kaiser et al, 2020). Προτάθηκε, λοιπόν, μια πολυπαραγοντική προσέγγιση για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας, η οποία περιλαμβάνει πολυάριθμες γνωστές βιολογικές επιδράσεις στην παχυσαρκία που δεν λαμβάνονται συνήθως υπόψη από τους ερευνητές συμπεριφοράς (Valerio & Bernasconi, 2019). Η επανεξέταση του βιολογικού μηχανισμού δράσης που διέπει τα τρέχοντα προγράμματα πρόληψης της παιδικής παχυσαρκίας μπορεί να προσφέρει νέους και πιο αποτελεσματικούς τρόπους για εξέλιξη. Το μικροβίωμα παρέχει έναν τέτοιο πιθανό μηχανισμό (Vyas et al, 2019). Εκτεταμένη έρευνα έχει αποκαλύψει διάχυτες σχέσεις μεταξύ του μικροβιώματος, της υγείας γενικά και της παχυσαρκίας ειδικότερα (Wu, 2019). Ωστόσο, μόνο ένα μικρό μέρος των μελετών έχει πραγματοποιηθεί σε παιδιά, επομένως δεν μπορούν να υπάρξουν απολύτως αξιόπιστα αποτελέσματα.

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για το πώς το μικροβίωμα μπορεί να προδιαθέσει στην παχυσαρκία (κυρίως από έρευνα σε ζώα).

Αυτοί είναι ο αναπτυξιακός προγραμματισμός (Nguyen et al, 2020), σχετική παρουσία βακτηριακών ταξινομικών κατηγοριών που μεταβολίζουν πολυσακχαρίτες, η αμοιβαία σχέση με χολικά οξέα, η διατροφή, ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου, η έκφραση γονιδίου ξενιστή (Baronowski, 2021), η φλεγμονή, η θερμογένεση ξενιστή και οι κirkάδιοι ρυθμοί. Επίσης, ο θηλασμός διαδραματίζει και αυτός ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, καθώς διαπιστώθηκε ότι οι μέσες συγκεντρώσεις της αδιπνονεκτίνης στα μητρικά πρωτόγαλα ήταν σημαντικά υψηλότερες σε γυναίκες με παιδιά κανονικού βάρους (ηλικίας 10 ετών) από ό,τι σε μητέρες υπέρβαρων παιδιών (Γεωργακόπουλος, 2021). Όμως, το πώς αυτές οι πιθανές επιρροές σχετίζονται με το σύνθετο μοντέλο ενεργειακού ισοζυγίου δεν είναι σαφές (Maruvada et al, 2017).

Τα βακτηριακά είδη που βρίσκονται σε αφθονία στο έντερο των παχύσαρκων ή υπέρβαρων παιδιών είναι τα *Firmicutes* (68%), *Actinobacteria* (24%), *Bacteroidetes* (4%) και *Proteobacteria* (2%) (Da Silva et al, 2020). Οι ενήλικες και τα παιδιά με παχυσαρκία έτειναν να έχουν χαμηλότερη ποικιλία μικροβίων και αναλογικά περισσότερα *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* (ως αναλογία) από τα μη παχύσαρκα άτομα. Τα *Firmicutes* και άλλα βακτηριακά φυτά που βρίσκονται στο έντερο μεταβολίζουν μια μορφή διαιτητικών ινών (πολυσακχαρίτες) που κατά τα άλλα είναι δύσπεπτα, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και μονοσακχαριτών. Αυτά τα υποστρώματα αυξάνουν τη διαθέσιμη ενέργεια στο έντερο, συμβάλλοντας έτσι στην παχυσαρκία (Riva et al, 2017). Επίσης, τα βακτηρίδια *Bacteroidetes* στο έντερο διασπούν τα φυτικά άμυλα και τις ίνες, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματικά στον μεταβολισμό των πολυσακχαριτών, επομένως θεωρούνται προστατευτικά έναντι της παχυσαρκίας.

Ένα υγιές μικροβίωμα έχει συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας και σχετικών διαταραχών (McBurney et al, 2019), καθώς και με ενισχυμένη μικροβιακή ποικιλία και αφθονία. Η μη ύπαρξη ποικιλίας έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονής, δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη. Αν και κάποτε πίστευαν ότι τα παχύσαρκα παιδιά περιείχαν πολύ λιγότερα *Bifidobacterium* και περισσότερα *Firmicutes* από τα αδύνατα παιδιά (Da Silva, 2020), από τότε έχουν βρεθεί αντικρουόμενα ευρήματα (Lim et al, 2020). Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* στο έντερο και της παχυσαρκίας

σε μια μετα-ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος, αλλά ορισμένα παχύσαρκα άτομα έτειναν να έχουν μικρότερη βακτηριακή ποικιλομορφία.

Επιπλέον, τα εντερικά είδη συνδέθηκαν με δείκτες μιας υγιεινής διατροφής, υποδεικνύοντας ότι οι δίαιτες μπορεί να είναι προσαρμοσμένες στις ιδιότητες του μικροβιώματος (Asnicar et al, 2021).

Οι συνδέσεις μεταξύ της μικροχλωρίδας, της τροφής και της παχυσαρκίας είναι περίπλοκες και μπορεί να αλλάζουν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού. Καθώς το μικροβίωμα μεταβολίζει τα τρόφιμα, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας εν μέρει μεσολαβητικός παράγοντας μεταξύ της διατροφής και της παχυσαρκίας. Αυτά τα μονοπάτια μπορούν στη συνέχεια να επηρεάσουν την παχυσαρκία και τις σχετικές φυσιολογικές επιπτώσεις της. Η τροφή επηρεάζει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας και υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες από αυτές τις παραλλαγές συνδέονται με διαδικασίες που οδηγούν σε ασθένεια, όπως η παχυσαρκία (Cornejo-Pareja, 2019). Τουλάχιστον τέσσερις μηχανισμοί που σχετίζονται με το μικροβίωμα, όπως ο μεταβολισμός των δύσπεπτων διαιτητικών ινών, οι οποίες παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, ιδιαίτερα το βουτυρικό, ρυθμίζουν τη σχέση μεταξύ τροφής και παχυσαρκίας.

Η ρύθμιση της διασταύρωσης του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, η οποία τροποποιεί τα βακτήρια που συμβάλλουν στην παχυσαρκία και μια σειρά από χρόνιες ασθένειες ήταν πιο διαδεδομένα σε υγιείς νεαρούς ενήλικες που κατανάλωναν δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες (Bailen, et al, 2020). Η μείωση των διατροφικών φλαβονοειδών (όπως τα φρούτα και τα λαχανικά) στα παχύσαρκα άτομα μείωσε τη μεταβολική δραστηριότητα του λιπώδους ιστού και την ενεργειακή δαπάνη.

Όταν τα φλαβονοειδή επανεισήχθησαν στη διατροφή, αυτές οι μεταβολικές αλλαγές αντιστράφηκαν. Σε μια μελέτη, η χαμηλή δίαιτα FODMAP (ζυμώσιμοι oligo-, δι- και μονοσακχαρίτες και πολυόλες), η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, προκάλεσε αλλαγές στο μικροβίωμα. Έτσι, η σύνθεση του μικροβιώματος ποικίλλει ανάλογα με τους διατροφικούς υδατάνθρακες που καταναλώνονταν (Di Rienzi, 2020). Έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση προβιοτικών (όπως γαλακτοκομικά προϊόντα που περιέχουν ζωντανές καλλιέργειες βακτηρίων) επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματος (Borgeraas et al, 2018), αλλά δεν είναι σαφές ποια λειτουργία παίζει το μικροβίωμα σε αυτή την αλληλεπίδραση.

Σε σύγκριση με τη διατροφή, η μικροχλωρίδα ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της παχυσαρκίας.

Τα πρεβιοτικά, επίσης γνωστά ως υπόστρωμα που χρησιμοποιούνται ειδικά από μικροοργανισμούς-ξενιστές και προσδίδουν όφελος στην υγεία, όπως οι δύσπεπτες διατροφικές ίνες και οι πολυφαινόλες (όπως αυτές που βρίσκονται στο πράσινο τσάι), προάγουν την ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροβιακών ειδών και έχουν αποδειχθεί από διάφορες μελέτες να συσχετίζονται αρνητικά με το σωματικό βάρος.

Σε μια δοκιμή μείωσης βάρους, μια υψηλή αναλογία *Prevotella* προς *Bacteroides* (P/B) σε σύγκριση με μια χαμηλή αναλογία P/B προέβλεψε ανεξάρτητα 3,8 kg μεγαλύτερη απώλεια σωματικού λίπους, ανεξάρτητα από τις πειραματικές ρυθμίσεις, σε υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά κατά τη διάρκεια 16 εβδομάδων (Van Hul et al, 2019). Σε αυτούς τους μήνες, τόσο μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά όσο και χαμηλή σε υδατάνθρακες άλλαξε σημαντικά τη σύνθεση του μικροβιώματος, αλλά στους 12 μήνες επέστρεψε στην αρχική του κατάσταση.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της διατροφής της μητέρας και του εμβρύου, της μικροχλωρίδας και της σύστασης του σώματος κατά την περιγεννητική περίοδο παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Τα μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε λιπαρά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν μειωμένα βακτήρια *Bacteroides*, ιδιαίτερα λιγότερα *Lactobacillus reuteri* και *Bifidobacterium* (Mueller et al, 2019). Από την άλλη πλευρά, μια μητρική δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μετά τον τοκετό επηρέασε τον βακτηριακό αποικισμό των απογόνων (π.χ. μειωμένα Βακτηρίδια). Σε σύγκριση με τα παιδιά αδύνατων μητέρων, τα παιδιά παχύσαρκων μητέρων εμφάνισαν διακριτές κατανομές μικροβίων, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την κοινωνικοοικονομική θέση και τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (χαμηλά βακτηρίδια) (Al Rubaye, 2021). Ο τρόπος τοκετού επηρεάζει το μικροβίωμα του νεογνού λόγω της παρουσίας ή της απουσίας έκθεσης σε κολπικά βακτήρια, όπως φαίνεται από τους διακριτούς τρόπους με τους οποίους το μητρικό μικροβίωμα επηρέασε το μικροβίωμα του νεογνού μεταξύ κολπικών και καισαρικών τομών.

Ο χρόνος της συμπληρωματικής σίτισης και της φόρμουλας επηρεάζει επίσης τη μικροχλωρίδα και την παχυσαρκία. Για παράδειγμα, η πρώιμη εισαγωγή της συμπληρωματικής διατροφής επηρέασε 20 διαφορετικά είδη βακτηρίων στους 12 μήνες και 13 διαφορετικούς τύπους στους τρεις μήνες ζωής, γεγονός που οδήγησε σε

υψηλότερα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας εκείνη την εποχή και αύξησε τον κίνδυνο παχυσαρκίας (Differding et al, 2020). Μέχρι το τέλος του πρώτου έτους της ζωής του, το μικροβίωμα ενός βρέφους τείνει να μοιάζει με αυτό ενός ενήλικα, αντικατοπτρίζοντας το κοινωνικό και φυσικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών επιλογών. Αυτό το εύρημα εγείρει την πιθανότητα οι διατροφικές αλλαγές να είναι κρίσιμες στα πρώτα χρόνια της ζωής.

Πίνακας 4. Η σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της παχυσαρκίας.

Πηγή: [10.1093/advances/nmy078](https://doi.org/10.1093/advances/nmy078)

Microbiota characteristics in obesity	Preclinical or clinical	Study subjects	Ref.
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio increased	Preclinical	Mice	Ley et al, Turnbaugh et al
	Clinical	Childhood	Indiani et al
	Clinical	Adult ukrainian population	Koliada et al
	Clinical	Human	Waters et al
The relative abundance of <i>Christensenellaceae</i> was inversely related to host BMI	Clinical	Postmenopausal women	Alemán et al
	Clinical	Italian elderly	Tavella et al
Increased <i>Akkermansia</i> population reduced body weight	Clinical	Human	Depommier et al
	Preclinical	Mice	Anhê et al
<i>Lactobacillus paracasei</i> decreased, while <i>Lactobacillus</i>	Clinical	Human	Crovesy et al Million et al

Microbiota characteristics in obesity	Preclinical or clinical	Study subjects	Ref.
<i>reuteri</i> and <i>Lactobacillus gasseri</i> increased			
<i>Bifidobacteria</i> reduced	Preclinical	Rats	Waldram <i>et al</i>
<i>Methanobacteriales smithii</i> and <i>Bifidobacterium</i> were associated with normal weight	Clinical	Human	Million <i>et al</i>

3.2. Μηχανισμοί που συνδέουν το μικροβίωμα με την παχυσαρκία

Η τροποποιημένη μικροβιακή σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και συναφών μεταβολικών διαταραχών (Cani, et al., 2008). Ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων έχει δείξει ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορούν να αποδοθούν σε αλλαγές στις μεταβολικές οδούς και διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου του αλλοιωμένου ενεργειακού μεταβολισμού, της φλεγμονής και της διαπερατότητας του εντέρου (Duvall et al., 2017).

Η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό, το ανοσοποιητικό σύστημα και την ενεργειακή ισορροπία του ξενιστή. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν πώς το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να συμβάλλει στην παχυσαρκία, οι οποίοι αναλύονται στη συνέχεια.

3.2.1. Εξοικονόμηση ενέργειας που επηρεάζεται από το εντερικό μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβίωμα ωφελεί τον ξενιστή με πολλούς τρόπους συμβάλλοντας στην εξοικονόμηση ενέργειας από διαφορετικούς δύσπεπτους κοινούς πολυσακχαρίτες μέσω ενζύμων.

Εντερικό μικροβίωμα στείρο μικροβίων (germ free) σε μελέτες σε ποντίκια αποκάλυψε ότι ενισχύει την αποθήκευση λίπους συνεπώς και την παχυσαρκία κυρίως λόγω αύξησης της παραγωγής ενέργειας από τα τρόφιμα.

Συγκεκριμένα, η αποκατάσταση της συμβατικής εντερικής χλωρίδας των ποντικών germ free έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του σωματικού λίπους, των ηπατικών τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η παρουσία μικροβιακού πληθυσμού ενίσχυσε την πρόσληψη των εντερικών μονοσακχαριτών, με αποτέλεσμα την αυξημένη de novo λιπογένεση και τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων του ήπατος και του λιπώδους ιστού.

3.2.2. Βακτηριακή σύνθεση του εντέρου

Η αλλαγή της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να παίζει ισχυρό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας.

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αλλαγές στη σύνθεση των βακτηρίων του εντέρου, συγκεκριμένα με αύξηση των *Firmicutes* και μείωση των *Bacteroidetes* (Ley et al., 2006). Αυτή η δυσβίωση έχει συνδεθεί με αυξημένη συλλογή ενέργειας από τη διατροφή και αποθήκευση στον λιπώδη ιστό (Turnbaugh et al., 2006).

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από τη διατροφή, με τις δίαιτες με υψηλότερα λιπαρά, υψηλότερη ζάχαρη και χαμηλότερες φυτικές ίνες να συνδέονται με μείωση των *Bacteroidetes* και αύξηση των *Firmicutes* (Pimentel et al., 2012). Πρόσφατη μελέτη, επιβεβαίωσε την αυξημένη αναλογία *Firmicutes* έναντι των *Bacteroidetes* σε πειραματόζωα (ποντίκια) μέσω ανάλυσης του βακτηριακού DNA παχύσαρκων ποντικών σε σύγκριση με άπαχα υγιή ποντίκια μέσω της μεταγονιδιωματικής ανάλυσης.

Επίσης, η αλλαγή του μικροβιώματος του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα έχει συνδεθεί με αλλαγές σε διάφορες μεταβολικές οδούς, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή ενέργειας από τα τρόφιμα και πιο αποτελεσματική αποθήκευση λίπους (Turnbaugh et al., 2006). Αναλυτικότερα, τα μέλη και των δύο ομάδων βακτηρίων παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), παρέχοντας έτσι στον ξενιστή πρόσθετη ποσότητα ενέργειας. Ακόμη έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα *Lactobacillus paracasei* και *Akkermansia muciniphila* και αυξημένα επίπεδα *Lactobacillus reuteri* και *Lactobacillus gasseri* στα κόπρανα παχύσαρκων ατόμων σε σύγκριση με αδύνατα άτομα. Επιπλέον, τα είδη *Lactobacillus* και *Clostridium* έχουν ενοχοποιηθεί σε διαφορετικό βαθμό σε σχέση με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στις γυναίκες. Το *Clostridium* έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), ενώ η αφθονία του *Lactobacillus*

εμφάνισε θετικές συσχετίσεις με αυτές τις παραμέτρους. Συνολικά, αποτελέσματα όπως τα παραπάνω, υποδηλώνουν έναν ιδιαίτερο και σημαντικό ρόλο των βακτηρίων του εντέρου στην εμφάνιση ή την εδραίωση της παχυσαρκίας. (Jonathan Breton, Marie Galmiche, Pierre Déchelotte, 2022).

Γενικότερα, δεν έχει αναγνωριστεί καθολικά κάποιο μικρόβιο που να οδηγεί μεμονωμένα σε αύξηση βάρους. Ωστόσο από τις διάφορες μελέτες έχουν παρατηρηθεί συσχετίσεις πρόσληψης βάρους με μεμονωμένα βακτηριακά είδη που αναφέρθηκαν παραπάνω, συμπεριλαμβανομένων κατά κύριο λόγο των *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia intestinalis*.

Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερες και πιο εστιασμένες μελέτες για να εξαχθούν συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τη σημασία των διαφόρων βακτηριακών ομάδων στην παχυσαρκία, καθώς στα πειράματα είναι δύσκολο να ληφθούν υπόψη συνδυαστικά όλες οι παράμετροι όπως η διατροφή, το γενετικό υπόβαθρο, η συνολική φυσική κατάσταση κλπ (Schwartz et al., 2010)

3.2.3. Συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με το μεταβολισμό των λιπιδίων

Τα μικρόβια του εντέρου εμπλέκονται στο μεταβολισμό ενέργειας του ξενιστή όσο και στη ρύθμιση των επιπέδων λιπιδίων. Δεδομένης της γνωστής κλινικής συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας, συσχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών και δυσλιπιδαιμίας, είναι πιθανό ότι οι παρατηρούμενες συσχετίσεις μεταξύ βακτηριακών ειδών στο έντερο και επιπέδων λιπιδίων διαμεσολαβούνται μέσω μεταβολικών διαταραχών.

Αναλύσεις σε πληθυσμιακό επίπεδο αποκάλυψαν μικροβιακά είδη των οποίων οι αναλογίες συσχετίστηκαν με λιπίδια ανεξάρτητα από το ΔΜΣ όπως των *Eggerthella*, *Pasteurellaceae* και *Butyrivibrio*. Παραδόξως, παρατηρήθηκαν μόνο αδύναμες σχέσεις μεταξύ των μικροβιακών παραλλαγών και των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ή των επιπέδων της LDL χοληστερόλης, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα βακτήρια του εντέρου επηρεάζουν συγκεκριμένες πλευρές του μεταβολισμού των λιπιδίων ή και διαφορετικές κατηγορίες λιποπρωτεϊνών. (Turnbaugh PJ, Ley RE et al., 2006)

3.2.4. Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA)

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του ξενιστή μέσω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Τα

SCFAs, όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό, είναι σημαντικές πηγές ενέργειας για το επιθήλιο του παχέος εντέρου και παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων (Bach Knudsen, 2015). Παράγονται από τη ζύμωση διαιτητικών ινών από βακτήρια του εντέρου και μπορούν να λειτουργήσουν ως πηγή ενέργειας για τον ξενιστή (den Besten et al., 2007). Τα περισσότερα παραγόμενα SCFA απορροφώνται γρήγορα από τα κύτταρα του εντέρου ενώ μόνο μια μικρή ποσότητα αυτών των μεταβολιτών απεκκρίνεται στα κόπρανα. Τα SCFA μειώνουν το pH του αυλού και μεταβάλλουν τη μικροχλωρίδα στο κόλον, ευνοώντας την ανάπτυξη βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό. Τα SCFA, ιδίως το βουτυρικό, αντιπροσωπεύουν μια σημαντική πηγή ενέργειας για κύτταρα του εντέρου του ξενιστή και επίσης καταναλώνουν οξυγόνο, συμβάλλοντας σε αναερόβιες συνθήκες. Στην πραγματικότητα, το βουτυρικό και το προπιονικό είναι πιο αποτελεσματικά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις από το οξικό και το γαλακτικό, και όλα έχουν μια δοσο-εξαρτώμενη ικανότητα να ρυθμίζουν την προ-φλεγμονώδη ενεργοποίηση των επιθηλιακών και μυελοειδών κυττάρων .

Τα SCFA είναι προσδέτες υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GPCRs, *G protein coupled receptors*), κυρίως των GPR41 και GPR 43, οι οποίοι εκφράζονται στους ιστούς του εντέρου, των σκελετικών μυών, του ήπατος και του παγκρέατος. (Jonathan Breton, Marie Galmiche and Pierre Déchelotte ,2022). Έτσι, τα SCFA μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στην ενεργειακή ισορροπία. Η πρωτοποριακή μελέτη των den Besten et al. (2007) υποστήριξε για πρώτη φορά αυτή την υπόθεση αποδεικνύοντας ότι η χορήγηση SCFAs σε ποντίκια μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παχυσαρκία και βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι αυτό οφείλεται στην ικανότητα των SCFAs να ενεργοποιούν τους συζευγμένους με πρωτεΐνη G υποδοχείς GPR41 και GPR43, οι οποίοι εκφράζονται στην επιφάνεια των λιποκυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού και ρυθμίζουν διάφορες πτυχές του μεταβολισμού.

Είναι ενδιαφέρον ότι η δυσβίωση μπορεί να μεταβάλει την παραγωγή SCFA, οδηγώντας σε αύξηση της απορρόφησης διατροφικού λίπους και γλυκόζης και στη συσσώρευση λιπώδους ιστού. Οι αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη δυσβίωση στην παραγωγή SCFA μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας

αυξάνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και προάγοντας την εναπόθεση λιπώδους ιστού (Frost et al., 2014).

Οι περισσότερες από τις μελέτες σε αυτό το πεδίο διεξήχθησαν σε ζωικά μοντέλα και δεν είναι σαφές εάν τα ευρήματα μπορούν να επεκταθούν στους ανθρώπους. Επιπλέον, οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί με τους οποίους η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου μεταβάλλει την παραγωγή SCFA και συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαλευκανθούν οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί με τους οποίους η δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου μεταβάλλει την παραγωγή SCFA, και για να προσδιοριστούν οι επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Χρειάζονται επίσης περισσότερες έρευνες σχετικά με τον μεταβολικό ρόλο των SCFAs για να επιλυθεί το παράδοξο μεταξύ της υψηλής περιεκτικότητας σε κόπρανα των SCFAs και της έλλειψης αποτελεσματικής σηματοδότησης κορεσμού στην παχυσαρκία. (Boets, E. Gomand, S.V. Deroover, L.; Preston, T. Vermeulen, K., De Preter, V. Hamer, H.M.; Van den Mooter, G. De Vuyst, L.; Courtin, C.M.; et al, 2017)

3.2.5. Γονίδιο *FTO*

Το γονίδιο *FTO* (*fat mass and obesity-associated*) γονίδιο είναι ένας από τους πιο μελετημένους γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Πρόσφατη έρευνα έχει προτείνει ότι το γονίδιο *FTO* μπορεί να αλληλεπιδράσει με το μικροβίωμα του εντέρου για να επηρεάσει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (Sanna et al., 2022).

Μελέτες έχουν δείξει ότι το γονίδιο *FTO* εκφράζεται σε αρκετούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου, ο οποίος είναι βασικός ρυθμιστής της ενεργειακής ομοιόστασης (Zhao et al., 2014).

Η πρωτεΐνη *FTO* φαίνεται να εμπλέκεται στο μηχανισμό της ρύθμισης του σωματικού βάρους μέσω της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα (*adipogenesis*).

Το γονίδιο *FTO* κωδικοποιεί ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην απομεθυλίωση των νουκλεϊκών οξέων και παραλλαγές του γονιδίου *FTO* έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. Η μελέτη των Hess και Brünin (2014), έδειξε ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου *FTO*. Άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι οι μεταβολίτες που προέρχονται

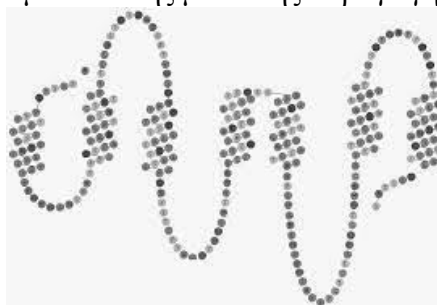
από το μικροβίωμα του εντέρου, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs), μπορεί να ρυθμίζουν την έκφραση και τη λειτουργία του FTO (Alhabeeb et al., 2021)

3.2.6. Μελανοκορτίνες - MC4R

Οι μελανοκορτίνες εκφράζονται στον υποθάλαμο και παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης. Ο MC4R (υποδοχέας μελανοκορτίνης-4) είναι ένας άλλος παράγοντας που έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης και παραλλαγές του γονιδίου MC4R έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε μελέτες σε ποντίκια (Loos et al., 2008). Συγκεκριμένα, μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η ανεπάρκεια MC4R μπορεί να είναι υπεύθυνη για διάφορες μεταβολικές και σχετιζόμενες με την κατανάλωση αλλαγές, όπως αυξημένη όρεξη και υπερφαγία με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά.

Πρόσφατη έρευνα έχει προτείνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να αλληλεπιδράσει με το γονίδιο MC4R για να επηρεάσει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (Boulangé et al., 2016). Επίσης, άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι το μικροβίωμα του εντέρου των παχύσαρκων ατόμων ήταν εμπλουτισμένο σε βακτηριακά είδη που σχετίζονταν με αυξημένη έκφραση του MC4R (van Son et al., 2021). Αυτό υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας αλλάζοντας την έκφραση του MC4R και άλλων γονιδίων που εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιόσταση.

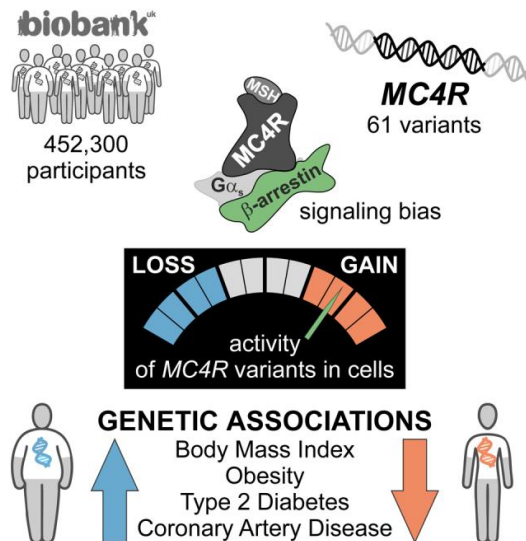
Άλλες μελέτες έχουν προτείνει ότι οι μεταβολίτες που προέρχονται από το μικροβίωμα του εντέρου, όπως τα SCFAs, μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσουν με το γονίδιο MC4R για να ρυθμίσουν την ενεργειακή ομοιόσταση και να επηρεάσουν την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Τα SCFAs έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν το MC4R και άλλους υποδοχείς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης μέσω της παραγωγής αυτών των μεταβολιτών (Loos et al., 2008).



Εικόνα 9. Υποδοχέας

al., 2008

MC4R. Πηγή: *Loos et*



Εικόνα 10. Αποτελέσματα μελέτης που αναδεικνύει την εμπλοκή του MC4R με το μικροβίωμα και την παχυσαρκία Πηγή: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002796/

3.2.7. Τριμεθυλαμίνη-N-οξείδιο (TMAO)

Το τριμεθυλαμίνη-N-οξείδιο (TMAO) είναι ένα μικρό οργανικό μόριο που παράγεται στο ήπαρ από την τριμεθυλαμίνη (TMA), μια ένωση-μεταβολίτης που παράγεται από το μεταβολισμό της L-καρνιτίνης και από μετατροπή της φωσφατιδυλοχολίνης και μεταφέρεται στο ήπαρ σε N-οξείδιο TMA (TMAO).

Το TMAO έχει κερδίσει την προσοχή τα τελευταία χρόνια ως πιθανός μεσολαβητής της σχέσης μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και της καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών, καθώς μπορεί να ενεργοποιήσει φλεγμονώδεις οδούς και να προωθήσει τη συσσώρευση λιπιδίων στον λιπώδη ιστό (Gatarek & Kaluzna-Czaplinska, 2021).

Έρευνες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή του TMAO.

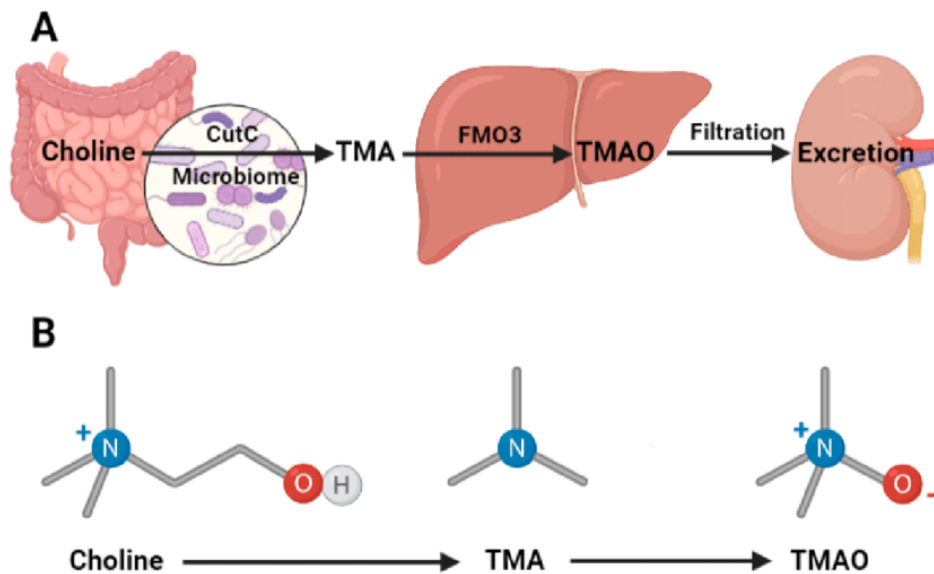
Επίσης, έχουν εντοπιστεί αρκετά βακτήρια του εντέρου που εμπλέκονται στην παραγωγή TMA, συμπεριλαμβανομένων ειδών από τα γένη *Clostridium*, *Bacteroides* και *Prevotella* (Dehghan et al., 2020). Αυτά τα βακτήρια παράγουν TMA από χολίνη, καρνιτίνη και άλλες ενώσεις που περιέχουν τριμεθυλαμίνη μέσω της δράσης μικροβιακών ενζύμων. Μόλις το TMA παράγεται από βακτήρια του εντέρου,

απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται από μονοοξυγενάσες που περιέχουν φλαβίνες (FMOs) για να σχηματίσει TMAO.

Το TMAO έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών μέσω πολλών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπιδίων και της φλεγμονής (Dehghan et al., 2020).

Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να ρυθμίσει τα επίπεδα TMAO αλλάζοντας την έκφραση και τη δραστηριότητα των FMO στο ήπαρ (Li et al., 2022). Για παράδειγμα, ορισμένα βακτήρια του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι προάγουν την έκφραση του FMO3, του κύριου ενζύμου που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό του TMAO στο ήπαρ, ενώ άλλα έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλουν την έκφραση του FMO3.

Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του TMAO και στη συμβολή του στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών. Απαιτείται περαιτέρω



έρευνα για την πλήρη κατανόηση της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου, του TMAO και του μεταβολισμού του ξενιστή και για τον εντοπισμό πιθανών θεραπευτικών στόχων για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών.

Εικόνα 11. Η παραγωγή του TMAO από TMA Πηγή: [10.1093/ajcn/nqaa015](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa015)

3.2.8. Χολικά οξέα

Τα χολικά οξέα είναι μια ομάδα στεροειδών μορίων που συντίθενται στο ήπαρ από τη χοληστερόλη και εκκρίνονται στο λεπτό έντερο, όπου βοηθούν στην πέψη και την απορρόφηση των διατροφικών λιπών.

Το χολικό οξύ (CA) και το χηνοδεοξυχολικό οξύ (CDCA) είναι τα δύο κύρια πρωτογενή χολικά οξέα που παράγονται από τα ηπατοκύτταρα από το μεταβολισμό της χοληστερόλης και απεκκρίνονται στη χολή ως συζυγή με ταυρίνη ή γλυκίνη.(Li, R. Andreu-Sánchez, S. Kuipers, F. Fu, J., 2021). Στον εντερικό αυλό, το CA και το CDCA μετατρέπονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου μέσω αποσύνθεσης, αφυδρογόνωσης και διυδροξυλίωσης, οδηγώντας σε δεοξυχολικό οξύ και λιθοχολικό οξύ, αντίστοιχα. Αυτά τα δευτερεύοντα χολικά οξέα, επανααρροφούνται μέσω ενεργητικής και παθητικής διάχυσης πιο κάτω στον ειλεό και επανακυκλοφορούν στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας . Έτσι, η αλλαγή της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου είναι πιθανό να επηρεάσει τη δεξαμενή και την κατανομή των χολικών οξέων σε διαφορετικούς τύπους. (Li, R. Andreu-Sánchez, S. Kuipers, F. Fu, J.,2021).

Τα χολικά οξέα μπορούν να συνδεθούν με τον πυρηνικό υποδοχέα Farnesoid X (FXR), ο οποίος εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων και πρόσφατη έρευνα έχει τονίσει τον ρόλο τους στην αλληλεπίδραση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του ξενιστή και ως εκ τούτου προάγει τη μεταβολική ηπατική δυσλειτουργία, οδηγώντας σε παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και μη αλκοολούχα λιπώδης ηπατική νόσος (NAFLD) (Wahlström et al., 2016).

Τα χολικά οξέα μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με τη μικροχλωρίδα του εντέρου με διάφορους τρόπους. Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν παρατηρηθεί τροποποιημένα προφίλ χολικών οξέων σε ασθενείς που πάσχουν από παχυσαρκία και T2D και NAFLD. Γενικά, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις χολικών οξέων στο πλάσμα φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με την παχυσαρκία, το T2D και το NAFLD . Η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί επίσης να επηρεάσει το μεταβολισμό των χολικών οξέων και τελικά τον μεταβολισμό του ξενιστή (θερμογένεση) μέσω πρόσθετων μηχανισμών σηματοδότησης (συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του GLP-1 ή της ρύθμισης ενζύμων) και τελικά συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. (Li, R. Andreu-Sánchez, S. Kuipers, F. Fu, J.,2021).Επιπλέον, ορισμένα βακτήρια του εντέρου, όπως το γένος *Clostridium*, μπορούν να τροποποιήσουν τα πρωτογενή χολικά οξέα αποσυνθέτοντας τα και μετατρέποντάς τα σε δευτερογενή χολικά οξέα. Αυτά τα

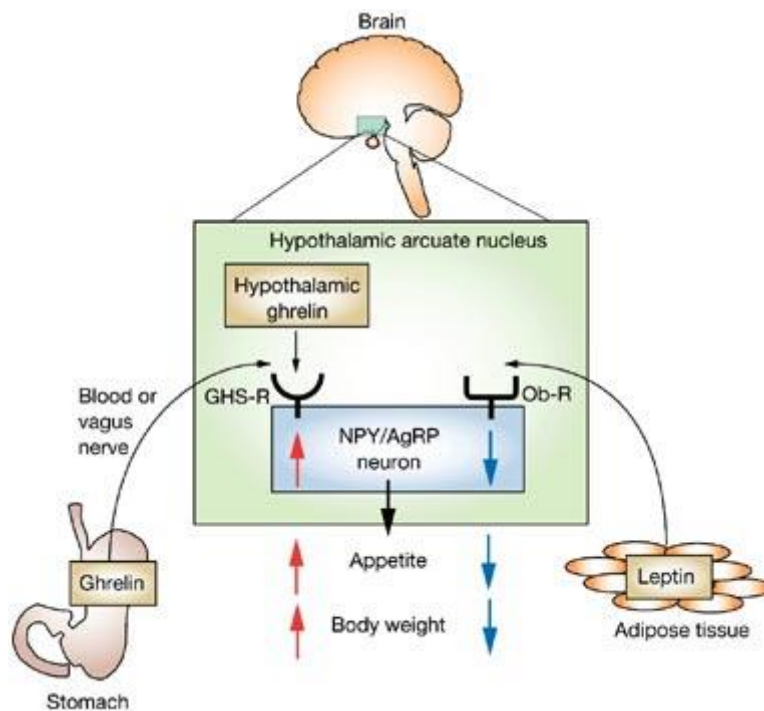
τροποποιημένα χολικά οξέα μπορούν να έχουν διαφορετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό του ξενιστή από τα πρωτογενή χολικά οξέα και πρόσφατη έρευνα έχει προτείνει ότι οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη δεξαμενή χολικών οξέων (Ramírez-Pérez et al., 2018).

Πρόσφατες μελέτες (Winston & Theriot, 2020), έχουν προτείνει ότι οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη σηματοδότηση και στο μεταβολισμό των χολικών οξέων, που με τη σειρά τους μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης. Για παράδειγμα, οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλουν τα προφίλ των χολικών οξέων σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και άλλων μεταβολικών ανωμαλιών.

3.2.9. Αλλαγές στην παραγωγή ορμονών και νευροδιαβιβαστών

Τελευταίες έρευνες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην παραγωγή ορμονών και νευροδιαβιβαστών, όπως η γκρελίνη και η σεροτονίνη, που έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (Kraja & Province, 2015).

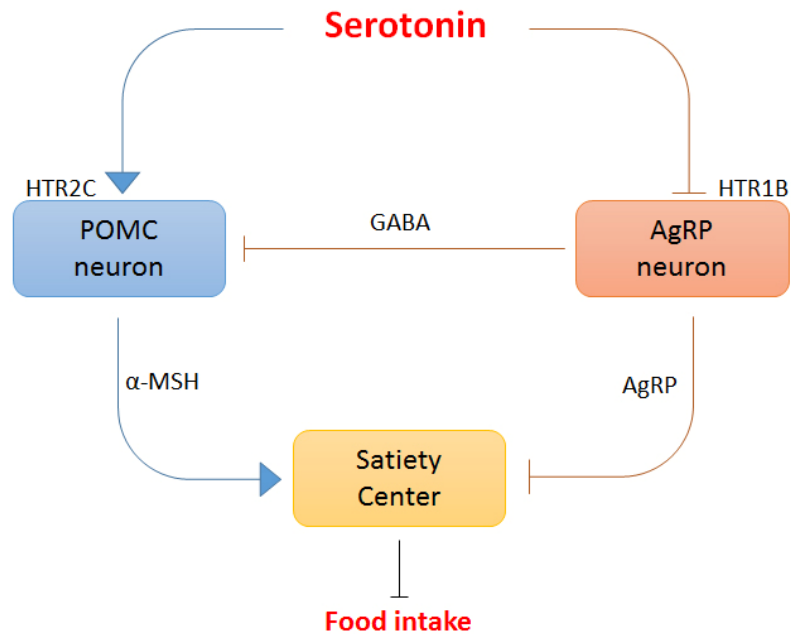
Η γκρελίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται στο στομάχι και παίζει ρόλο στη ρύθμιση της πείνας, του μεταβολισμού και του σωματικού βάρους. Η έρευνα έχει προτείνει ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην παραγωγή γκρελίνης, η οποία μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (Kraja & Province, 2015). Για παράδειγμα, μια μελέτη των Yano et al. (2015) διαπίστωσε ότι ένα τροποποιημένο μικροβίωμα του εντέρου συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα γκρελίνης, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη πείνα και πρόσληψη τροφής και, τελικά, σε αύξηση βάρους, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο.



Εικόνα 12. Η γκρελίνη και η λεπτίνη δρουν στον εγκέφαλο μέσω του υποθαλάμου

Πηγή : *Kojima & Kangawa, 2006*

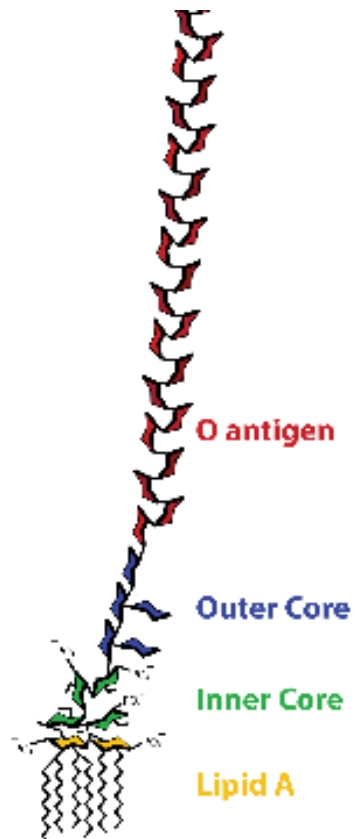
Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στη ρύθμιση της διάθεσης, της όρεξης και του ύπνου. Η έρευνα έχει προτείνει ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στην παραγωγή σεροτονίνης, η οποία μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (Kraja & Province, 2015). Για παράδειγμα, μια μελέτη των Yano et al. (2015) διαπίστωσε ότι ένα αλλοιωμένο μικροβίωμα του εντέρου συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα στρες και κατάθλιψης, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο.



Εικόνα 13. Η όρεξη ρυθμίζεται από την σεροτονίνη. Η σεροτονίνη δρα μέσω των HTR1B και HTR2C στις οδούς μελανοκορτίνης για να καταστέλλει την όρεξη στον εγκέφαλο. Η σεροτονίνη καταστέλλει την παραγωγή και την απελευθέρωση του AgRP, ενός ενδογενούς ανταγωνιστή των υποδοχέων της μελανοκορτίνης, μέσω του HTR1B και αυξάνει την παραγωγή και την απελευθέρωση της α -MSH, ενός ενδογενούς αγωνιστή υποδοχέα μελανοκορτίνης, μέσω του HTR2C. Συνολικά, η σεροτονίνη καταστέλλει την πρόσληψη τροφής. Πηγή: [10.1111/nyas.13467](https://doi.org/10.1111/nyas.13467)

3.2.10. Λιποπολυσακχαρίτες (LPS)

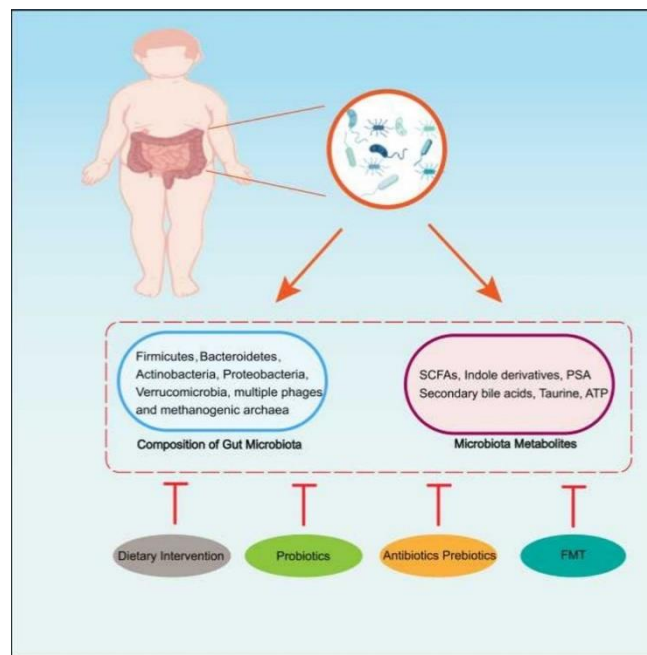
Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) είναι μεγάλα μόρια που βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη των gram-αρνητικών βακτηρίων. Τα μόρια LPS αποτελούνται από τρία κύρια μέρη: το λιπίδιο A, τον ολιγοσακχαρίτη πυρήνα και τον πολυσακχαρίτη O-αντιγόνου. Τα μόρια είναι ισχυροί ενεργοποιητές του ανοσοποιητικού συστήματος και η παρουσία τους στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (Vatanen et al., 2016).



Εικόνα 14. Παραστατική απεικόνιση LPS, Πηγή: [Vatanen et al., 2016](#)

Στο έντερο, τα μόρια του LPS μπορούν να διασχίσουν το εντερικό επιθήλιο και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως «διαρρέον έντερο». Το διαρρέον έντερο χαρακτηρίζεται από αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού, που επιτρέπει στα βακτήρια και τα προϊόντα τους, όπως το LPS, να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος. Στην παχυσαρκία, υπάρχει αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα του LPS, που μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού (Vatanen et al., 2016). Το LPS μπορεί να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα 4 (TLR4) στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και στα λιποκύτταρα, οδηγώντας στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και στην ανάπτυξη μεταβολικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, το LPS μπορεί να βλάψει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και την πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (Maguire & Maguire, 2019).

Διάφοροι παράγοντες έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη διαρρέοντος εντέρου και την αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων LPS στην παχυσαρκία. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών και αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και προωθεί τη μεταφορά του LPS από το έντερο στην κυκλοφορία του αίματος. Η χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη του εντέρου με διαρροή μειώνοντας την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, τα οποία είναι γνωστό ότι προάγουν ακεραιότητα του εντερικού φραγμού. Αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, όπως η μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων και η αύξηση των παθογόνων βακτηρίων, έχουν επίσης συνδεθεί με την ανάπτυξη διαρρέοντος εντέρου και την αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων LPS στην παχυσαρκία (Maguire & Maguire, 2019).



Εικόνα 15. Βακτηριακά είδη που συνθέτουν το εντερικό μικροβίωμα και οι μεταβολίτες τους.

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222200066X>

3.3. Ερευνητική Επισκόπηση

Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών για το μικροβίωμα, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου του στην υγεία και τις ασθένειες. Έρευνες έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την πέψη, τον μεταβολισμό, την ανοσία και άλλες φυσιολογικές διεργασίες. Επιπλέον, η έρευνα έχει δείξει ότι το μικροβίωμα μπορεί να επηρεαστεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα, τα αντιβιοτικά, τα επίπεδα στρες και πολλά άλλα που αναλύθηκαν διεξοδικά παραπάνω. Το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιηθεί θετικά μέσω παρεμβάσεων, όπως τα προβιοτικά και τα πρεβιοτικά, που μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της υγείας και στην πρόληψη ασθενειών.

Παρακάτω αναφέρονται κάποιες μελέτες παλαιότερες και νεότερες που επιβεβαιώνουν την ανάμειξη του μικροβιώματος στην δημιουργία και εξέλιξη της παχυσαρκίας.

Μία από τις πρώτες υποθέσεις που διατυπώθηκαν σχετικά με αυτή τη συσχέτιση μεταξύ μικροχλωρίδας και ΔΜΣ, πρότεινε ότι ορισμένες ομάδες βακτηρίων ήταν αποτελεσματικές στην απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και ενέργειας και στη συνέχεια, μέσω του γρήγορου μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών, ενίσχυαν τις θερμίδες που είχαν απορροφηθεί, οδηγώντας σε αύξηση του ΔΜΣ και του βάρους. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπερανάπτυξη των βακτηρίων του γένους *Firmicutes*, συνοδευόμενη από μείωση των βακτηρίων από το γένος *Bacteroidetes*, ήταν χαρακτηριστικό του εντέρου τόσο σε παχύσαρκα ποντίκια όσο και στον άνθρωπο. Οι προτεινόμενοι τρόποι για τη συμβολή της μικροχλωρίδας στην παχυσαρκία έγκειται στη ρύθμιση της σηματοδότησης του χολικού οξέος που επηρεάζεται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα παραπάνω θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ορμονική της ρύθμιση στον ξενιστή, παράγοντας διάφορους μεταβολίτες, όπως είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας που αναφέρθηκαν παραπάνω. Οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου προκαλούν επίσης αλλαγές στην ανοσοαπόκριση του βλεννογόνου και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας.

Μία ακόμα μελέτη που επιλέχθηκε είναι αυτή των Lamichane et al, “*Linking gut microbiome and lipid metabolism: moving beyond associations*”, που δημοσιεύθηκε το 2021 και επιχειρεί να τεκμηριώσει τη σημασία της ομαλής λειτουργίας και

αλληλεπίδρασης του μικροβιώματος του εντέρου με τον μεταβολισμό στην υγεία του ανθρώπου. Επικεντρώνεται κυρίως σε υδατοδιαλυτούς πολικούς μεταβολίτες (τα μη πολικά μικροβιακά λιπίδια αναλύονται σε μικρότερο βαθμό).

Επιπλέον, στο ίδιο μήκος κύματος, η έρευνα αυτή των Lamichane et al (2021) Lamichane et al, “*Linking gut microbiome and lipid metabolism: moving beyond associations*” εξετάζει τη σχέση μεταξύ της ανθρώπινης μικροχλωρίδας του εντέρου και των μορίων λιπιδίων που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία του ξενιστή, καθώς και πώς αυτό επηρεάζει τόσο την υγεία όσο και την ασθένεια. Καταλήγουν λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι η ανθρώπινη μικροχλωρίδα του εντέρου μεταβολίζει, μετασχηματίζει και υδρολύει πολύπλοκα λιπίδια, τα οποία, με τη σειρά τους, ρυθμίζουν την ομοιοστάση των λιπιδίων του ξενιστή και ως εκ τούτου επηρεάζουν άλλες φυσιολογικές διεργασίες.

Η λιπιδαιμική ανάλυση των κοπράνων μπορεί επομένως να αποκαλύψει την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και των κυκλοφορούντων λιπιδίων. Ωστόσο, ο εντοπισμός πιθανών μικροβιακών λιπιδίων στο λιπίδιο των κοπράνων παραμένει μια πρόκληση και περιορίζεται τόσο από αναλυτικές τεχνικές (λόγω πολυπλοκότητας του δείγματος κοπράνων) όσο και από τον σχολιασμό των λιπιδίων από τις βάσεις δεδομένων μεταβολιτών (λόγω έλλειψης ειδικών βάσεων δεδομένων μικροβίων-λιπιδίων).

Πρόσφατα, αρκετές καινούριες μελέτες που χρησιμοποιούν κυρίως ζωικά μοντέλα, καθώς και λίγες σε ανθρώπους, έχουν εντοπίσει μια αλληλεπίδραση μεταξύ λιπιδίων και καταστάσεων ασθένειας. Είναι επίσης προφανές ότι διάφορα μικροβιακά είδη του εντέρου εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων.

Η έρευνα των Matey-Hernandez et al, “*Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia*”, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018, συσχετίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων με τη δυσλιπιδαιμία. Η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων συχνά κατηγοριοποιείται ως δυσλιπιδαιμία και σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Η παχυσαρκία και άλλες κάρδιο-μεταβολικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από τη δυσλιπιδαιμία. Η σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ατόμων έχει συνήθως συνδεθεί με γενετικές και διατροφικές μεταβλητές. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, έχουν ενοχοποιηθεί για ορισμένες από τις ανεξήγητες διακυμάνσεις, αν και η ακριβής ποσότητα του διατροφικού συστατικού είναι ακόμα άγνωστη. Η μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία είναι

ζωτικής σημασίας για την πέψη πολλών συστατικών των τροφίμων, όπως τα λιπίδια και οι πολυσακχαρίτες, είναι ένα άλλο στοιχείο που είναι πιθανό να έχει αντίκτυπο στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Στο πλαίσιο αυτό λοιπόν, η έρευνα πραγματεύεται τον ρόλο που παίζει το στομάχι και η γενετική του ξενιστή και συζητά τις πιθανές θεραπευτικές συνέπειες της αυξανόμενης γνώσης του μικροβιώματος του εντέρου για τη διαχείριση του μεταβολισμού των λιπιδίων και της δυσλιπιδαιμίας.

Τα αποτελέσματα της έρευνας των Matey-Hernandez et al (2018) παρέχουν μια σημαντική συμβολή για την κατανόηση της σημαντικής επίδρασης που έχουν οι κληρονομικές μεταβλητές στον έλεγχο των επιπέδων χοληστερόλης. Η μικροχλωρίδα του εντέρου εμπλέκεται πλέον στον μεταβολισμό των λιπιδίων σε μεγάλο αριθμό ερευνών. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει σημαντικό αντίκτυπο και μπορεί να αλλάξει τους δείκτες λιπιδίων, οι οποίοι κανονικά θεωρείται ότι επηρεάζονται από τη διατροφή και τη γενετική. Επίσης επηρεάζεται από περιβαλλοντικές μεταβλητές, όπως η διατροφή, η οποία μπορεί να επηρεάσει έμμεσα τον μεταβολισμό των λιπιδίων, σε αντίθεση με τους γενετικούς παράγοντες.

Η μελέτη των Alexander & Tournabaugh, “*Deconstructing mechanisms of diet-microbiome-immune interactions*”, που δημοσιεύθηκε το 2020, συζητά τα τρέχοντα αποτελέσματα στη διεπιστημονική περιοχή της μικροβιολογίας, της ανοσολογίας και της διατροφής, με έμφαση σε συστήματα μοντέλων που μπορούν να δοκιμαστούν πειραματικά. Προκειμένου να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ της μικροβιακής οικολογίας και των μοριακών μηχανισμών, οι ερευνητές περιγράφουν τις σύγχρονες προσεγγίσεις, και τις ευρέως εφαρμόσιμες τεχνικές.

Η έρευνα των Wisniewsky et al, “*Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health—Pathophysiology and Therapeutic Strategies*” που δημοσιεύθηκε το 2021, εξετάζει τους μηχανισμούς με τους οποίους οι μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα συμβάλλουν στην ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών, αλλά και τις πρόσφατες εξελίξεις, όπως οι επιδράσεις του μικροβιώματος στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται με βάση τις αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα που έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2, σε επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες των επιπτώσεων της μεταφοράς κοπράνων σε ποντίκια χωρίς μικρόβια.

Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές για την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος και την αναστροφή μεταβολικών αλλοιώσεων, οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπείες. Έτσι, παρουσιάζει προσεγγίσεις που έχουν δείξει αποτελέσματα σε μοντέλα ποντικών παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών και πώς αυτές μπορούν να μεταφραστούν στους ανθρώπους για τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας.

Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι η αλληλουχία υψηλής απόδοσης σε συνδυασμό με την ωμική ανάλυση σε ανθρώπους ή σε διαφορετικά μοντέλα ποντικών, έχουν αποδείξει τον σημαντικό ρόλο του μικροβιώματος και των παραγόμενων μεταβολιτών του στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης και της μεταβολικής υγείας. Αρκετοί μηχανισμοί αποκρυπτογραφήθηκαν υπογραμμίζοντας τις πτυχές της αιτιότητας. Επιπλέον, παραδείγματα θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν άμεσα το εντερικό μικροβίωμα και ακόμη και τους μεταβολίτες που παράγει για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων υγείας είναι ενθαρρυντικά σε μοντέλα ποντικών.

Η μελέτη των Lee et al, “*Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance*” που διεξήχθη το 2020, έδειξε ότι τα αναδυόμενα στοιχεία υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στην αλληλεπίδραση μεταξύ του ξενιστή και του περιβάλλοντος, όπως για παράδειγμα η απόδοση ενέργειας από τροφή που κατά τα άλλα είναι δύσπεπτη από τον ξενιστή, και η παραγωγή μεταβολιτών και κυτοκινών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό του ξενιστή. Επιπλέον, η μικροβιακή «ανισορροπία» του εντέρου- η δυσβίωση, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μεταβολικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, και πρόσφατες μελέτες αρχίζουν να αποκαλύπτουν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τον μεταβολισμό του ξενιστή και την παχυσαρκία μέσω πολλών οδών που περιλαμβάνουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, την παραγωγή μεταβολιτών που επηρεάζουν τον κορεσμό και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό των χολικών οξέων, και αλλαγές στην κυτταρική σηματοδότηση.

Η έρευνα των Yee et al., “*Longitudinal microbiome composition and stability correlate with increased weight and length of very-low-birth-weight infants*”, που δημοσιεύθηκε το 2019 διερευνά τη συσχέτιση του βάρους της γέννησης των νεογνών με το μικροβίωμα. Τα ευρήματα, λοιπόν, έδειξαν ότι το βάρος γέννησης συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο ρυθμό αύξησης βάρους στις πρώτες έξι εβδομάδες της ζωής,

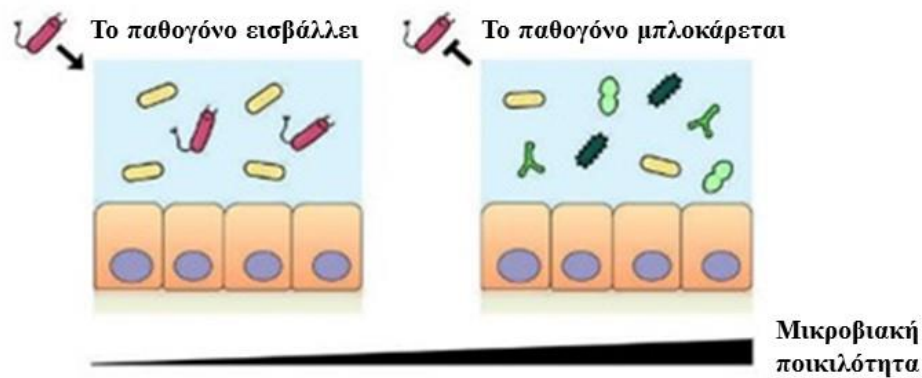
ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ του ρυθμού αύξησης βάρους και του τύπου σίτισης. Η μικροβιακή ποικιλότητα αυξήθηκε με την ηλικία και συσχετίστηκε σημαντικά με την αύξηση βάρους και το ποσοστό του γάλακτος της μητέρας.

Όπως ήταν αναμενόμενο, τα βρέφη που έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ είχαν σημαντικά χαμηλότερη ποικιλομορφία άλφα από εκείνα που δεν έλαβαν. Από αυτούς της κοορτής, 25 παρακολουθήθηκαν στην παιδική ηλικία. Η άλφα ποικιλομορφία αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ εξόδου από τη ΜΕΘ και ηλικίας 2 ετών και μεταξύ ηλικίας 2 ετών και ηλικίας 4 ετών, αλλά η μικροβιακή άλφα ποικιλομορφία των παιδιών 4 ετών δεν ήταν σημαντικά διαφορετική από αυτή των μητέρων. Τα βρέφη που εμφάνισαν βελτιωμένο μήκος κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ είχαν σημαντικά πιο πτητικά αποτελέσματα μικροβιακής βήτα ποικιλότητας και σημαντικά μειωμένο δείκτη μικροβιακής ωριμότητας σε σύγκριση με βρέφη που δεν το έκαναν. Είναι ενδιαφέρον ότι όλα τα βρέφη που εμφάνισαν βελτιωμένο μήκος κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Τα αποτελέσματα της μικροβιακής ποικιλότητας βήτα ήταν σημαντικά διαφορετικά μεταξύ του χρόνου παραμονής στη ΜΕΘ και όλων των άλλων χρονικών σημείων (για παιδιά ηλικίας 2 ή 4 ετών και μητέρες όταν τα παιδιά τους ήταν 2 ή 4 ετών).

Τέλος, μία πολύ πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη για το μικροβίωμα '*Diverse Gut Microbiomes Block Pathogen Colonization by Consuming Required Nutrients*', (2023) αποδεικνύει ότι η αποίκιση με ομάδες μικροοργανισμών και παράλληλα η συνεργατική τους δράση, αποτελεί ασπίδα απέναντι στον αποικισμό από πολλά παθογόνα όπως π.χ. *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella enterica*. Κάτι τέτοιο καθίσταται δυνατό καθώς οι ομάδες των μικροοργανισμών με συμβιωτική δράση καταναλώνουν τα θρεπτικά συστατικά π.χ. πρωτεΐνες κλπ στερώντας την τροφή στους δεύτερους-παθογόνους, με αποτέλεσμα τη δυσκολία να 'επιζήσουν' στο περιβάλλον του εντέρου.

Η μελέτη καταλήγει επίσης στο συμπέρασμα ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ποικιλία στους ωφέλιμους μικροοργανισμούς, τόσο αποτελεσματικότερα συγκριτικά με ένα φτωχότερο ως προς την ποικιλία ειδών μικροβίωμα καθώς καλύπτουν τις μεταβολικές ανάγκες τους, αποτρέποντας τελικά την αποίκιση των παθογόνων. Έτσι εξηγείται και γιατί η κατανάλωση αντιβιοτικών που μειώνει τα ωφέλιμα είδη, κάνει τα άτομα που τα λαμβάνουν πιο επιρρεπή σε παθογόνα.

Το νέο αυτό εύρημα θα μπορούσε να μετατραπεί σε στρατηγική θεραπείας για την καταπολέμηση των παθογόνων του εντέρου μέσω της βελτιστοποίησης των κοινοτήτων του μικροβιώματος. (Martin Jahn, University of Oxford, 14 December, 2023)



Εικόνα 16. Τα συμβιωτικά βακτήρια στερούν την τροφή από τα παθογόνα, παρεμποδίζοντας την αποίκισή τους. *Πηγή: (Martin Jahn, University of Oxford ,E-articles, Science, December, 14,2023).*

3.4. Ερευνητικά δεδομένα για το μικροβίωμα εγκύου

Η πολύ πρόσφατη έρευνα των Van Best et al (2022) έχει δώσει μεγάλη έμφαση στην προετοιμασία και την ωρίμανση του νεογνικού μικροβιώματος. Η σύνθεση και η ανάπτυξη μικροβίων στην πρώιμη ζωή επηρεάζονται σημαντικά από περιγεννητικούς παράγοντες επιπτώσεων, ιδιαίτερα από τον τρόπο γέννησης - κολπικό τοκετό ή καισαρική τομή. Για την αποκατάσταση της νεογνικής μικροχλωρίδας σε βρέφη με καισαρική τομή, έχουν προταθεί και δοκιμαστεί διάφορες μέθοδοι θεραπείας, που συγκεντρώνουν σημαντικό επιστημονικό, κλινικό και δημόσιο ενδιαφέρον.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει για περισσότερο από έναν αιώνα ότι οι δυσμενείς εμπειρίες της μητρικής ζωής, όπως το ψυχοκοινωνικό στρες, ο υποσιτισμός και το φορτίο ασθενειών, σχετίζονται με χειρότερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα να αφορούν το μωρό μετέπειτα.

Οι υψηλότεροι κίνδυνοι για διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις, κακοήθειες, καθώς και νευρο-αναπτυξιακές και νευρο-ψυχιατρικές διαταραχές στους απογόνους είναι αποτελέσματα που συνδέονται με αυτές τις μητρικές εκθέσεις (Berens et al, 2017). Έχει γίνει εκτεταμένη έρευνα σχετικά με τις συνδέσεις μεταξύ

της έκθεσης της μητέρας κατά τη διάρκεια της ζωής, του μικροβιώματος της μητέρας και των απογόνων και των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στην υγεία. Σύμφωνα με τον Eldin Jašarević (2022) αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η διαταραχή στη συναρμολόγηση και ανάπτυξη του νεογνικού μικροβιώματος συνδέεται με παρόμοια δυσμενή αποτελέσματα για την υγεία.

Σύμφωνα με ένα εννοιολογικό πλαίσιο που αναπτύχθηκε από αυτές τις έρευνες, η περιβαλλοντική έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλάζει τη μικροχλωρίδα της μητέρας και στη συνέχεια αυτές οι κοινότητες μεταβιβάζονται στο παιδί, επηρεάζοντας την ευαισθησία του παιδιού σε ασθένειες. Το γεγονός ότι αυτές οι περιβαλλοντικές διαταραχές έχουν αποδιοργανωτικές επιπτώσεις τόσο στη μητέρα όσο και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο καθιστά δύσκολη τη δημιουργία αιτιώδους συνάφειας μεταξύ της έκθεσης της μητέρας, της μικροχλωρίδας και του φαινοτύπου των απογόνων (Jašarević et al, 2018). Οι περιβαλλοντικές εκθέσεις σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου έχουν αντίκτυπο στον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσεται ως παιδί και στο πώς διαμορφώνεται η μικροχλωρίδα του όταν γεννιέται. Για να διασαφηνιστούν οι περίπλοκες σχέσεις μεταξύ της έκθεσης κατά τη διάρκεια της ζωής, της διακοπής της εγκυμοσύνης και του αποικισμού κατά τη γέννηση, απαιτούνται πλέον νέες στρατηγικές και τεχνικές.

Ένα κεντρικό επιχείρημα στη συζήτηση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κολπικής σποράς και των διαδικασιών μεταμόσχευσης μικροβίων κοπράνων εξαρτάται από το εάν η μικροβιακή έκθεση που σχετίζεται με τη γέννηση έχει διαρκή οφέλη για την υγεία, έτσι ώστε η έλλειψη έκθεσης να εμποδίζει την έναρξη ενός αναπτυξιακά σημαντικού γεγονότος (Mueller et al, 2019).

Η έρευνα των Younes et al (2018) ασχολείται με το αυξανόμενο ενδιαφέρον για το μικροβίωμα που σχετίζεται ειδικά με την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών και την υγεία των παιδιών τους. Το κολπικό μικροβίωμα είναι ζωτικής σημασίας τόσο για την υγεία και τη δυσβίωση, όσο και ίσως για τη γόνιμη σύλληψη και την καλή εγκυμοσύνη. Περισσότερα στοιχεία για τον μικροβιακό ρόλο στην υγεία των γυναικών προέρχονται από την απομόνωση μικροβιακών πληθυσμών από μέχρι τότε ταμπού στείρες περιοχές όπως ο πλακούντας, ο μαστός, η μήτρα και οι σάλπιγγες. Το μικροβίωμα επηρεάζει την πρώιμη και μεταγενέστερη ζωή ως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού γεγονότων εγκυμοσύνης, γέννησης και μεταγεννητικού που σχετίζονται με τη μητέρα, καθώς και περιβαλλοντικών και ιατρικών παρεμβάσεων. Έτσι,

εξετάζουν τον ρόλο των μικροβίων στη γυναικεία υγεία εστιάζοντας στην κολπική οδό και συζητούν πώς τα ανδρικά και θηλυκά αναπαραγωγικά μικροβιώματα είναι συνυφασμένα με τη σύλληψη και πώς η μικροβιακή μεταφορά μητέρας-παιδιού είναι βασικός καθοριστικός παράγοντας για την υγεία του βρέφους και συνεπώς την επόμενη γενιά.

Τα πρώτα δύο χρόνια της ζωής του, το βρέφος αποκτά μικρόβια από τη διατροφή του, από το περιβάλλον και από τους ανθρώπους που το περιβάλλουν. Αυτή η περίοδος χαρακτηρίζεται από δραματικές διατροφικές αλλαγές, νέες περιβαλλοντικές εκθέσεις και ταχεία ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία όλα έχουν ισχυρή επίδραση στο μικροβίωμα του βρέφους. Το είδος της τροφής (μητρικό γάλα ή φόρμουλα, και αργότερα στη ζωή, η στερεά τροφή) είναι ίσως ο πιο σημαντικός παράγοντας που διαμορφώνει το μικροβίωμα του εντέρου. Το ανθρώπινο μητρικό γάλα παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του νεογνού Younes et al (2018).

Η μελέτη των Romano-Keeler & Sun (2022) επικεντρώνεται στον μικροβιακό αποικισμό κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, τη μεταγεννητική ανάπτυξη και τη μακροχρόνια υγεία και ασθένεια. Τα δυναμικά και αναπτυσσόμενα μικροβιώματα των παιδιών είναι αρκετά μοναδικά για κάθε παιδί και χαρακτηρίζονται από περιορισμένη βακτηριακή ποικιλομορφία. Οποιοσδήποτε αλλαγές στον φυσιολογικό μικροβιακό αποικισμό που διαρκούν περισσότερο από τις πρώτες 1000 ημέρες της ζωής και οδηγούν σε εντερική δυσβίωση μπορεί να προκληθούν από διαταραχές στη διαδικασία μικροβιακού αποικισμού. Επομένως, η έρευνα εστιάζει στις αλληλεπιδράσεις μικροβιώματος-ξενιστή κατά την ανάπτυξη του εμβρυϊκού, νεογνικού και βρεφικού μικροβιώματος και παρέχει μια επισκόπηση του τρόπου με τον οποίο οι πληθυσμοί των βακτηρίων επηρεάζουν την προγεννητική ανάπτυξη και τις αρνητικές επιπτώσεις της δυσβίωσης στην ανθρώπινη υγεία. Επιπλέον, ασχολείται με το πώς προγραμματίζεται ο μεταβολικός μηχανισμός του μικροβιώματος καθώς εξελίσσεται σε ένα μικροβίωμα που μοιάζει με ενήλικα.

Οι τοκετοί αποτελούν σημαντική πηγή των πρωτοπόρων βακτηρίων που αποικίζουν τα μωρά, με την τεχνική του τοκετού να έχει σημαντικό αντίκτυπο στο είδος των βακτηρίων που κληρονομούνται. Στην έρευνα των Romano-Keeler & Sun (2022) λήφθηκαν δείγματα από το δέρμα, τον στοματικό βλεννογόνο και τον κόλπο της

μητέρας πριν από τη γέννηση των βρεφών, μαζί με αυτά από τον στοματικό βλεννογόνο, το ρινοφάρυγγα και το μηκόνιο του νεογνού, καθώς και περιβαλλοντικά δείγματα από το χειρουργείο. Από τα δέκα βρέφη, τα τέσσερα γεννήθηκαν κολπικά και τα έξι με καισαρική τομή (καισαρική).

Βρέφη που γεννήθηκαν κολπικά είχαν μικροβιώματα παρόμοια με αυτά των μητρικών κολπικών δειγμάτων, συμπεριλαμβανομένης μεγαλύτερης αφθονίας *Bacteroides*, παρά το γεγονός ότι οι βακτηριακές κοινότητες των νεογνών ήταν αρκετά αδιαφοροποίητες. Από την άλλη πλευρά, τα βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή είχαν μικροβιώματα που ταιριάζουν με αυτά του δέρματος της μητέρας και των νοσηλευόμενων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που βρέθηκαν στο χειρουργείο (Betran et al, 2021). Έχουν διεξαχθεί έρευνες σχετικά με την πιθανότητα ο μη φυσιολογικός μεταγεννητικός αποικισμός να έχει ρόλο στα δυσμενή αποτελέσματα υγείας που σχετίζονται με χειρουργικές γεννήσεις σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων καθυστερήσεων στη γνωστική ανάπτυξη, αυτοάνοσων ασθενειών και ατοπικών διαταραχών (Polidano et al, 2017). Το πρωτεύον συμβιωτικό και τυπικό στέλεχος που βρέθηκε στα προβιοτικά, το *Bacteroides longum subspecies infantis* (*B. infantis*), ήταν επίσης παρόν σε μικρότερα επίπεδα σε μωρά με καισαρική τομή. Το *B. infantis* έχει συνεξελιχθεί με τις δυνάδες μητέρας-βρέφους για να βοηθήσει σε μια ποικιλία ανοσολογικών και μεταβολικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της πέψης σύνθετων υδατανθράκων. Σύμφωνα με μια μελέτη, η μικροβιακή ποικιλομορφία και ο αποικισμός του *B. infantis* ήταν χαμηλότερες στα μωρά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή. Στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής, αυτό συνδέθηκε με μειωμένες αποκρίσεις Th1 και νεογνική ανοσία (Mitchell et al, 2020).

Το ερώτημα εάν το μητρικό μικροβίωμα του κόλπου ή του ορθού είναι ο κύριος οδηγός του μεταγεννητικού αποικισμού ενός νεογνού σε όλους τους τρόπους τοκετού είναι ένα άλλο θέμα που συνδέεται με τη μέθοδο τοκετού που συζητείται ενεργά.

Μια μελέτη εξέτασε 75 βρέφη που γεννήθηκαν είτε κολπικά (n=40) είτε με προγραμματισμένες ή επείγουσες καισαρικές τομές (n=35), προκειμένου να καθοριστεί εάν το μητρικό ή κολπικό μικροβίωμα επηρεάζει τον αποικισμό του νεογνού μετά τον τοκετό (Jakobson et al, 2012). Βρήκε ουσιαστικά μη ανιχνεύσιμα επίπεδα *Lactobacillus* σε ασθενείς που γεννήθηκαν κολπικά, παρά το γεγονός ότι ο *Lactobacillus* ήταν το πιο διαδεδομένο μέλος του κολπικού μικροβιώματος. Τα βρέφη που γεννήθηκαν μέσω κολπικού τοκετού είχαν, στην πραγματικότητα, περισσότερα

βακτηριακά στελέχη, αν και αυτά τα στελέχη ταίριαζαν με αυτά που παρατηρήθηκαν σε μητρικά επιχρίσματα από το ορθό.

Η δυνατότητα αναστροφής των αρνητικών επιπτώσεων στη μικροχλωρίδα του εντέρου που παρατηρούνται σε βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή και αποκατάστασης ενός υγιούς μικροβιώματος του εντέρου έχει διερευνηθεί με τη μεταμόσχευση του μητρικού μικροβιώματος των κοπράνων. Σε μια πρόσφατη μελέτη απόδειξης της ιδέας (Korpela et al, 2020), οι ερευνητές εντόπισαν μια ομάδα επτά μητέρων που είχαν προγραμματιστεί για τοκετούς με καισαρική τομή και λήφθηκαν δείγματα κοπράνων από τη μητέρα περίπου τρεις εβδομάδες νωρίτερα. Μετά τη λήψη αυτών των μητρικών δειγμάτων κοπράνων από το στόμα για περίπου τρεις μήνες μετά τον τοκετό, τα παιδιά εμφάνισαν σημάδια αποκατάστασης της μικροχλωρίδας του εντέρου ώστε να μοιάζουν με αυτά των κοιλικά γεννημένων βρεφών.

Όσον αφορά την επίδραση του μητρικού γάλακτος στο μικροβίωμα του νεογνού, σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής, οι πρώτοι έξι μήνες της ζωής ενός μωρού πρέπει να καλύπτονται με μητρικό γάλα. Αυτή η δήλωση πολιτικής αναγνωρίζει τη σημασία της πρώιμης σίτισης για την υγιή ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του γαστρεντερικού σωλήνα και του ανώριμου εντερικού μικροβιώματος.

Ζωντανά βακτήρια, πρεβιοτικά (λακτόζη, ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος), αντιμικροβιακά και ανοσολογικά συστατικά (ανοσοσφαιρίνες), καθώς και άλλα στοιχεία συνθέτουν τη στιβαρή σύνθεση του ανθρώπινου γάλακτος (Plunkett et al, 2017). Τα βρέφη που λαμβάνουν μητρικό γάλα είχαν υψηλότερα επίπεδα ειδών *Bifidobacterium*, συγκεκριμένα *B. breve* και *B. bifidum*, σύμφωνα με μια μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη που ονομάζεται The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), στην οποία συλλέγονταν δείγματα κοπράνων κάθε μήνα από 903 παιδιά ηλικίας μεταξύ 3 και 46 μηνών και αναλύθηκαν με αλληλουχία γονιδίου 16S rRNA (Vatanen et al, 2018). Στο μητρικό γάλα, τα είδη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* ήταν ορατά και ενεργά. Ο πρώτος αποικισμός του εντέρου του βρέφους από αερόβια βακτήρια, όπως τα εντεροβακτήρια, ο σταφυλόκοκκος και ο εντερόκοκκος, είναι ένας λόγος για τον οποίο αυτοί οι δύο οργανισμοί, που μεταφέρονται από το μητρικό γάλα, μπορούν να ευδοκιμήσουν. Η παρουσία αυτών των αερόβιων οργανισμών ευνοεί την ανάπτυξη αναερόβιων *Lactobacillus* και

Bifidobacterium. Όταν ο θηλασμός συμπληρώθηκε με φόρμουλα ή γεύματα ο αντίκτυπος στο μικροβίωμα ήταν ο ίδιος.

Από την άλλη πλευρά, η πρόωμη διακοπή του μητρικού γάλακτος συνδέθηκε με ταχύτερη ωρίμανση της μικροχλωρίδας του εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου αποικισμού *Firmicutes*. Η *Escherichia coli* αποίκισε γρήγορα βρέφη που δεν θήλασαν, Η επαφή με το ανθρώπινο δέρμα και την θηλαία άλω, καθώς και η ανάδρομη ροή της στοματικής μικροχλωρίδας του βρέφους που λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του θηλασμού, συμβάλλουν στην παρουσία μικροοργανισμών στο μητρικό γάλα (Yap et al, 2021)

ΤΕΤΑΡΤΟ ΜΕΡΟΣ

4. Θεραπευτική προσέγγιση της παχυσαρκίας μέσω του εντερικού μικροβιώματος

Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει γίνει στόχος για βιοθεραπείες που βασίζονται σε ζωντανά βακτηριακά κύτταρα, όπως οι βιοθεραπείες με προβιοτικά, για διάφορες χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη. Αυτές οι βιοθεραπείες δημιουργούν ένα υγιές περιβάλλον στο έντερο εξισορροπώντας τους βακτηριακούς πληθυσμούς και προάγοντας την ευνοϊκή μεταβολική τους δράση. Επί του παρόντος, η διατροφική παρέμβαση και ορισμένα φάρμακα είναι οι κυρίαρχες στρατηγικές παρέμβασης για την εξισορρόπηση ή την αποκατάσταση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου.

4.1. Διατροφή για υγιές εντερικό μικροβίωμα και καταπολέμηση της νόσου της παχυσαρκίας

Όπως έγινε φανερό από τα προηγούμενα κεφάλαια, το μικροβίωμα παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του ανθρώπου-ξενιστή και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Η σύνθεση του μικροβιώματος μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η οποία μπορεί να αλλάξει την αφθονία και την ποικιλομορφία του μικροβιώματος, και αυτό με τη σειρά του, μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό και την ενεργειακή ισορροπία του σώματος. Για παράδειγμα, μια διατροφή πλούσια σε επεξεργασμένα τρόφιμα μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία στο μικροβίωμα, και κατ' επέκταση σε αύξηση της αποθήκευσης ενέργειας και σε αύξηση βάρους.

Η μείωση της διατροφικής ποικιλομορφίας η οποία οδηγεί σε διαταραχή της πρόσληψης των βασικών θρεπτικών συστατικών, μπορούν να περιορίσουν σημαντικά την προμήθεια ουσιών που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη ορισμένων μικροοργανισμών, συμβάλλοντας έτσι, στην εμφάνιση του φαινομένου εντερικής δυσβίωσης.

4.1.1. Η σύνθεση της διατροφής έχει αντίκτυπο στο οικολογικό περιβάλλον του εντέρου του ξενιστή.

Η διατροφή και τα διατροφικά συστατικά έχουν βαθιές επιδράσεις στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και είναι από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που

συμβάλλουν στις αλλαγές στη βακτηριακή χλωρίδα. Πολυάριθμες έρευνες έχουν δείξει ότι οι προσπάθειες απώλειας βάρους με περιορισμένους υδατάνθρακες ή λίπος, και χαμηλές θερμίδες, προκαλούμενη από κάποιες μορφές δίαιτας σχετίζονταν με αυξημένο γονιδιακό πλούτο των βακτηρίων του εντέρου, με άλλα λόγια μεγαλύτερη ποικιλομορφία, και εξασθένηση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής. Συγκεκριμένες δίαιτες συνδέθηκαν με την κυριαρχία συγκεκριμένων βακτηριακών κοινοτήτων του εντέρου. Για παράδειγμα, η *Prevotella* με μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, ενώ το *Bacteroides* συνδέθηκε με δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες. Διαφορετικοί τύποι τροφίμων και θρεπτικά συστατικά, για παράδειγμα, η καφεΐνη, τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και το πράσινο τσάι μπορεί να αυξήσουν τον πλούτο των βακτηρίων του εντέρου και να αποκαταστήσουν την αναλογία *Firmicutes* προς *Bacteroidetes*. Επιπλέον, η ποικιλομορφία της εντερικής βακτηριακής σύνθεσης προάγεται επίσης από τα φρούτα, τα λαχανικά, το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο και γενικότερα την υγιεινή διατροφή. Έχουν επίσης εδραιωθεί και θεραπευτικές στρατηγικές με τη χρήση προβιοτικών σκευασμάτων, πλούσιων σε είδη όπως *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, αλλά και πρεβιοτικών, τα οποία περιέχουν λακτουλόζη, ινουλίνη, φρουκτοολιγोσακχαρίτες και γαλακτοολιγосακχαρίτες, τα οποία επηρεάζουν θετικά τη σύσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου. (S. Khanna, S. Walia, K.K. Kondepudi, G. Shukla, 2020)

Επίσης, η αυξημένη ζύμωση του παχέος εντέρου, μια λειτουργία η οποία οφείλεται στα αναερόβια βακτήρια, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του pH στο εγγύς κόλον, ως αποτέλεσμα υψηλών συγκεντρώσεων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας. Μια μείωση κατά μία μονάδα στο pH (από 6,5 σε 5,5) έχει αποδειχθεί ότι έχει μια βαθιά επιλεκτική επίδραση στη μικροβιακή κοινότητα του παχέος εντέρου σε πειράματα τα οποία έχουν γίνει σε ζυμωτήρες που τροφοδοτούνται με διάφορους διαλυτούς πολυσακχαρίτες, καταστέλλοντας για παράδειγμα τα *Bacteroides spp.* και ευνοώντας την ανάπτυξη θετικών κατά Gram βακτηρίων, τα οποία παράγουν βουτυρικό. Τέτοιες συνθήκες που προκαλούν αλλαγές στο pH και οφείλονται στη διατροφή και στη φυσιολογικά (π.χ. κινητικότητα) του εντέρου αναμένεται βέβαια να επηρεάζουν και την σύνθεση της μικροχλωρίδας των κοπράνων (Frame et al, 2020).

Τα τελευταία χρόνια με την πληθώρα αγαθών στα οποία έχουμε εύκολη πρόσβαση, η διατροφή μας έχει τροποποιηθεί δραματικά. Έχει αυξηθεί η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τροφών πλούσιων σε λιπαρά και ζαχαρούχων ποτών καθώς και η

κατανάλωση τυποποιημένων-επεξεργασμένων τροφίμων. Αυτή η «δυτικοποίηση» της διατροφής, μαζί με τον καθιστικό τρόπο ζωής, οδηγεί σε αλλαγές στο μικροβίωμα που όπως έγινε φανερό από τα παραπάνω, μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, παχυσαρκία, κατάθλιψη, αλλεργίες, διαβήτη και αυτοάνοσες διαταραχές (Maslowski & Mackay, 2011).

Συνειδητοποιώντας λοιπόν την επίδραση της διατροφής στο μικροβίωμα και εν συνεχεία στην παχυσαρκία θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο μοντέλο διατροφής που ο καθένας επιλέγει να ακολουθήσει .

Πίνακας 5: Το ακολουθούμενο από το άτομο μοντέλο διατροφής επηρεάζει το μικροβίωμα και έχει επίδραση στη σύσταση της βακτηριακής χλωρίδας του εντέρου

Τύπος Δίαιτας	Εμπλουτισμός/Αύξηση	Περιορισμός/Μείωση	
Χαμηλά θερμιφθερμιδική Δίαιτα Calorie-restricted	_____	Αναλογία <i>Firmicutes</i> <i>Bacteroidetes</i>	προς
Χορτοφαγική Δίαιτα Vegetarian Diet	<i>Bacteroides</i>	<i>Acteroides spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Firmicutes</i>	
Υψηλή σε λιπαρά Δίαιτα High-Fat Diet	<i>Lactobacillus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroidales</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>Clostridia</i> <i>Clostridium</i> <i>Enterobacter spp.</i>	<i>leptum</i>

Πηγή : *S. Khanna, S. Walia, K.K. Kondepudi, G. Shukla,2020*

4.2. Μεσογειακή Διατροφή , Δυτικός Τύπος Διατροφής και εντερικό μικροβίωμα



Εικόνα 17. Τα τρόφιμα της Μεσογειακής Διατροφής Πηγή: [10.3390/nu7115459](https://doi.org/10.3390/nu7115459)

Ο όρος επινοήθηκε από τον φυσιολόγο Άνσελ Κις για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής, το οποίο ακολουθούσαν οι λαοί των Μεσογειακών χωρών που συμπεριλαμβάνονταν στη Μελέτη των Επτά Χωρών και αποτελεί ένα παγκόσμια αναγνωρισμένο μοντέλο διατροφής με τεράστιους θετικούς αποτόκους στην υγεία.

Το Μεσογειακό μοντέλο Διατροφής επικεντρώνεται σε καθημερινή υψηλή ποσότητα δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων και λαχανικών,

καλών λιπαρών (μονοακόρεστα- πολυακόρεστα) όπως το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς ,και γαλακτοκομικών προϊόντων. Επιπλέον μέτρια εβδομαδιαία κατανάλωση από ψάρια, κοτόπουλο και αυγά και μηνιαία μικρή κατανάλωση κόκκινο κρέατος, γλυκισμάτων και επεξεργασμένων προϊόντων.

Η πλειοψηφία των πραγματοποιούμενων μελετών τα τελευταία χρόνια και ολόκληρη η επιστημονική κοινότητα αποδεικνύει και αποδέχεται την σημασία της στην υγεία γενικότερα και την πρόληψη και θεραπεία ή περιορισμό συμπτωμάτων και επιρροή στην έκβαση πολλών ασθενειών .

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μια Μεσογειακή αντιφλεγμονώδης Διατροφή θα μπορούσε να μειώσει τη φλεγμονή σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Επίσης, έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα SCFA κοπράνων, *Prevotella*, *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* και μειώσεις του *Clostridium*.

Τα άτομα που ακολουθούν Μεσογειακή Διατροφή έχουν υψηλότερα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου - που προάγουν την υγεία στο έντερο, σύμφωνα με νέες μελέτες.

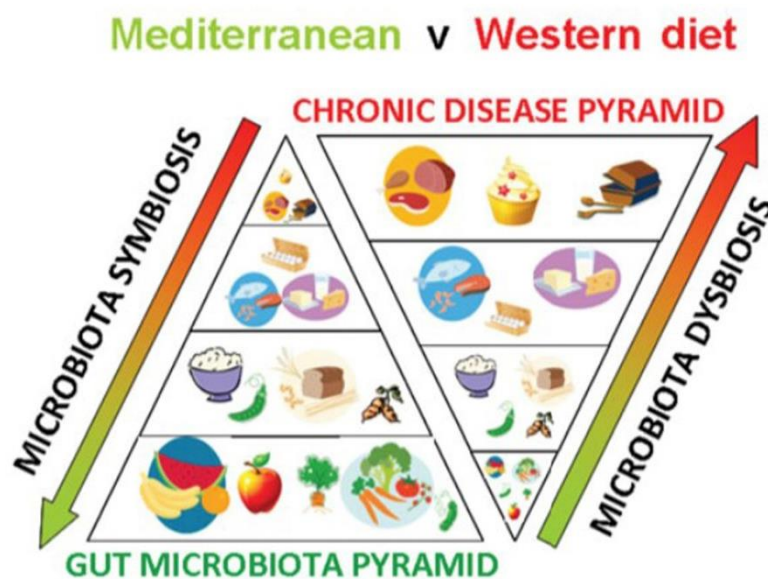
Στον αντίποδα, ο Δυτικός Τύπος Διατροφής έχει προέλθει από τον Δυτικό κόσμο και ειδικά από την Αμερική, γι' αυτό και έχει και αυτή την ονομασία. Η Δυτικού τύπου διαίτα χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, υψηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών, επεξεργασμένων δημητριακών, γλυκών και αναψυκτικών, ενώ περιορισμένη είναι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους, ο υψηλός λόγος ω6:ω3 και η χαμηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και βιταμίνες που χαρακτηρίζουν τη διαίτα δυτικού τύπου ή του γρήγορου και πρόχειρου φαγητού εξηγεί τη μεγάλη επίπτωση πολλών νοσημάτων. (Hu FB et al., 2000)

Όσον αφορά το μικροβίωμα, μία διαίτα δυτικού τύπου σχετίζεται με μείωση των ωφέλιμων *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε με υψηλότερους πληθυσμούς *Prevotella* και χαμηλότερο αριθμό *Bacillaceae*, *Bacteroidetes* και *Clostridium* (De Filippis et al., 2015). Επιπλέον, οι Marlow et al. (2013) διαπίστωσαν ότι σημαντικά αποτελέσματα συσχετίστηκαν με αλλαγές στους πληθυσμούς αυτών των ομάδων. Η αυστηρή τήρηση μιας μεσογειακής διατροφής συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα TMAO. Αυτό σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα, πεπτικά προβλήματα και καρκίνο του παχέος εντέρου (De Filippis et al., 2015). Επιπρόσθετα, η χαμηλή προσκόλληση είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα TMAO, τα οποία σχετίζονται με προβλήματα στη λειτουργία του εντέρου, καρδιαγγειακές παθήσεις και παρουσία καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου (Marlow et al., 2013).

Πολλές δημοφιλείς δίαιτες, συμπεριλαμβανομένων του Δυτικού τύπου, χωρίς γλουτένη, , χορτοφαγική, αυστηρά χορτοφαγική (vegan) και Μεσογειακή, έχουν μελετηθεί για την ικανότητά τους να διαμορφώνουν το εντερικό μικροβίωμα.

Η κατανάλωση Δυτικού τύπου διατροφής σχετίζεται με την παραγωγή νιτροζαμινών που προάγουν τον καρκίνο (Rasnik et al., 2017)

Συμπεραίνεται λοιπόν, ότι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και άπαχες πηγές πρωτεΐνης έχει συσχετιστεί με μειωμένη φλεγμονή και βελτιωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, καθώς προάγει την υγιή μικροχλωρίδα του εντέρου. Από την άλλη πλευρά, μια δυτική διατροφή έχει συνδεθεί με αυξημένη φλεγμονή και δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού, μειώνοντας έτσι τη δραστηριότητα και την ανάπτυξη της μικροχλωρίδας του εντέρου. (Tariq Aziz, Ayaz Ali Khan, Athina Tzora et al., *Nutrients*. 2023 Jul; 15(13): 2956)



Εικόνα 18. Τρόφιμα για ισορροπία στη μικροβιακή σύνθεση με βάση το Μεσογειακό τύπο και τρόφιμα που ενισχύουν φαινόμενα δυσβίωσης στο Δυτικό Τύπο Διατροφής.
Πηγή: [Rasnik et al., 2017](#)

4.3. Ο ρόλος των φυτικών ινών

Οι φυτικές τροφές είναι πλούσιες σε διαιτητικές ή φυτικές ίνες, οι οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την διατήρηση της υγείας του οργανισμού, αλλά παρ' όλα αυτά η κατανάλωσή τους στις σύγχρονες κοινωνίες είναι αρκετά μειωμένη όσον αφορά την ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη σε σύγκριση με παλαιότερα, εξαιτίας πολλών παραγόντων.

Σε πολλές μελέτες αποδεικνύεται ότι διαφορετικός τύπος φυτικών ινών και των προϊόντων που παράγονται μέσω της ζύμωσης τους, μπορεί να επιδρούν διαφορετικά στον μεταβολισμό του ατόμου (den Besten et al., 2013).

Άλλες μελέτες αποδεικνύουν ότι μία διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα μπορεί να επιφέρει ρύθμιση ακόμα και απώλεια βάρους καθώς επίσης και χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος. Επιπροσθέτως, τα φυτικά τρόφιμα προσφέρουν στον οργανισμό ποικιλία μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών θρεπτικών συστατικών όπως μέταλλα, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία αλλά και υδατάνθρακες, φυτικές ίνες και νερό, χωρίς να του προσδίδουν λίπος. Ως αποτέλεσμα επέρχεται αυξημένος κορεσμός και αυξημένες δαπάνες ενέργειας όταν το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (Sabate & Wien, 2010; Farmer et al., 2011).

Πιο συγκεκριμένα, οι φυτικές ίνες, στις οποίες είναι πλούσια τα φυτικά τρόφιμα, αποτελούνται από υδατάνθρακες φυτικής προέλευσης, οι οποίοι δεν γίνεται να μεταβολιστούν από τα πεπτικά ένζυμα του μικροβιώματος. Ωστόσο, είναι δυνατόν να μεταβολιστούν από κάποια είδη του εντερικού μικροβιώματος με αναερόβια ζύμωση, παράγοντας κατά κύριο λόγο λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA). Οι φυτικές ίνες, λοιπόν, επηρεάζουν σημαντικά την σύνθεση, την ποικιλομορφία και τον πλούτο του εντερικού μικροβιώματος. Παράλληλα, μία διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά για τον οργανισμό, προστατεύοντάς τον από φλεγμονές, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη και διαταραχές της αρτηριακής πίεσης (de Menezes et al., 2013; Martinez et al, 2013; Kumar et al., 2016).

Σε πολλές σχετικές με τη διατροφή και το μικροβίωμα έρευνες, έχει επισημανθεί ότι μία διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες συσχετίζεται με την αύξηση των *Actinobacteria* και *Bacteroidetes*. Επιπλέον, οι αυξημένες φυτικές ίνες στο πιάτο μας, επηρεάζουν θετικά την αναλογία των *Firmicutes/ Bacteroidetes*, από την οποία, όπως έχει αναλυθεί προηγουμένως, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό ο δείκτης μάζας σώματος του ατόμου (Martinez et al., 2013).

4.4. Προβιοτικά

Η αλλαγή της εντερικής μικροχλωρίδας των ατόμων με παχυσαρκία με στόχο την αύξηση του πληθυσμού των ωφέλιμων μικροοργανισμών, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα μέτρο προώθησης για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας και των σχετικών ασθενειών. Τα προβιοτικά, παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα κατά της

παχυσαρκίας, μέσω της ρύθμισης της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία συμβάλλει στην μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και στη βελτίωση του κορεσμού. Λόγω της χαμηλής παθογονικότητάς τους και του υψηλού φραγμού τους στην αντοχή στα αντιβιοτικά, τα είδη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* έχουν εφαρμοστεί και σε ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας και έχουν οδηγήσει σε μειώσεις στο βάρος και τη συσσώρευση λίπους σε διάφορους βαθμούς. Το *Bifidobacterium* περιόρισε τη φλεγμονή, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη συσσώρευση λίπους και τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό, κυρίως μειώνοντας την εντερική διαπερατότητα. Επιπλέον, η χορήγηση προβιοτικών που περιέχουν στελέχη *Lactobacillus* σε παχύσαρκα ζώα μείωσε αποτελεσματικά τη σωματική μάζα λίπους και βελτίωσε τόσο την κατανομή των λιπιδίων όσο και την ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα διεγείροντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων ή αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. T. Cerdó, J.A. García-Santos, M. G Bermúdez, C. Campoy, 2019)

4.5. Αντιβιοτικά

Σε παχύσαρκα ποντίκια, η θεραπεία με βανκομυκίνη, ένα αντιβιοτικό που αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των Gram θετικών μικροοργανισμών, και επομένως αλλάζει τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας, αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τις μεταβολικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα σε παχύσαρκα ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με βανκομυκίνη ήταν χαμηλότερα από αυτά της ομάδας ελέγχου. Η βανκομυκίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μεταβάλλει τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας των ανδρών με μεταβολικό σύνδρομο, μειώνοντας έτσι την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ασθενείς. Ως εκ τούτου, υπάρχει μεγάλη δυνατότητα χρήσης αντιβιοτικών για την πρόληψη και τη θεραπεία της παχυσαρκίας (A. Vrieze, C. Out, S. Fuentes, L. Jonker, I. Reuling, R.S. Kootte, E. Van Nood, F. Holleman, M. Knaapen, J.A. Romijn, M.R. Soeters, E.E. Blaak, G.M. Dallinga-Thie, D. Reijnders, M.T. Ackermans, M.J. Serlie, F.K. Knop, J, et al, 2017)).

4.6. Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή διεγείροντας επιλεκτικά την ανάπτυξη ή τη δραστηριότητα ορισμένων βακτηρίων στο κόλον,

γεγονός που μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της υγείας του ξενιστή. Πολλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι διάφορα συμπληρώματα διαίτας πλούσια σε φρουκτοολιγосακχαρίτες και γαλακτοολιγосακχαρίτες θα μπορούσαν να αλλάξουν τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, και να προάγουν την ανάπτυξη ωφέλιμων στελεχών, όπως *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Αυτή η ρύθμιση της μικροχλωρίδας, μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και να μειώσει σημαντικά το σωματικό βάρος και το συνολικό λίπος. Σε μια μελέτη, η έγχυση φρουκτοολιγосακχαριτών σε αρουραίους οδήγησε σε μειώσεις στην αύξηση του λίπους και του βάρους και αύξησε σημαντικά τον αριθμό των *Bifidobacteria*, καθώς και των γαλακτοβάκιλλων, βακτηρίων τα οποία παράγουν γαλακτικό οξύ. Αυτά τα αποτελέσματα συνοδεύτηκαν από μείωση της πρόσληψης τροφής, και της όρεξης, και τελικά της αποθήκευσης λιπαρών οξέων. Επιπλέον, η βελτιωμένη ακεραιότητα του εντερικού φραγμού οδήγησε σε βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Στον άνθρωπο, τα προβιοτικά έχει επίσης αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην απώλεια βάρους και στη βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

(J.A. Parnell, R.A. Reimer, 2009)

4.7. Προβιοτικά Επόμενης Γενιάς

Ενώ τα παραδοσιακά προβιοτικά γενικά παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα, τα προβιοτικά επόμενης γενιάς (NGP) έχουν εμφανιστεί ως νέα προληπτικά και θεραπευτικά εργαλεία. Όπως εξηγείται από τους O' Tool et al., (2017) τα NGP θα μπορούσαν να είναι πλούσια σε ένα «καλά χαρακτηρισμένο προβιοτικό στέλεχος, και θα μπορούσαν έτσι να χρησιμοποιηθούν ως οχήματα χορήγησης μεμονωμένων μικροοργανισμών που θα ήταν σε θέση να καταργούν τον φαινότυπο της νόσου και έτσι να προάγουν την υγεία».

Οι συγγραφείς προτείνουν επίσης ότι «τα προβιοτικά NGP σηματοδοτούν την εξέλιξη από την αξιοποίηση παραδοσιακών μικροοργανισμών με μακρά ιστορία ασφαλούς χρήσης, στην εφαρμογή μη δοκιμασμένων μικροοργανισμών με τέτοια ιστορική αποδοχή, αλλά με επιστημονικά αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα».

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει αρκετά NGP των οποίων η αποτελεσματικότητα υποστηρίζεται από προκλινικά και κλινικά στοιχεία. Τέτοια προβιοτικά επόμενης γενιάς είναι το *Prevotella copri*, το οποίο μειώνει την αντίσταση

στην ινσουλίνη στα ζώα και το *Bacteroides thetaiotaomicron* που έχει επιδείξει ισχυρή αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, προστατεύοντας από την απώλεια βάρους και τις ιστοπαθολογικές αλλαγές στο κόλον και μειώνοντας τους φλεγμονώδεις δείκτες. Επιπλέον, το *Faecalibacterium prausnitzii*, είναι ένα GNP το οποίο έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις σε επίπεδο παχέος εντέρου και μπορεί επίσης να μειώσει τη μικροφλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Τέλος, η από του στόματος χορήγηση ζωντανών, βακτηριδίων *Parabacteroides goldsteinii* σε ποντίκια που τρέφονταν με HFD (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) μείωσε σημαντικά την αύξηση βάρους και τις μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία εξαιτίας αυτής της διατροφής. (Tsai, Y.-T.; Cheng, P.-C.; Pan, T.-M/. 2014)

4.8. Μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων (FMT)

Η μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων (FMT) είναι μια προσέγγιση που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών με την ανασύσταση της εντερικής χλωρίδας και περιλαμβάνει τη μεταμόσχευση υγρών από κόπρανα υγιών ατόμων στο έντερο ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία. Αν και το FMT έχει μελετηθεί εκτενώς σε ανθρώπους, έχουν διεξαχθεί πολύ περισσότερες μελέτες για το FMT σε ποντίκια. Για παράδειγμα, σε μια τέτοια μελέτη η FMT από παχύσαρκα ποντίκια σε άσηπτα (δηλαδή χωρίς μικροοργανισμούς στο έντερο) ποντίκια, τους μετέδωσε έναν μεταβολικό φαινότυπο. Δεδομένου λοιπόν ότι ένας μεταβολικός φαινότυπος μπορεί να μεταφερθεί σε ποντίκια χωρίς μικρόβια μέσω της εντερικής μικροχλωρίδας, εικάστηκε ότι το FMT θα μπορούσε να βελτιώσει αποτελεσματικά την ομοιοστάση των λιπιδίων και της γλυκόζης.

Σε μια πιλοτική μελέτη με ανθρώπους, η εντερική μικροχλωρίδα μεταφέρθηκε από αδυνατισμένους ανθρώπινους δότες σε λήπτες που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο. Σε σύγκριση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη πριν από την FMT, η ευαισθησία αυτή αυξήθηκε στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ως εκ τούτου, η FMT μπορεί να χρησιμεύσει ως μια νέα μέθοδος για την αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης και τη θεραπεία της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών στο μέλλον. (A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman, 2013)

4.9. Βαριατρική

Επί του παρόντος, η βαριατρική χειρουργική θεωρείται η μόνη βιώσιμη, αποτελεσματική θεραπεία για την παχυσαρκία.

Χειρουργικές επεμβάσεις όπως η μέθοδος *Roux-Y Gastric Bypass* (RYGB) και η *Sleeve Gastrectomy* (SG) διευκολύνουν τη μείωση κατά 50-70% του σωματικού βάρους και της μάζας λίπους .

Επιπλέον, οδηγούν σε μείωση της πρόσληψης θερμίδων ή δυσαπορρόφηση και μεταβολικές αλλαγές, βελτιώνουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και προκαλούν αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου.

Ο ρόλος των αλλαγμένων αλληλεπιδράσεων ξενιστή-μικροχλωρίδας μετά την εφαρμογή αυτών επεμβάσεων δεν είναι πλήρως κατανοητός. Έχει ωστόσο αποδειχθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αλλαγών στη μικροχλωρίδα και των κλινικών δεικτών ασθενών που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση (RYGB, SG). Για παράδειγμα, η αύξηση της χολερυθρίνης σχετίστηκε με την αύξηση των κατηγοριών *Prevotellaceae*, *Bacteroidales* και *Peptococcaceae*. Η αύξηση του σιδήρου σχετίστηκε με αύξηση των *Pasteurellaceae*, ενώ η μείωση της HbA1c με μείωση των *Coriobacteriaceae* και αύξηση των *Clostridiales*. Η πιο έντονη θετική συσχέτιση περιγράφεται μεταξύ των κατηγοριών *Lachnospiraceae* και *Coriobacteriaceae* στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης. Ωστόσο, οι συσχετισμοί που περιγράφονται παρατηρούνται και δίαιτες *crash* (πρόκειται για δίαιτες με στόχο τη γρήγορη απώλεια βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα, και περιλαμβάνουν την απομάκρυνση ολόκληρων ομάδων τροφίμων ή δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων, όπως π.χ. οι δίαιτες αποτοξίνωσης) που ακολουθούνται από την εφαρμογή των χειρουργικών επεμβάσεων RYGB και SG. Έχει διαπιστωθεί προοδευτική απώλεια βάρους, η οποία συνοδεύεται από αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία μετά τις παραπάνω παρεμβάσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα που επιμένουν μετά την επέμβαση υποδηλώνουν μια ανατομική και φυσιολογική προσαρμογή του εντέρου. Τα αποτελέσματα της δίαιτας *crash* μεμονωμένα σχετίζονται με αύξηση των *Bifidobacteriaceae* και μείωση των *Streptococcaceae*, ενώ η επίδραση της χειρουργικής επέμβασης δείχνει αύξηση των *Streptococcaceae* και μείωση των *Bifidobacteriaceae*.

Το αυξημένο pH που προκύπτει από το RYGB έχει αποδειχθεί ότι διασφαλίζει την επιβίωση των προβιοτικών βακτηρίων, καθιστώντας τους χειρουργημένους ασθενείς θεραπευτικό στόχο για προβιοτική θεραπεία.

Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να αναπτύξουν βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο, μια κατάσταση που μπορεί να παρεμποδίσει την απώλεια βάρους και αυξάνει τον κίνδυνο ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες και βασικά στοιχεία), ενώ μπορεί να βλάψει και να επηρεάσει τη διαμόρφωση και τη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας.

Γι' αυτό και χρειάζονται ειδικές παρεμβάσεις για τη διόρθωση της μικροβιακής ισορροπίας και τη βελτίωση των αλληλεπιδράσεων μικροβίου-ξενιστή μετά την επέμβαση.

Μία από αυτές τις στρατηγικές όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι η προβιοτική θεραπεία η οποία συμβάλλει στην απώλεια βάρους, στη μείωση της βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (SIBO), στη βελτίωση της σύνθεσης των μικροθρεπτικών συστατικών και στη βελτιστοποίηση της μεταβολικής κατάστασης.

Έχει βρεθεί επίσης ότι η χειρουργική επέμβαση (RYGB) σε διαβητικούς ασθενείς, βελτιώνει τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος με μακροχρόνιο αποτέλεσμα. Αν και ο μηχανισμός είναι ασαφής, η παρέμβαση αυτή αυξάνει την έκκριση του πεπτιδίου GLP-1 και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 (T1D, T2D) που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική έχουν πολύ διαφορετική σύνθεση μικροβιώματος σε σύγκριση με ασθενείς με «φυσιολογικό» μικροβίωμα και μάλιστα όσο περισσότερο βάρος χάνουν, τόσο περισσότερο διαφέρει το μικροβίωμα και γενικά, η μεταβολική κατάσταση των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά (ΔΜΣ, γλυκόζη, HbA1c, τριγλυκερίδια κ.λπ.).

Και σε αυτή την περίπτωση όμως, χρειάζονται αρκετά να μάθουμε ακόμη, γιατί ενώ οι θετικές επιπτώσεις της βαριατρικής χειρουργικής στην παχυσαρκία είναι ευρέως γνωστές, μπορεί να εμφανιστούν επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, έμετος, λοιμώξεις, νευροπάθεια λόγω διατροφικής ανεπάρκειας και διατροφικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος). (Paganelli FL, Luyer M, Hazelbag CM, Uh H-W, Rogers MRC, Adriaans D, et al. 2019).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα βιβλιογραφική μελέτη, σκοπός είναι να προσδιοριστούν οι μηχανισμοί με τους οποίους το μικροβίωμα εμπλέκεται στη νόσο της Παχυσαρκίας με κοινή συνιστώσα τη διατροφική παρέμβαση για ένα υγιές μικροβίωμα και έλεγχο του βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς.

Έγινε φανερό ότι ο μικροβίωμα, το σύνολο δηλαδή των μικροοργανισμών που διαβιών σε διάφορες κοιλότητες στο ανθρώπινο σώμα, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, καθώς βοηθά στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην παραγωγή βιταμινών και άλλων απαραίτητων θρεπτικών συστατικών καθώς επίσης και στην πέψη και σε πολλές άλλες μεταβολικές λειτουργίες.

Η σύνθεσή του εξαρτάται από πολλούς παράγοντες οι οποίοι περιλαμβάνουν τη διατροφή, τον τρόπο ζωής, την άσκηση, το άγχος, τον ύπνο, τα φάρμακα και πολλές άλλες περιβαλλοντικές επιδράσεις.

Η διατροφή είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες, καθώς μπορεί να επηρεάσει τους τύπους βακτηρίων που υπάρχουν στο έντερο. Η εφαρμογή μοριακών εργαλείων που επιτρέπουν την ταχεία ανάλυση των μικροβιακών κοινοτήτων αρχίζει να δίνει νέες γνώσεις για τον αντίκτυπο της διατροφής στη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου παχέος εντέρου. Αυτές κυμαίνονται από στοχευμένες προσεγγίσεις όπως η ποσοτική PCR έως τις μεταγονιδιωματικές αναλύσεις σε ολόκληρη την κοινότητα.

Η διατροφή ως παράγοντας που επιδρά στη λειτουργία του μικροβιώματος, σχετίζεται κατ' επέκταση με τις διάφορες παθήσεις που μπορεί να συνοδεύουν το μικροβίωμα. Το μικροβίωμα μπορεί να συνδεθεί με μια ποικιλία ασθενειών, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο διαβήτης, ορισμένοι τύποι καρκίνου και η Παχυσαρκία.

Πολλά διατροφικά σχήματα, η Μεσογειακή Διατροφή αλλά και σκευάσματα όπως τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά επόμενης γενιάς μπορούν να τροποποιήσουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου Παχύσαρκων ασθενών.

Συμπεραίνεται ότι υπάρχει διασύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και εντερικού μικροβιώματος μέσω πολλών μηχανισμών οι οποίοι αναλύονται και συνηγορούν ότι το μικροβίωμα εμπλέκεται στο μεταβολισμό της ενέργειας, επηρεάζει την έκφραση γονιδίων, ρυθμίζει ορμόνες και νευροδιαβιβαστές, συμμετέχει σε μεταβολισμό λιπιδίων και μέσω αυτών των μηχανισμών ελέγχει την ενεργειακή ισορροπία και τη μεταβολική λειτουργία.

Ωστόσο, δεν έχει γίνει ξεκάθαρο αν το μικροβίωμα του εντέρου προκαλεί εξ αρχής παχυσαρκία ή η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά τη σύνθεση του μικροβιώματος. Σημαντικές έρευνες έχουν αναδείξει τη σημασία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στην εξέλιξη της παχυσαρκίας (Asadi et al., 2021, García-Cabrerizo et al., 2021). Παράλληλα, μελέτες έχουν δείξει σημαντικές διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ατόμων (Crovesy et al., 2020, Vallianou et al., 2021). Επιπλέον, η διατροφή επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα (Illiano et al., 2020), με συνέπειες στη λειτουργία του εντέρου και στο μεταβολισμό του λίπους από τα βακτήρια του εντέρου (Markowiak-Kopeć & Śliżewska, 2020). Συνεπώς, η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και η παχυσαρκία φαίνεται να αλληλεπιδρούν με πολύπλοκο τρόπο, με διάφορους παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν στην αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους.

Σαφώς, περισσότερες μελλοντικές μελέτες αναφορικά με το συγκεκριμένο θέμα, θα μπορούσαν να δώσουν μία πιο ξεκάθαρη απάντηση, αλλά και να συμβάλλουν τόσο στη βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος των παχύσαρκων ατόμων, όσο και στη θεραπεία και τη μείωση του φαινομένου της παχυσαρκίας.

Τέλος, η λειτουργία του μικροβιώματος στον οργανισμό και η συσχέτισή του με την εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι μία περίπτωση που μπορεί να μεταδοθεί από την έγκυο μητέρα στο νεογνό. Επομένως, δεν υπάρχουν μόνο μελέτες για την εξέταση του ρόλου του μικροβιώματος στις λειτουργίες του οργανισμού, αλλά και ένα πλήθος ερευνών που εστιάζουν στην προσπάθεια διασαφήνισης της μετάδοσης του μικροβιώματος από τη μητέρα στο νεογνό, μετάδοση που συνοδεύεται από πιθανές αρνητικές συνέπειες.

Τα τελευταία χρόνια διατίθενται ποικίλες έρευνες για το εντερικό μικροβίωμα, οι οποίες συμβάλλουν στην αποσαφήνιση του ρόλου του στον οργανισμό, παρόλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν πεδία, τα οποία χρήζουν διερεύνησης, εξάλλου η μελέτη και η έρευνα συνεχώς βρίσκονται εν εξέλιξη, καθώς συμβαδίζουν με τις νέες τεχνολογίες έρευνας, που αποτελούν βοηθητικό εργαλείο για την ανακάλυψη όλων των διαστάσεων του μικροβιώματος στον οργανισμό, αλλά και αναφορικά με τις παθήσεις που προκαλεί.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

Η τεκμηριωμένη συμβολή του μικροβιώματος στην παθογένεση της παχυσαρκίας ,το καθιστά ελκυστικό ως στόχο για τη διάγνωση και τη θεραπεία της. (D. Li, T. Gwag, S. Wang, 2021)

Ωστόσο, υπάρχουν πολλοί περιορισμοί σήμερα, καθώς το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται πολύ μεταξύ των ατόμων αφού επηρεάζεται από πολλούς εξωγενείς παράγοντες.

Ο ακριβής χαρακτηρισμός του σε ένα άτομο, συχνά συγχέεται από αλλαγές στη σύνθεση του που προκαλούνται από τη διατροφή, τα φάρμακα ,την ηλικία, το άγχος, την περιοχή που διαμένει κάποιος ακόμη και από την ώρα της ημέρας όπου συλλέγεται ένα δείγμα. (Nihal Hasan , Hongyi Yang, 2019)

Εάν με την εξέλιξη της τεχνολογίας ή της επιστήμης της βιολογίας και ιατρικής συνεργατικά, μπορέσουμε να προσδιορίσουμε τη σύνθεση του μικροβιώματος και τί αυτή δημιουργεί π.χ. σύνδεση κάποιων βακτηρίων με παχυσαρκία, σύνδεση κάποιων άλλων με φλεγμονή ή δυσλιπιδαιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη κλπ θα μπορούσαμε να αναπτύξουμε χρήσιμες μεθοδολογίες που θα αποτελούσαν πολύτιμους διαγνωστικούς βιοδείκτες.

Αναμφίβολα, χρειάζονται περισσότερες εστιασμένες δοκιμές/μελέτες σε μικροβιώματα υγιών, σε μικροβιώματα παχύσαρκων ατόμων καθώς και συνδυαστικά για να έχουμε κάποιο διαγνωστικό εργαλείο.

Καθώς η μέχρι τώρα έρευνα επικεντρώνεται σε ζώα και συγκεκριμένα σε ποντίκια, το εύρος θα πρέπει να διευρυνθεί με το ανθρώπινο μικροβίωμα να μπορέσει να εξεταστεί και να προσδιοριστεί ως προς όλα τα είδη και τα στελέχη του διεξοδικά.

Επιπροσθέτως, ελλιπής καθίσταται η βιβλιογραφία και οι δοκιμές για τα προβιοτικά σκευάσματα. Αναμφίβολα ο προσδιορισμός της δόσης και συχνότητας χορήγησης προβιοτικού σκευάσματος εξατομικευμένα για το κάθε άτομο ή ασθενή και του είδους του μικροοργανισμού που θα πρέπει να περιέχει, θα βοηθήσει στην πρόληψη και τη θεραπεία πολλών νοσημάτων ή παθολογικών συμπτωμάτων. Μελέτες περιγράφουν θεραπευτικές στρατηγικές που βασίζονται σε προβιοτικά επόμενης γενιάς με στόχο την αναμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας και την αναστροφή μεταβολικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία με πολλά αισιόδοξα αποτελέσματα που τα καθιστά ελπιδοφόρα θεραπευτική προσέγγιση.(Jonathan Breton,Marie Galmiche, Pierre Déchelotte, 2022)

Επιπλέον, περισσότερες εστιασμένες μελέτες και δοκιμές χρειάζεται να διενεργηθούν για παχύσαρκους που έχουν υποβληθεί σε κάποιο χειρουργείο βαριατρικής ή σε ασθενείς με μεταμόσχευση μικροβίων κοπράνων για να ελεγχθεί η ανακατασκευή του μικροβιώματος σε συνδυασμό με τη μείωση βάρους σώματος. (Patrick Lee MSc, Bruce R. Yacyshyn MD, Mary B. Yacyshyn ,2018)

Η βαριατρική χειρουργική όχι μόνο βελτιώνει την ορμονική και φλεγμονώδη κατάσταση, αλλά επίσης προκαλεί πολυάριθμες αλλαγές στην πεπτική οδό που μπορεί να ευθύνονται για τις παρατηρούμενες τροποποιήσεις της οικολογίας της μικροχλωρίδας. Σε μελλοντικές μελέτες βαριατρικής χειρουργικής σε ανθρώπους ή ποντίκια, αυτές οι σημαντικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από χειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ανάλυση της σχέσης μεταξύ της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου, της παχυσαρκίας, των επιλοκών της και της βελτίωσής τους μετά από βαριατρική επέμβαση.(Judith Aron-Wisniewsky, Joel Doré & Karine Clement,2019)

Ακόμα, ο προσδιορισμός μιας ημερήσιας δόσης για τις φυτικές ίνες στο φαινόμενο της παχυσαρκίας με στόχο τη διόρθωση της δυσβίωσης. θα βοηθούσε αναμφισβήτητα. Επιπλέον, η ίδια η διατροφή είναι ένας ισχυρός παράγοντας στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος, ένα χαρακτηριστικό που παρατηρείται και σε εξατομικευμένες διατροφικές παρεμβάσεις. (Noemí Redondo-Useros, Esther Nova, Natalia González-Zancada, Natalia González-Zancada et all, 2020)

Απαιτείται λοιπόν, μία προσαρμογή των διατροφικών συστάσεων (μακροπρόθεσμα) από τον εκάστοτε διαιτολόγο ,έτσι ώστε να αποφεύγονται φαινόμενα δυσβίωσης στο διαιτώμενο.

Για παράδειγμα όντας διατροφολόγος, μία επίσκεψη σε ένα διαιτολογικό γραφείο θα πρέπει να συνοδεύεται από τη λήψη ιστορικού ώστε να εξετάζονται ,να πιθανολογούνται και να επιβεβαιώνονται μερικώς και άτυπα φαινόμενα δυσβίωσης μέσα από περιγραφή συμπτωμάτων όπως π.χ. διάρροια, αλλαγές σε εντερική κινητικότητα και στις κενώσεις, αλλαγές σε διάθεση που επιβεβαιωμένα προκαλούνται από τη διαταραχή της εντερικής μικροβιακής σύνθεσης καθώς η συλλογή δείγματος κοπράνων αποτελεί δύσκολη, κοστοβόρα και χρονοβόρα διαδικασία στην καθημερινή πράξη.

Ακόμα, διανύοντας μία εποχή με έξαρση στις πανδημίες, αναγκαίο είναι να μελετώνται οι επιδράσεις των πανδημιών στη σύνθεση του μικροβιώματος. Μέχρι

στιγμής είναι άγνωστο πως μία επιδημία μπορεί να τροποποιήσει το μικροβίωμα. Για παράδειγμα, η πανδημία του Covid Sars 2019 που κλόνισε την ανθρωπότητα την προηγούμενη διετία , είναι άγνωστο τι επιπτώσεις έχει αφήσει στο μικροβίωμα νοσούντων , νοσούντων πολλάκις φορές και κατ' επέκταση στο σύνολο της υγείας καθώς το μικροβίωμα αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για τη διατήρηση της. (Silan Gu, Yanfei Chen, Zhengjie Wu, Yunbo Chen, Hainv Gao, Longxian Lv, Feifei Guo, Xuewu Zhang, Rui Luo, Chenjie Huang,2020)

Τέλος, η πιο πρόσφατη μελέτη για το μικροβίωμα που δημοσιεύτηκε στις 4 Δεκεμβρίου 2023, έρχεται να δώσει ελπίδα καθώς εξυψώνει το μικροβίωμα και το αναγνωρίζει ως ασπίδα απέναντι στην αποίκιση παθογόνων μικροοργανισμών, στερώντας στους δεύτερους τροφή και θρεπτικά συστατικά. Κάτι τέτοιο μπορεί μελλοντικά να χρησιμοποιηθεί για να αποφευχθεί η αποίκιση με είδη παθογόνων μικροοργανισμών που από άλλες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην παθογένεση της Παχυσαρκίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ❖ Γεωργακόπουλος, Ελ. (2021). «Μελέτη ανασκόπησης: Το Μικροβίωμα και ο Ρόλος του στην Λειτουργία του Οργανισμού», fgacenter.gr.
- ❖ Γύπας, Φ., & Μεντής, Α. Φ. (2013). «Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου». *Archives of Hellenic Medicine*, Athens Medical Society
- ❖ Ελμαλικλής, Ι. Ν. (2021). Το γαστρεντερικό μικροβίωμα και η διασύνδεσή του με τη διατροφή.

Ξενόγλωσση

- ❖ A. Vrieze, C. Out, S. Fuentes, L. Jonker, I. Reuling, R.S. Kootte, E. van Nood, F. Holleman, M. Knaapen, J.A. Romijn, M.R. Soeters, E.E. Blaak, G.M. Dallinger, Thie, D. Reijnders, M.T. Ackermans, M.J. Serlie, F.K. Knop, J.J. Holst, C. van derLey, I.P. Kema, E.G. Zoetendal, W.M. de Vos, J.B. Hoekstra, E.S. Strees, A.K. Groen, M. Nieuwdorp, Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity, *J. Hepatol.*, 60 (4) (2014), pp. 824-831
- ❖ A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman, Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome (vol. 143, pg 913, 2012), *Gastroenterology*, 144 , (2013)
- ❖ Abate, M., Vos, E., Gonen, M., Janjigian, Y. Y., Schattner, M., Laszkowska, M., & Strong, V. E. (2022). A Novel Microbiome Signature in Gastric Cancer: A Two Independent Cohort Retrospective Analysis. *Annals of Surgery*, 276(4), 605-615.
- ❖ Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World Journal of Gastroenterology*, 22(27), 296-317
- ❖ Ahern, P. P., Faith, J. J. & Gordon, J. I. (2014). Mining the human gut microbiota for effector strains that shape the immune system. *Immunity*. 40(6), 815–823.
- ❖ Alexander, M., & Turnbaugh, P. J. (2020). Deconstructing mechanisms of diet-microbiome-immune interactions. *Immunity*, 53(2), 264-276.

- ❖ Alhabeeb, H., AlFaiz, A., Kutbi, E., AlShahrani, D., Alsu hail, A., AlRajhi, S., AlJohani, N. (2021). Gut hormones in health and obesity: The upcoming role of short chain fatty acids. *Nutrients*, 13(2), 481.
- ❖ Aron-Wisnewsky, J., Warmbrunn, M. V., Nieuwdorp, M., & Clément, K. (2021). Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health pathophysiology and therapeutic strategies. *Gastroenterology*, 160(2), 573-599.
- ❖ Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut–microbiota–brain axis: A narrative review. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(5), e24420
- ❖ Asnicar, F.; Berry, S.E.; Valdes, A.M.; Nguyen, L.H.; Piccinno, G.; Drew, D.A.; Leeming, E.; Gibson, R.; Le Roy, C.; Al Khatib, H.; et al. (2021). Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1098 deeply phenotyped individuals. *Nat. Med.* 27, 321–332.
- ❖ Bach Knudsen, K. E. (2015). Microbial degradation of whole-grain complex carbohydrates and impact on short-chain fatty acids and health. In *Cereal Grains* (pp. 309-324). Woodhead Publishing.
- ❖ Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(44), 15718-15723
- ❖ Bajzer, M., and Seeley, R. J. (2006) *Physiology: obesity and gut flora*. *Nature* 444, 1009–1010.
- ❖ Baranowski, T., & Motil, K. J. (2021). Simple energy balance or microbiome for childhood obesity prevention. *Nutrients*, 13(8), 2730.
- ❖ Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121-141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- ❖ Bengmark, S. (2013). Bio-ecological control of chronic disease and sickness. *Journal of Medical Microbiology*, 62(3), 477-488.
- ❖ Betran AP, Ye J, Moller AB, et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health* 2021;6: e005671. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005671.
- ❖ Bisanz, J. E., Enos, M. K., Mwanga, J. R., Changalucha, J., Burton, J. P., Gloor, G. B., & Reid, G. (2019). Randomized open-label pilot study of the influence

of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children. *mBio*, 10(6), e02510-19.

- ❖ Boets, E.; Gomand, S.V.; Deroover, L.; Preston, T.; Vermeulen, K.; De Preter, V.; Hamer, H.M.; Van den Mooter, G.; De Vuyst, L.; Courtin, C.M.; et al. Systemic Availability and Metabolism of Colonic-Derived Short-Chain Fatty Acids in Healthy Subjects: A Stable Isotope Study. *J. Physiol.* (2017), 595, 541–555.
- ❖ Borgeraas, H.; Johnson, L.K.; Skattebu, J.; Hertel, J.K.; Hjelmessaeth, J. (2018). Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev* 19, 219–232.
- ❖ Bouchard, C. (2021) Genetics of obesity: What we have learned over decades of research. *Obesity*, 29, 802–820
- ❖ Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., & Dumas, M. E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*, 8, 1-12.
- ❖ Boursier, J., Diehl, A. M., & Impens, J. (2016). The gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 40(3), 265-269.
- ❖ Bresalier, R. S., & Chapkin, R. S. (2020). Human microbiome in health and disease: the good, the bad, and the bugly. *Digestive diseases and sciences*, 65, 671-673.
- ❖ Budding AE, Grasman ME, Eck A, Bogaards JA, Vandenbroucke-Grauls CM, van Bodegraven AA, Savelkoul PH. (2014). Rectal swabs for analysis of the intestinal microbiota. *PLoS One*, 9(7), e101344.
- ❖ Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., ... & Delzenne, N. M. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772.
- ❖ Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- ❖ Caspi, R., Billington, R., Fulcher, C. A., Keseler, I. M., Kothari, A., Krummenacker, M., ... & Karp, P. D. (2018). The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes. *Nucleic acids research*, 46(D1), D633-D639.

- ❖ Cheatham, C. L., Nieman, D. C., Neilson, A. P., & Lila, M. A. (2022). Enhancing the cognitive effects of flavonoids with physical activity: is there a case for the gut microbiome? *Frontiers in Neuroscience*, 16, 833202.
- ❖ Chen, X., & Devaraj, S. (2018). Gut microbiome in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Current diabetes reports*, 18, 1-6.
- ❖ Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 86.
- ❖ Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., & Blaser, M. J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705-721.
- ❖ Cuevas-Sierra, A., Ramos-Lopez, O., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2019). Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. *Advances in nutrition*, 10(suppl_1), S17-S30.
- ❖ Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, 74(9), 1251-1262.
- ❖ Cunningham, A. L., Stephens, J. W., & Harris, D. A. (2021). A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 1-13.
- ❖ Dabke, K., Hendrick, G., & Devkota, S. (2019). “The gut microbiome and metabolic syndrome”. *The Journal of clinical investigation*, 129(10), 4050-4057.
- ❖ D'Argenio V. (2018). Human Microbiome Acquisition and Bioinformatic Challenges in Metagenomic Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 383.
- ❖ David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563.
<https://doi.org/10.1038/nature12820>
- ❖ Da Silva, C.C.; Monteil, M.A.; Davis, E.M. (2020). Overweight and obesity in children are associated with an abundance of Firmicutes and reduction of Bifidobacterium in their gastrointestinal microbiota. *Child. Obes.* 16, 204–210.

- ❖ David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. (2014). “Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome”. *Nature*; 505:559-63.
- ❖ Den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D. J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 54(9), 2325-2340.
- ❖ De Leeuw, M. A., Duval, M. X., & GeneCreek. (2020). Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis, a retrospective microbiome banalysis. *medRxiv*, 2020-03.
- ❖ Delzenne, N. M., & Rodriguez, J. (2022). Nutrition and Microbiome. From Obesity to Diabetes, 57-73.
- ❖ De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy Sciences of the U.S.A.*, 107(33), 14691-14696.
- ❖ Dehghan, P., Farhangi, M. A., Nikniaz, L., Nikniaz, Z., & Asghari-Jafarabadi, M. (2020). Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obesity Reviews*, 21(5), e12993.
- ❖ DHOTRE, D. P., KUMBHARE, S. V., SINKAR, V. P., & SHOUCHE, Y. S. (2019, December). Human gut microbiome research in India: A retrospect and future opportunities. In *Proc Indian Natn Sci Acad* (Vol. 85, No. 4, pp. 1051-1066).
- ❖ Diels, S.; Berghe, W.V.; Van Hul, W. (2020). Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obes. Rev.* 21, e13019.
- ❖ Differding, M.K.; Benjamin-Neelon, S.E.; Hoyo, C.; Ostbye, T.; Mueller, N.T. (2020). Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol.* 20, 5.
- ❖ Di Rienzi, S.C.; A Britton, R. (2020). Adaptation of the gut microbiota to modern dietary sugars and sweeteners. *Adv. Nutr.*, 11, 616–629.

- ❖ D.O.H. Government of the District of Columbia, Department of Health. (2014). Fatal Gastrointestinal Mucormycosis in an Infant Following Ingestion of Contaminated Dietary Supplement;
- ❖ Donnet-Hughes, A. et al. (2010). Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc.* 69(3), 407–415.
- ❖ Dovrolis N, Drygiannakis I, Filidou E, Kandilogiannakis L, Arvanitidis K, Tentes I, Kolios G, Valatas V. (2018). Gut Microbial Signatures Underline Complicated Crohn's Disease but Vary Between Cohorts; An In Silico Approach. *Inflammatory Bowel Diseases* (epub).
- ❖ Duvallet, C., Friedman, J., & Alm, E. J. (2017). The influence of the gut microbiome on obesity and glucose homeostasis. *Genome Medicine*, 9(1), 1-13.
- ❖ Eckburg, PB., Bik EM., Bernstein, CN., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M. et al. (2005). “Diversity of the human intestinal microbial flora”. *Science*, 308:1635–1638.
- ❖ Estaki, M. et al. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 4(1), 42.
- ❖ Esteve, E., Ricart, W., and Fernández-Real, J. M. (2011) *Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance?* *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 14, 483–490.
- ❖ F. Bäckhed, J. Roswall, Y. Peng, Q. Feng, H. Jia, P. Kovatcheva-Datchary, Y. Li, Y. Xia, H. Xie, H. Zhong, M.T. Khan, J. Zhang, J. Li, L. Xiao, J. Al Aama, D. Zhang, Y.S. Lee, D. Kotowska, C. Colding, V. Tremaroli, Y. Yin, S. Bergman, X. Xu, L. Madsen, K. Kristiansen, J. Dahlgren, J. Wang
Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life
- ❖ Fragiadakis, G.K.; Wastyk, H.C.; Robinson, J.L.; Sonnenburg, E.D.; Sonnenburg, J.L.; Gardner, C.D. (2020). Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *Am. J. Clin. Nutr.* 111, 1127–1136.
- ❖ Frame, L. A., Costa, E., & Jackson, S. A. (2020). Current explorations of nutrition and the gut microbiome: a comprehensive evaluation of the review literature. *Nutrition Reviews*, 78(10), 798-812.

- ❖ Frank, D. N. S. T. et al. (2007) Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104(34), 13780–13785.
- ❖ Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., ... & Bell, J. D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature communications*, 5(1), 1-11.
- ❖ Funabashi, M., Grove, T. L., Wang, M., Varma, Y., McFadden, M. E., Brown, L. C. & Fischbach, M. A. (2020). A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome. *Nature*, 582(7813), 566-570.
- ❖ Fung, C.A. Olson, E.Y. Hsiao, (2017). “Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease”, *Nat Neurosci* 20(2) 145-155.
- ❖ Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: pathophysiology and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69-84.
- ❖ García-Cabrerizo, R., Carbia, C., O’ Riordan, K. J., Schellekens, H., & Cryan, J. F. (2021). Microbiota-gut-brain axis as a regulator of reward processes. *Journal of neurochemistry*, 157(5), 1495-1524.
- ❖ Gatarek, P., & Kaluzna-Czaplinska, J. (2021). Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *Excli Journal*, 20, 301.
- ❖ Gatti S, Galeazzi T, Franceschini E, Annibali R, Albano V, Verma AK, De Angelis M, Lionetti ME, Catassi C. (2017). Effects of the Exclusive Enteral Nutrition on the Microbiota Profile of Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 9(8).
- ❖ Geuking, M. B., McCoy, K. D. & Macpherson, A. J. (2013). Metabolites from intestinal microbes’ shape Treg. *Cell Res*. 23(12), 1339–1340.
- ❖ Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, Roberfroid MB. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 17:257–9.
- ❖ Ghosh, S., & Bouchard, C. (2017). Convergence between biological, behavioural and genetic determinants of obesity. *Nature Reviews Genetics*, 18(12), 731-748.

- ❖ Gut Microbiota for Health. (2019). Gut Microbiota Info - Gut Microbiota for Health[online] Available at: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/about-gutmicrobiota-info/>
- ❖ Hantsoo, L., & Zemel, B. S. (2021). Stress gets into the belly: Early life stress and the gut microbiome. *Behavioural Brain Research*, 414, 113474.
- ❖ Hall, K.D.; Guo, J. (2017). Obesity energetics: Body weight regulation and the effects of diet composition. *Gastroenterology* 152, 1718–1727.e3.
- ❖ Hartmann, P., & Schnabl, B. (2022). Fungal infections and the fungal microbiome in hepatobiliary disorders. *Journal of Hepatology*.
- ❖ Hartmann, P. (2022). The microbiome in hepatobiliary and intestinal disease. *Frontiers in Physiology*, 578.
- ❖ Hess, M. E., & Brüning, J. C. (2014). The fat mass and obesity-associated (FTO) gene: Obesity and beyond? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(10), 2039-2047.
- ❖ Hill, C. et al. (2014). *Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic*. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 506–514.
- ❖ Holscher HD. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 8:172–184.
- ❖ Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., ... & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135.
- ❖ Lai, C.-Q.; E Smith, C.; Parnell, L.D.; Lee, Y.-C.; Corella, D.; Hopkins, P.; A Hidalgo, B.; Aslibekyan, S.; A Province, M.; Absher, D.; et al. (2018). Epigenomics and metabolomics reveal the mechanism of the APOA2-saturated fat intake interaction affecting obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 108, 188–200.
- ❖ Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:912-21.
- ❖ Hur KY, Lee MS. (2015). *Gut microbiota and metabolic disorders*. *Diabetes Metab J*;39: 198-203
- ❖ Ipci, N. Altintoprak, N.B. Muluk, M. Senturk, C. Cingi. (2017). *The possible mechanisms of the human microbiome in allergic diseases*, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 274(2) 617-626.

- ❖ J.A. Parnell, R.A. Reimer, Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults, *Am. J. Clin. Nutr.*, 89 (6) (2009), pp. 1751-1759
- ❖ Jaime Romero, Einar Ringø, *The Gut Microbiota Of Fish*, Wiley Online Library, (2014)
- ❖ John, G. K., & Mullin, G. E. (2016). The gut microbiome and obesity. *Current oncology reports*, 18, 1-7.
- ❖ Judith Aron-Wisnewskey, Joel Doré, Karine Clement, The importance of the gut microbiota after bariatric surgery, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 9, pages590–598 (2012)
- ❖ Kaźmierczak-Siedlecka, K., Daca, A., Roviello, G., Catalano, M., & Połom, K. (2022). Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis—what is currently known? *Gastric Cancer*, 25(1), 1-10.
- ❖ Kaiser, K.A.; Carson, T.L.; Dhurandhar, E.J.; Neumeier, W.H.; Cardel, M.I. (2020). Biobehavioural approaches to prevention and treatment: A call for implementation science in obesity research. *Obes. Sci. Pract.* 6, 3–9.
- ❖ Kers, J. G., & Saccenti, E. (2022). The power of microbiome studies: Some considerations on which alpha and beta metrics to use and how to report results. *Frontiers in Microbiology*, 12, 4366.
- ❖ Khan, M.J.; Gerasimidis, K.; Edwards, C.A.; Shaikh, M.G. (2018). Mechanisms of obesity in Prader-Willi syndrome. *Pediatr. Obes.* 13, 3–13.
- ❖ Khanna, D., & Rehman, A. (2021). Pathophysiology of obesity.
- ❖ Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020; 183:324– 334.e5. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.047.
- ❖ Kovatcheva-Datchary, P., Nilsson, A., Akrami, R., Lee, Y. S., De Vadder, F., Arora, T., Hallen, A., Martens, E., Björck, I., Bäckhed, F. (2015). Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*. *Cell Metabolism*, 22(6), 971-982.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.001>
- ❖ Kraja, A., & Province, M. (2015). Gut microbiome: A novel target for managing metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports*, 15(4), 517.

- ❖ Lamberte, L. E., & van Schaik, W. (2022). Antibiotic resistance in the commensal human gut microbiota. *Current Opinion in Microbiology*, 68, 102150.
- ❖ Lamichhane, S., Sen, P., Alves, M. A., Ribeiro, H. C., Raunio, P., Hyötyläinen, T., & Orešič, M. (2021). Linking gut microbiome and lipid metabolism: moving beyond associations. *Metabolites*, 11(1), 55.
- ❖ Lee, C. J., Sears, C. L., & Maruthur, N. (2020). Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461(1), 37-52.
- ❖ Leong, K. S., Derraik, J. G., Hofman, P. L., & Cutfield, W. S. (2018). Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clinical endocrinology*, 88(2), 185-200.
- ❖ Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/444>
- ❖ Li, J., Li, Y., Ivey, K. L., Wang, D. D., Wilkinson, J. E., Franke, A., ... & Sun, Q. (2022). Interplay between diet and gut microbiome, and circulating concentrations of trimethylamine N-oxide: findings from a longitudinal cohort of US men. *Gut*, 71(4), 724-733.
- ❖ Li, R.; Andreu-Sánchez, S.; Kuipers, F.; Fu, J. Gut Microbiome and Bile Acids in Obesity-Related Diseases. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, 35, 101493.
- ❖ Lim, Y.Y.; Lee, Y.S.; Ooi, D.S.Q. (2020). Engineering the gut microbiome for treatment of obesity: A review of current understanding and progress. *Biotechnol. J.* 15, e2000013.
- ❖ Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. (2017). “Interactions between gut bacteria and bile in health and disease”. *Mol Aspects Med.* 56:54-65. [10.1016/j.mam.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.002).
- ❖ Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., & Barroso, I. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*, 40(6), 768-775.
- ❖ Lyte, M. (2013). Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 764, 143-157.
- ❖ Maguire, M., & Maguire, G. (2019). Gut dysbiosis, leaky gut, and intestinal epithelial proliferation in neurological disorders: towards the development of a new

therapeutic using amino acids, prebiotics, probiotics, and postbiotics. Reviews in the Neurosciences, 30(2), 179-201.

- ❖ M.M. Grönlund, Ł. Grześkowiak, E. Isolauri, S. Salminen, Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant, Gut Microbes, 2 (4) (2011), pp. 227-233
- ❖ Mandal, S. et al. (2015). Analysis of composition of microbiomes: a novel method for studying microbial composition. Microb Ecol Health Dis. 26, 27663.
- ❖ Martin Jahn, University of Oxford, December 14, 2023, <https://www.ox.ac.uk/news/2023-12-15-study-shows-diverse-gut-bacteria-communities-protect-against-harmful-pathogens>
- ❖ Markowiak-Kopeć, P., & Śliżewska, K. (2020). The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome. *Nutrients*, 12(4), 1107.
- ❖ Maruvada, P.; Leone, V.; Kaplan, L.M.; Chang, E.B. (2017). The human microbiome and obesity: Moving beyond associations. *Cell Host Microbe*, 22, 589–599.
- ❖ Matey-Hernandez, M. L., Williams, F. M., Potter, T., Valdes, A. M., Spector, T. D., & Menni, C. (2018). Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiological genomics*, 50(2), 117-126.
- ❖ McBurney, M.; Davis, C.; Fraser, C.M.; O Schneeman, B.; Huttenhower, C.; Verbeke, K.; Walter, J.; E Latulippe, M. (2019). Establishing what constitutes a healthy human gut microbiome: State of the science, regulatory considerations, and future directions. *J. Nutr.* 149, 1882–1895.
- ❖ Matthias Van Hul & Patrice D. Cani, The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe?, *Nature Reviews Endocrinology* volume 19, pages258–271 (2023)
- ❖ McDermott AJ, Huffnagle GB. (2014). The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*, 142(1), 24-31.
- ❖ McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyay I, Hansen R, Hold GL. (2018). Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(1), 26-42.
- ❖ Membrez, M., Blancher, F., Jaquet, M., Bibiloni, R., Cani, P. D., Burcelin, R. G., & Corthesy, I. (2008). Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB Journal*, 22(7), 2416-2426.

- ❖ Mills, S., Stanton, C., Lane, J. A., Smith, G. J., & Ross, R. P. (2019). Precision nutrition and the microbiome, part I: current state of the science. *Nutrients*, 11(4), 923.
- ❖ Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, et al. Delivery mode affects stability of early infant gut microbiota. *Cell Rep Med* 2020; 1:100156. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100156.
- ❖ Mizutani, S., Yamada, T., & Yachida, S. (2020). Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer science*, 111(3), 766-773.
- ❖ Mueller, N.T.; Zhang, M. (2020). Diet and long-term weight loss: What can we learn from our gut microbes? *Am. J. Clin. Nutr.* 111, 1121–1123.
- ❖ Müller, M.J.; Geisler, C.; Blundell, J.; Dulloo, A.; Schutz, Y.; Krawczak, M.; Bosy-Westphal, A.; Enderle, J.; Heymsfield, S.B. (2018). The case of GWAS of obesity: Does body weight control play by the rules? *Int. J. Obes.* 42, 1395–1405.
- ❖ Noemí Redondo-Useros, Esther Nova, Natalia González-Zancada
- ❖ Natalia González-, Zancada Ligia E. Díaz, Sonia Gómez-Martínez, Ascensión Marcos, Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet, *Nutrients* 2020, 12(6), 1776; <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
- ❖ Nguyen, L.T.; Pollock, C.A.; Saad, S. The developmental mechanisms of obesity by maternal obesity. (2020). In *Pathophysiology of Obesity-Induced Health Complications; Advances in Biochemistry in Health and Disease*; Tappia, P., Ramjiawan, B., Dhalla, N., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, Volume 19, pp. 241–254.
- ❖ Nicolucci, A. C., Hume, M. P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., & Reimer, R. A. (2017). Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*, 153(3), 711-722.
- ❖ Paganelli FL, Luyer M, Hazelbag CM, Uh H-W, Rogers MRC, Adriaans D, et al. Roux-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy directly change gut microbiota composition independent of surgery type. *Sci Rep.* (2019)
- ❖ Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., ... & Gazzaruso, C. (2018). Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61, 357-371.
- ❖ Patrick Lee MSc, Bruce R. Yacyshyn MD, Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT), 17 October 2018, <https://doi.org/10.1111/dom.13561>

- ❖ Plaza-Díaz, J., Solís-Urra, P., Rodríguez-Rodríguez, F., Olivares-Arancibia, J., Navarro-Oliveros, M., Abadía-Molina, F., & Álvarez-Mercado, A. I. (2020). The gut barrier, intestinal microbiota, and liver disease: Molecular mechanisms and strategies to manage. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8351.
- ❖ Plunkett CH, Nagler CR. (2017). The influence of the microbiome on allergic sensitization to food. *J Immunol* 198:581–589. DOI: 10.4049/jimmunol.1601266.
- ❖ Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep* 2017; 7:11483. DOI: 10.1038/s41598-017-10831-y.
- ❖ Purnell, J. Q. (2018). Definitions, classification, and epidemiology of obesity. Endotext [Internet].
- ❖ Qiu Y, Li MY, Feng T, Feng R, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Zhang SH, Chen MH. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1), 136.
- ❖ Quin, C., Estaki, M., Vollman, D. M., Barnett, J. A., Gill, S. K., & Gibson, D. L. (2018). Probiotic supplementation and associated infant gut microbiome and health: a cautionary retrospective clinical comparison. *Scientific reports*, 8(1), 8283. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26423-3>
- ❖ Ramírez-Pérez, O., Cruz-Ramón, V., Chinchilla-López, P., & Méndez-Sánchez, N. (2018). The role of the gut microbiota in bile acid metabolism. *Annals of hepatology*, 16(1), 21-26.
- ❖ Ramos, C., Gibson, G. R., Walton, G. E., Magistro, D., Kinnear, W., & Hunter, K. (2022). Systematic review of the effects of exercise and physical activity on the gut microbiome of older adults. *Nutrients*, 14(3), 674.
- ❖ Richard J. Ellis, Kenneth D. Bruce, Claire Jenkins, Russell Stothard, Lilly Ajarova, Lawrence Mugisha, Mark E. Viney, Comparison of the Distal Gut Microbiota from People and Animals in Africa, tenth international congress on peer review and scientific publication, (2013)
- ❖ Richter, F. C., Obba, S., & Simon, A. K. (2018). Local exchange of metabolites shapes immunity. *Immunology*, 155(3), 309-319.
- ❖ Riva, A.; Borgo, F.C.; Lassandro, C.; Verduci, E.; Morace, G.; Borghi, E.; Berry, D. (2017). Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ. Microbiol.* 19, 95–10.

- ❖ Romano-Keeler, J., & Sun, J. (2022). The First 1000 Days: Assembly of the Neonatal Microbiome and Its Impact on Health Outcomes. *newborn*, 1, 219-226.
- ❖ Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57, 1-24.
- ❖ S. Khanna, S. Walia, K.K. Kondepudi, G. Shukla, Administration of indigenous probiotics modulate high-fat diet-induced metabolic syndrome in Sprague Dawley rats, , 113 (9) (2020), pp. 1345-1359
- ❖ Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M., & De Los Reyes-Gavilán, C. G. (2017). Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut microbes*, 8(2), 82-97.
- ❖ Sanna, S., Kurilshikov, A., van der Graaf, A., Fu, J., & Zhernakova, A. (2022). Challenges and future directions for studying effects of host genetics on the gut microbiome. *Nature genetics*, 54(2), 100-106.
- ❖ Scott, A. J., Alexander, J. L., Merrifield, C. A., Cunningham, D., Jobin, C., Brown, R., & Kinross, J. M. (2019). International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut*, 68(9), 1624-1632.
- ❖ Serin, Y., & Tek, N. A. (2019). Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(4), 322-330.
- ❖ Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533.
- ❖ Shahar, R. T., Koren, O., Matarasso, S., Shochat, T., Magzal, F., & Agmon, M. (2020). Attributes of physical activity and gut microbiome in adults: a systematic review. *International Journal of Sports Medicine*, 41(12), 801-814.
- ❖ Sharma, M., Li, Y., Stoll, M. L., & Tollefsbol, T. O. (2020). The epigenetic connection between the gut microbiome in obesity and diabetes. *Frontiers in genetics*, 10, 1329.
- ❖ Sian Egerton, Sarah Culloty Json Wholley, The Gut Microbiota of marine fish, *Microbiol.*, 2018
- ❖ Silan Gu, Yanfei Chen, Zhengjie Wu, Yunbo Chen, Hainv Gao, Longxian Lv, Feifei Guo, Xuewu Zhang, Rui Luo, Chenjie Huang, Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Coronavirus Disease 2019 or H1N1 Influenza, *Clinical*

Infectious Diseases, Volume 71, Issue 10, 15 November 2020, Pages 2669–2678, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa709>

- ❖ Suez, J., Korem, T., Zilberman-Schapira, G., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*, 5(2), 185-189.
- ❖ Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E., & Elinav, E. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181–186. <https://doi.org/10.1038/nature13793>
- ❖ Sun, X., Fiala, J. L. & Lowery, D. (2016). Patent watch: modulating the human microbiome with livebiotherapeutic products: intellectual property landscape. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 15, 224–225.
- ❖ Schloissnig, S., Arumugam, M., Sunagawa, S., Mitreva, M., Tap, J., Zhu, A. et al. (2013). “Genomic variation landscape of the human gut Microbiome”. *Nature*, 493:45–50.
- ❖ Schubert, M. L., Rohrbach, R., Schmitt, M., & Stein-Thoeringer, C. K. (2021). The potential role of the intestinal micromilieu and individual microbes in the immunobiology of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Frontiers in immunology*, 12, 670286.
- ❖ Sekirov, I., Russel, S.L., Antunes, L.C., Finlay, B.B. (2010). “Gut microbiota in health and disease”. *Physiol Rev*, 90:859–904.
- ❖ T. Cerdó, J.A. García-Santos, M. G Bermúdez, C. Campoy, The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity, *Nutrients*, 11 (3) (2019)
- ❖ Tapiainen, T. et al. Impact of intrapartum and postnatal antibiotics on the gut microbiome and emergence of antimicrobial resistance in infants. *Sci. Rep.* 9, 10635 (2019).
- ❖ Tariq Aziz, Ayaz Ali Khan, Athina Tzora et al, , Jul; 15(13): 2956, (2023)
- ❖ Thaker, V. V. (2017). Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolescent medicine: state of the art reviews*, 28(2), 379.
- ❖ Theologi, O. E., Dalamagas, T., Pafilis, E., & Emiris, I. (2021). Chemical text and association rule mining to facilitate the study of metabolic processes in hyperthermophilic microorganisms.

- ❖ Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.
<https://doi.org/10.1038/nature11552>
- ❖ Tsai, Y.-T.; Cheng, P.-C.; Pan, T.-M. Anti-Obesity Effects of Gut Microbiota Are Associated with Lactic Acid Bacteria. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014, 98, 1–10
- ❖ Tseng, C. H., & Wu, C. Y. (2019), The gut microbiome in obesity, *Journal of the Formosan Medical Association*, 118, S3-S9.
- ❖ Tufail, T., Ijaz, A., Noreen, S., Arshad, M. U., Gilani, S. A., Bashir, S., ... & Awuchi, C. G. (2021). Pathophysiology of obesity and diabetes. Dietary Phytochemicals: A Source of Novel Bioactive Compounds for the Treatment of Obesity, Cancer and Diabetes, 29-42.
- ❖ Tarantino, G. (2014). Gut microbiome, obesity-related comorbidities, and low-grade chronic inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(7), 2343-2346.
- ❖ Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027-1031.
- ❖ Valerio, G.; Bernasconi, S. (2019). A multi-etiological model of childhood obesity: A new biobehavioral perspective for prevention? *Ital. J. Pediatr.* 45, 169.
- ❖ Vallianou, N., Dalamaga, M., Stratigou, T., Karampela, I., & Tsigalou, C. (2021). Do antibiotics cause obesity through long-term alterations in the gut microbiome? A review of current evidence. *Current Obesity Reports*, 10(3), 244-262.
- ❖ Van Best, N., Dominguez-Bello, M. G., Hornef, M. W., Jašarević, E., Korpela, K., & Lawley, T. D. (2022). Should we modulate the neonatal microbiome and what should be the goal? *Microbiome*, 10(1), 74.
- ❖ Van der Valk, E. S., van den Akker, E. L., Savas, M., Kleinendorst, L., Visser, J. A., Van Haelst, M. M., ... & van Rossum, E. F. (2019). A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obesity reviews*, 20(6), 795-804.

- ❖ Van Son, J., Koekkoek, L. L., La Fleur, S. E., Serlie, M. J., & Nieuwdorp, M. (2021). The role of the gut microbiota in the gut–brain axis in obesity: mechanisms and future implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2993.
- ❖ Vatanen, T., Kostic, A. D., d’Hennezel, E., Siljander, H., Franzosa, E. A., Yassour, M., ... & Xavier, R. J. (2016). Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*, 165(4), 842-853.
- ❖ Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. (2018). The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 562:589–594. DOI: 10.1038/s41586-018-0620-2.
- ❖ Visconti, A., Le Roy, C. I., Rosa, F., Rossi, N., Martin, T. C., Mohny, R. P., ... & Falchi, M. (2019). Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nature communications*, 10(1), 1-10.
- ❖ Vyas, N.; Nair, S.; Rao, M. (2019). Childhood obesity and diabetes: Role of probiotics and prebiotics. In *Global Perspectives on Childhood Obesity*; Academic Press: London, UK. pp. 363–376.
- ❖ Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell metabolism*, 24(1), 41-50.
- ❖ Winston, J. A., & Theriot, C. M. (2020). Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut microbes*, 11(2), 158-171.
- ❖ Wong, E., Lui, K., Day, A. S., & Leach, S. T. (2022). Manipulating the neonatal gut microbiome: current understanding and future perspectives. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 107(4), 346-350.
- ❖ Wu, W. et al. (2017). Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol.* 10(4), 946–956.
- ❖ Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., ... & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264-276.
- ❖ Yadav, M., Verma, M. K., & Chauhan, N. S. (2018). A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition. *Archives of microbiology*, 200, 203-217.
- ❖ Yap PSX, Chong CW, Ahmad Kamar A, et al. (2021). Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut

microbiota and metabolome in the first year of life. *Sci Rep*; 11:1353. DOI: 10.1038/s41598-020-80278-1.

- ❖ Yee, A. L., Miller, E., Dishaw, L. J., Gordon, J. M., Ji, M., Dutra, S., ... & Groer, M. (2019). Longitudinal microbiome composition and stability correlate with increased weight and length of very-low-birth-weight infants. *MSystems*, 4(1), e00229-18.
- ❖ Younes, J. A., Lievens, E., Hummelen, R., van der Westen, R., Reid, G., & Petrova, M. I. (2018). Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends in microbiology*, 26(1), 16-32.
- ❖ Zhao, X., Yang, Y., Sun, B. F., Zhao, Y. L., & Yang, Y. G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current diabetes reports*, 14, 1-9.
- ❖ Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., Cui, M., Ye, W., Zhao, G., ... & Chen, X. (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *Journal of neuroinflammation*, 17, 1-20.
- ❖ Zuccotti, G. et al. (2015). Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 70(11), 1356–1371.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΚΟΝΩΝ- LINKS

- ❖ schaechter.asmblog.org
- ❖ translationalmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175
- ❖ pmj.bmj.com/content/92/1087/286.short
- ❖ slideplayer.gr/slide/11402817/
- ❖ www.mednutrition.gr/portal/lifestyle/systaseis-diatrofis/13867-energeiako-isozygio
- ❖ [10.1111/j.1467-789X.2006.00270. x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x)
- ❖ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002796/
- ❖ [10.1111/nyas.13467](https://doi.org/10.1111/nyas.13467)
- ❖ [10.3390/nu7115459](https://doi.org/10.3390/nu7115459)
- ❖ [10.1093/advances/nmy078](https://doi.org/10.1093/advances/nmy078)