



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

## ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

### ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Υποψήφιος: Κάτσος Δημήτριος, ΑΜ:14023**

**Επιβλέπουσα: Μπατρίνου Ανθιμία, Επίκουρη  
Καθηγήτρια**

**Αθήνα, Αττικής**

**2022**

# **Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή**

**Αθήνα, 2022**

## **ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ**

### **1. Επίκουρη Καθηγήτρια**

Ανθμία Μπατρίνου

Βιολόγος MSc, PhD, Βιοτεχνολογία Τροφίμων και Εφαρμογών,

Εργαστήριο Μικροβιολογίας Τροφίμων, Σχολή Επιστημών Τροφίμων, Τμήμα

Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων

### **2. Μέλος επιτροπής**

Δήμητρα Χούχουλα

Χημικός, PhD, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Τροφίμων, Τμήμα

Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων

### **3. Μέλος επιτροπής**


Ειρήνη Στρατή

Χημικός, PhD, Επίκουρη καθηγήτρια, Λειτουργικά Συστατικά Τροφίμων, Σχολή

Επιστημών Τροφίμων, Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων

## Υπεύθυνη δήλωση

Με το κείμενο αυτό δηλώνω υπεύθυνα ότι είμαι ο συγγραφέας και ο υπογραφών του κάτωθι, στην παρούσα πτυχιακή εργασία, της οποίας η εκπόνηση πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του προγράμματος σπουδών του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, η οποία παραδόθηκε σε ψηφιακή μορφή στη Γραμματεία του Τμήματος ύστερα από έγκριση της επιβλέπουσας καθηγήτριας. Επιπρόσθετα δηλώνω υπεύθυνα ότι κάθε πηγή την οποία και χρησιμοποίησα (δικτυογραφία, βιβλιογραφία, αρθρογραφία) για την εργασία μου, ότι αναφέρεται ρητά σε όλο το φάσμα της υπό τη μορφή παραπομπής-αναφοράς στα κείμενα της ακολουθεί τα επιστημονικά δεδομένα και πρότυπα. Με το παρών δηλώνω ότι η χρήση λοιπών δεδομένων, ιδεών και λέξεων τα οποία είτε αναφέρονται αυτούσια στις πηγές, είτε προέρχονται από εμένα.

<b>Επώνυμο</b>	<b>Κάτσος</b>
<b>Όνομα</b>	<b>Δημήτριος</b>
<b>Αριθμός Μητρώου</b>	<b>14023</b>
<b>Ημερομηνία</b>	<b>12/6/2022</b>
<b>Υπογραφή</b>	

Αρχικά ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Μπατρινού Ανθιμία, Επίκουρη καθηγήτρια, τόσο για το χρόνο της, όσο για τις συμβουλές και την καθοδήγηση που συντέλεσαν στην ολοκλήρωση της πτυχιακής εργασίας μου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους του καθηγητές του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων για όλα αυτά τα χρόνια φοίτησης μου στο τμήμα που τελικά διαμόρφωσαν το επιστημονικό μου υπόβαθρο.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την οικογένεια μου για τη στήριξη τους σε όλα τα χρόνια σπουδών μου.

## Περίληψη

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα είναι μια ευρεία και πολυσύνθετη έννοια η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί και σαν όργανο. Εκτείνεται σε όλο το γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου και περιλαμβάνει όλους τους μικροοργανισμούς και τα βακτήρια που παρουσιάζονται στις περιοχές αυτές, ή ακόμη και τα γονιδιώματα αυτών. Τα κυρίαρχα είδη που παρουσιάζονται είναι τα Gram(+) *Firmicutes* και τα Gram (-) *Bacteroidetes*, είδη *Clostridium* και *Bifidobacteria*. Η δομή, η σύνθεση και οι λειτουργίες του μικροβιώματος επηρεάζουν και επηρεάζονται τόσο από τον ίδιο τον άνθρωπο, όπως οι γενετικοί παράγοντες, η κληρονομικότητα και άλλοι, αλλά και η διατροφή αυτού η οποία αποτελεί και κύριο αντικείμενο της εργασίας. Παρατηρείται μια αμφίδρομη σχέση όλων των ανωτέρω η οποία μπορεί να επιφέρει ασθένειες σχετικές με το μικροβίωμα και ειδικότερα φλεγμονώδη νοσήματα κυρίως στο εντερικό σύστημα, καρδιακές ασθένειες και καρκίνο. Ακόμη σημαντικότερο όμως και με μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι η επίδραση της διατροφής στο μικροβίωμα και την υγεία μέσω του μεταβολισμού ο οποίος συνδέεται στενά με το εντερικό σύστημα και τη διαδικασία της πέψης. Η διατροφή επιδρά τόσο στο μικροβίωμα όσο και στις διάφορες μεταβολικές λειτουργίες και από τις οποίες προκύπτουν μεταβολές στο δείκτη μάζας σώματος, στο γλυκαιμικό δείκτη, στην αντίδραση στην ινσουλίνη, τη λιπογέννεση και πολλές ακόμη μεταβολικές λειτουργίες. Σαν αποτέλεσμα μπορεί να επέλθει υγεία ή και ασθένειες σχετικές με το μεταβολισμό όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και II, λοιπές μεταβολές και επιδράσεις στην ινσουλίνη, η μεταβολική ενδοτοξαιμία και δυσανεξίες. Με τα κατάλληλα διατροφικά πρότυπα, εξατομικευμένα στον κάθε ασθενή με τις δικές του γενετικές ιδιαιτερότητες, ασθένειες, δυσανεξίες και ευαισθησίες μπορούν να παρατηρηθούν σημαντικά οφέλη για την υγεία και αντιμετώπιση ασθενειών. Το ίδιο σημαντικό είναι και η χρήση προβιοτικών και αντιβιοτικών για τους σκοπούς αυτούς, αλλά και για την πρόληψη των σχετικών με το μικροβίωμα ασθενειών.

**Λέξεις κλειδιά:** ανθρώπινο μικροβίωμα, βακτήρια, διατροφή, μεταβολισμός, εντερική μικροχλωρίδα, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες.

## **Abstract**

The human intestinal microbiome is a broad and complex concept that can also be described as an organ. It extends throughout the human gastrointestinal tract and includes all the microorganisms and bacteria present in these areas, or even their genomes. The predominant species presented are Gram (+) *Firmicutes* and Gram (-) *Bacteroidetes*, *Clostridium* and *Bifidobacteria* species. The structure, composition and functions of the microbiome affect the human and they are influenced by him. These factors are genetic, heredity and others, but also his diet which is the main object of work. There is a two-way relationship between all of the above which can lead to diseases related to the microbiome and in particular inflammatory diseases mainly in the intestinal tract, heart disease and cancer. However, more important and of greater interest, is the effect of diet on the microbiome and health through metabolism, which is closely linked to the intestinal tract and the digestive process. Diet affects both the microbiome and the various metabolic functions, resulting in changes in body mass index, glycemic index, insulin response, lipogenesis and many other metabolic functions. As a result, health or metabolic diseases such as obesity, type II and II diabetes, other changes and effects on insulin, metabolic endotoxemia and intolerances can occur. With the right nutritional standards, individualized in each patient with his own genetic peculiarities, diseases, intolerances and sensitivities, significant health benefits and treatment of diseases can be observed. Equally important is the use of probiotics and antibiotics for these purposes, but also for the prevention of microbiome-related diseases.

**Key words:** human microbioma, bacteria, nutrition, metabolism, gut microbiota, proteins, carbohydrates.

## Table of Contents

1	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	8
2	ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
3	Τι είναι το μικροβίωμα και πως απαρτίζεται στο ανθρώπινο σώμα .....	11
3.1	Εισαγωγή-Ορισμός.....	11
3.2	Δομή της εντερικής μικροχλωρίδας .....	13
3.3	Βιολογική θέση στο ανθρώπινο σώμα .....	14
3.4	Σχηματισμός του εντερικού μικροβιώματος .....	15
3.5	Ρόλος του μικροβιώματος στις ασθένειες .....	16
4	Μικροβίωμα και διατροφή .....	17
4.1	Υδατάνθρακες .....	18
4.2	Πρωτεΐνες .....	20
4.3	Λιπαρά.....	22
4.4	Διαιτητικές- μη εύπεπτες ίνες.....	24
4.5	Πολυφαινόλες.....	25
4.6	Παθήσεις εντερικού μικροβιώματος .....	26
4.6.1	Νόσος του Κρον (CD).....	27
4.6.2	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD) .....	28
4.6.3	Διάρροια συσχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά (AAD) .....	28
4.6.4	Καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) .....	29
5	Πρότυπα και επιλογή διατροφής .....	29
6	Σημασία της διατροφής για το μικροβίωμα.....	32
7	Προβιοτικά και διατροφή .....	35
8	Παχυσαρκία .....	37
9	Διαβήτης και μεταβολικός σύνδρομος .....	46
10	Διαβήτης Τύπου I και II .....	49

11	Η ινσουλίνη και η σχέση της με το μικροβίωμα .....	50
12	Μεταβολική ενδοτοξαιμία, μικροβίωμα και εντερική διαπερατότητα .....	56
13	Συμπεράσματα .....	57
14	Βιβλιογραφία.....	59

## 1 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

**Πίνακας 1.** Υδατάνθρακες και μικροβίωμα (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

**Πίνακας 2.** Επιρροή λιπών στη μικροβιακή χλωρίδα. (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

**Πίνακας 3.** Επίδραση δύο βασικών κατηγοριών των διαιτητικών ινών, στα διάφορα βασικά είδη της εντερικής μικροχλωρίδας. (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

**Πίνακας 4.** Επίδραση προβιοτικών σε βασικές κατηγορίες μικροβίων σχετικές για την εντερική υγεία και το ανοσοποιητικό. (Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

**Πίνακας 5.** Αποτελέσματα προβιοτικών σχετικά με τις εντερικές ασθένειες (Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

**Πίνακας 6.** Οι επιδράσεις βασικών διατροφών στα διάφορα βασικά είδη της εντερικής μικροχλωρίδας. (Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)



## 2 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

**Σχήμα 1.** Έκταση και μικροβιακή σύνθεση του μικροβιώματος (Ανάκτηση από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/> .Τελευταία επίσκεψη: 27/5/2022)

**Σχήμα 2.** Σχέση διατροφής και μικροβιώματος (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>.Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

**Σχήμα 3.** Πως επηρεάζει η πρωτεΐνη το εντερικό μικροβίωμα (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>.Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

**Σχήμα 4.** Επιρροή της διατροφής στην εντερική μικροχλωρίδα και τις διάφορες παθήσεις (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y> . Τελευταία επίσκεψη 2/5/2022)

**Σχήμα 5.** Ρόλος των προβιοτικών στην υγεία και το εντερικό σύστημα (Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

**Σχήμα 6.** Μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος και τις ενζυμικές δράσεις κατά την παχυσαρκία. ( Ανάκτηση από <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829/html> . Τελευταία επίσκεψη 30/5/2022)

**Σχήμα 7.** Σχέση παραμέτρων στο αλλοιωμένο μικροβίωμα και επίδραση στις μεταβολικές διαδικασίες. ( Ανάκτηση από <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664618304376> . Τελευταία επίσκεψη 18/5/2022)

**Σχήμα 8.** Σχέσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασθενειών, του μικροβιώματος και μια υπεργλυκαιμικής και υψηλής σε λιπαρά διατροφής.

<https://academic.oup.com/clinchem/article/59/4/617/5621987?login=true> .

Τελευταία επίσκεψη 25/5/2022)

**Σχήμα 9.** Σύνθεση και λειτουργίες ενός υγιούς μικροβιώματος, έναντι ενός παχύσαρκου-διαβητικού. <https://pmj.bmj.com/content/92/1087/286.short> .Τελευταία επίσκεψη 26/5/2022)

**Σχήμα 10.** Επιδράσεις παραγόντων των υποδοχέων ινσουλίνης TLR2 και TLR4 στο αντίστοιχο υπόστρωμα ινσουλίνης IRS. <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829> . Τελευταία επίσκεψη 1/6/2022)

**Σχήμα 11.** Μηχανισμός αντίστασης της ινσουλίνης των υποδοχέων ινσουλίνης TLR2 και TLR4 στην περίπτωση της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας. <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829> . Τελευταία επίσκεψη 1/6/2022)

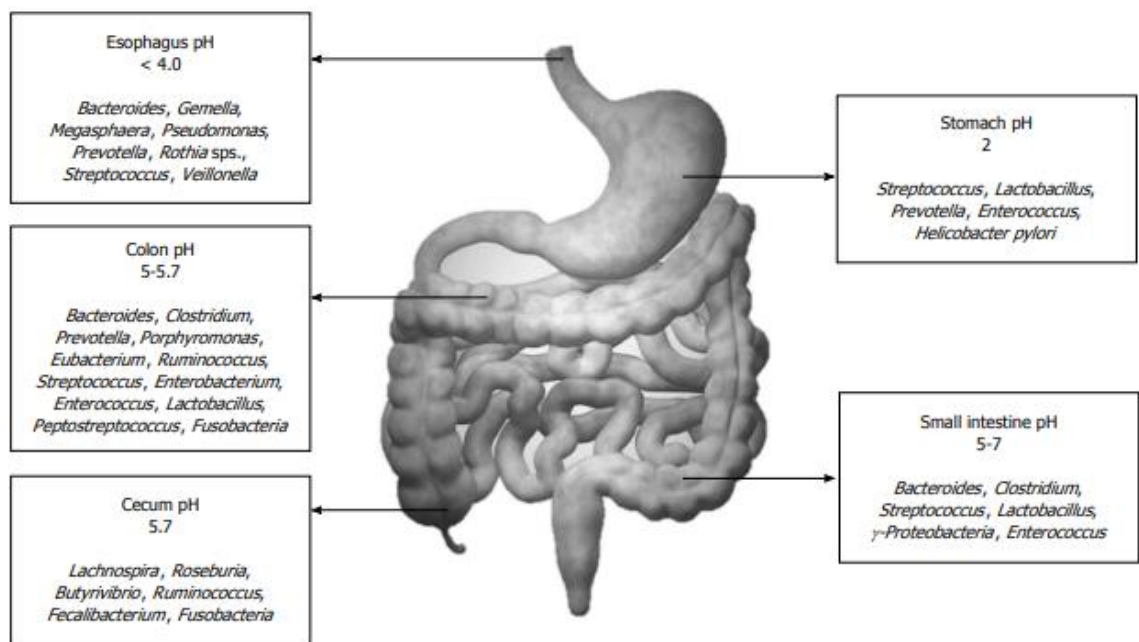
### 3 Τι είναι το μικροβίωμα και πως απαρτίζεται στο ανθρώπινο σώμα

#### 3.1 Εισαγωγή-Ορισμός

Εξ' ορισμού το ανθρώπινο μικροβίωμα συναντάται σε όλη την έκταση της βιβλιογραφίας με δύο όρους. Είτε σαν <<gut microbiota>> συνοψίζοντας την εντερική μικροχλωρίδα, δηλαδή το σύνολο των μικροοργανισμών που συναντώνται στις γαστρεντερικές οδούς, μιλώντας κυρίως για βακτήρια, ιούς, πρωτόζωα, μύκητες και άλλα που εμφανίζονται σε πολλούς ζωντανούς οργανισμούς, ευκαρυωτικούς και αρχαίους. Είτε σαν <<gut microbiome>> στον οποίο περιλαμβάνονται και τα γονιδιώματα των μικροοργανισμών αυτών. Εκτός του ανθρώπου παρουσιάζονται τόσο σε άλλα σπονδυλωτά, όσο και στα έντομα. Στον άνθρωπο όπου πρόκειται και να εστιάσουμε μπορεί να χαρακτηριστεί και σαν πολυσύνθετος οργανισμός, αφού οι λειτουργίες ζωτικής σημασίας για τον άνθρωπο.

Όπως προαναφέρθηκε το μικροβίωμα είναι μία πολύπλοκη έννοια η οποία είναι υπεύθυνη για πολλές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος αλλά και τις ιδιαιτερότητες που το καθορίζουν και το ξεχωρίζουν. Αποτελείται από τεράστια ποικιλία βακτηρίων των οποίων τα κύτταρα αριθμούνται στις 10 φορές πάνω από τα κύτταρα στο ανθρώπινο σώμα. Η περιοχή στην οποία κυρίως εκτείνεται είναι το εντερικό σύστημα και οι οδοί αυτού (Σχήμα 1). Ο σχηματισμός του ξεκινά από τη γέννα του ανθρώπου, εκτιμάται και πριν από αυτό. Ύστερα η διαμόρφωσή του επηρεάζεται από πολλά γεγονότα τα οποία μπορούν να λάβουν χώρα στο σώμα. Τέτοια μπορεί να είναι μία ίωση ή γρίπη, η χρήση αντιβιοτικών, το περιβάλλον διαβίωσης μέσα από την έκθεση σε αυτό, όπως και η διατροφή η οποία θα αναλυθεί και στη συνέχεια. Η ποικιλία των μικροοργανισμών του μικροβιώματος στην αρχή είναι μικρή. Αρχικά στα νεογέννητα παρατηρούνται μικροοργανισμοί οι οποίοι προέρχονται από την κολπική χλωρίδα της μητέρας (Aagaard, 2012). Αυτά λαμβάνουν χώρα στην κανονική γέννα. Από την άλλη πλευρά, με την καισαρική μέθοδο το μικροβίωμα παρουσιάζει εξασθένηση. Στην περίπτωση αυτή παρατηρείται πιο αργή ανάπτυξη των γενών *Bacteroides*, αλλά έχουμε αποίκηση αναερόβιων μικροοργανισμών διαφόρων ειδών όπως *Clostridium*. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, μετά τη γέννηση παρατηρείται τόσο μεγάλη ανάπτυξη όπου το μικροβίωμα

είναι ήδη κοντά στο επίπεδο ενός ενήλικα έως και την ηλικία των 2,5 ετών του παιδιού. Ειδικότερα, από την πρώτη κίλας εβδομάδα ξεκινούν να αναπτύσσονται *enterobacteria*, *streptococci*, *enterococci* και *staphylococci* στο έντερο του νεογέννητου, ενώ αναερόβιοι μικροοργανισμοί όπως τα *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* και *Bacteroides spp.* όχι.



Σχήμα 1. Έκταση και μικροβιακή σύνθεση του μικροβιώματος (Ανάκτηση από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/> .Τελευταία επίσκεψη: 27/5/2022)

Στη συνέχεια, με τη βαθμιαία σύνθεση της αναλογίας του οξυγόνου από τους αερόβιους μικροοργανισμούς καθορίζεται και η ανάπτυξη των αναερόβιων. Αμέσως μετά έρχεται το πολύ σημαντικό σημείο του μητρικού θηλασμού. Ο μητρικός θηλασμός αποτελεί ένα επίσης κρίσιμο στάδιο για τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος του νεογέννητου. Τα νεογέννητα που τρέφομαι αποκλειστικά με μητρικό γάλα (1 μήνα), παρουσιάζουν στα δείγματα κοπράνων τους μεγάλη αποκλειστικότητα σε *Bifidobacteria*, ενώ αυτά που τρέφονται με σκόνη γάλακτος, αν και εδώ ξανά τα *Bifidobacteria* είναι πάλι σε πολύ μεγάλη αναλογία, είναι πλέον έντονη και η παρουσία και άλλων νέων βακτηριακών ειδών όπως τα *enterobacteria*, *enterococci* *Bacteroides spp.*, ειδών *Clostridium*, *Lactobacillus* τα οποία είναι σε μεγαλύτερους αριθμούς από τα νεογέννητα που τρέφονται αποκλειστικά με μητρικό γάλα. Στα μετ' έπειτα χρόνια, έως και την ηλικία των 65 ετών περίπου, παρατηρείται

μια γενική σταθερότητα. Ύστερα ξεκινά μια σχετική μετάπτωση με την ολοένα αυξανόμενη απουσία ειδών *Bacteroidetes* και ορισμένων γενών *Clostridium* (Fanaro S., 2003). Η ποικιλία των μικροοργανισμών ακολουθεί μια γενικότερη φθίνουσα πορεία για τους ηλικιωμένους, η οποία έρχεται να γίνει ακόμη μεγαλύτερη για τους κατάκοιτους ανθρώπους. Πιθανή είναι μέχρι και η παρατήρηση της μείωσης των ειδών προαιρετικά αναερόβιων μικροοργανισμών όπως η *Escherichia coli*. Επιπρόσθετα στο μικροβίωμα των ηλικιωμένων υπάρχει αύξηση των πρωτεολυτικών δραστηριοτήτων ενώ από την άλλη μειώνεται η παραγωγή ενζύμων διάσπασης του αμύλου και των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας τα οποία συμβάλλουν καθοριστικά στις μεταβολικές διαδικασίες και το ανοσοποιητικό.

### 3.2 Δομή της εντερικής μικροχλωρίδας

Μέχρι και πριν μερικά χρόνια, λίγα ήταν τα γνωστά δεδομένα για το μικροβίωμα του ανθρώπου. Μέσα από διάφορες μεθόδους οι επιστήμονες προσπάθησαν να κατηγοριοποιήσουν τους μικροοργανισμούς που το συνθέτουν. Έτσι μέσα από συγκεκριμένες αναλύσεις χαμηλής ευαισθησίας του 16S ριβοσωματικού DNA ( rDNA ) προέκυψε ότι οι αλληλουχίες του 16S rDNA ανήκουν σε 395 είδη βακτηρίων, ενώ όλες οι 1524 αλληλουχίες 16S rDNA των αρχαίων ανήκαν σε ένα είδος βακτηρίου και συγκεκριμένα το *Methanobrevibacter smithii* (Eckburg, 2005) (Qin J L. Y., 2012). Χάρη στα αποτελέσματα αυτά κατέστη δυνατό να ταυτοποιηθεί και να κατηγοριοποιηθεί τεράστιο μέρος των βακτηριακών μικροοργανισμών που υπάρχουν στο εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου. Παρά όλα αυτά προέκυψε πως από το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα, μόνο το 20% των βακτηριακών μικροοργανισμών έχουν μελετηθεί και καλλιεργηθεί, ενώ μόνο για το 40% υπάρχει πλήρης περιγραφή (Eckburg, 2005). Σαν ένα γενικό πλαίσιο κατηγοριοποίησης έχουν μελετηθεί 70 τμήματα βακτηρίων και 13 τμήματα αρχαίων όπου το σύνολο αυτών ανήκει σε δύο τμήματα, τα Gram+ *Firmicutes* και τα Gram - *Bacteroidetes*. Από τα 395 είδη που προαναφέρθηκαν, τα 301 είναι *Firmicutes*, τα 65 είναι *Bacteroidetes* και τα υπόλοιπα 39 περιγράφονται σε 8 διαφορετικά τμήματα (Qin J e. a., 2010), (Hold, 2002), . Με βάση τα παραπάνω προκύπτει ότι το εντερικό

μικροβίωμα των ανθρώπων πρέπει να είναι το ίδιο, κάτι που όμως δε συμβαίνει παρά τις ομοιότητες. Επιστημονικές αναφορές με τη μέθοδο ανάλυσης 16S rDNA , παρά τη χαμηλή τους ευαισθησία κατά την οποία θα απέδιδαν μικρότερη ποικιλία βακτηρίων για το εντερικό μικροβίωμα απέδωσαν πάνω από 500 είδη στο ανθρώπινο έντερο (Eckburg, 2005). Το αποτέλεσμα αυτό στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε από άλλη έρευνα κατά την οποία, από μια σειρά 124 δειγμάτων ευρέθησαν 1000-1150 επικρατούντα είδη και τουλάχιστον 160 κοινά σε κάθε δείγμα (Qin J L. Y., 2012). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω κατά τη διεξαγωγή του Human Microbiome Project παρουσιάστηκαν οι όροι του μικροβιώματος πυρήνα και του πυρήνα μικροχλωρίδας με σκοπό να οριστεί αυτό το μέγεθος της ποικιλίας των μικροοργανισμών που ίσως είναι και σημείο εκκίνησης για την ανάπτυξη του αργότερα. Το αποτέλεσμα ήταν πως από μία σειρά δειγμάτων με 1% κάλυψης της γενετικής αλληλουχίας μόνο 18 από τα 57 είδη ταυτοποιήθηκαν στο 90% του ατομικού πληθυσμού (Qin J e. a., 2010). Ωστόσο εμβαθύνοντας στην έρευνα με μεγαλύτερη μελέτη ως προς την κάλυψη της ενδοατομικής αλληλουχίας παρουσιάζονται περισσότεροι μικροοργανισμοί με μεγαλύτερη συχνότητα. Προκύπτει λοιπόν ότι μπορεί να συσταθεί ο όρος ενός πυρήνα μικροχλωρίδας, από τον οποίο όμως αν αφαιρεθεί ο παράγοντας την παραπάνω συχνότητας. Επομένως, οι αποδείξεις για τον όρο αυτό δεν είναι αρκετές. Με τα ισχύοντα δεδομένα υπάρχουν πιο αξιόπιστοι παράγοντες για το μικροβίωμα και την ποικιλία των βακτηριακών ειδών σε αυτό, όπως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, το ανοσοποιητικό σύστημα, οι γεωγραφικές τοποθεσίες ή εθνικότητα, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), η διατροφή, το φύλλο, η ηλικία και άλλα.

### **3.3 Βιολογική θέση στο ανθρώπινο σώμα**

Το εντερικό μικροβίωμα, το οποίο συνοψίζει την μικροβιακή μικροχλωρίδα σε αυτό, έχει παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση και την πυκνότητα αυτού. Οι παράγοντες μπορούν να είναι εξαρτώμενοι από τη διατροφή, χημικοί, ή ακόμη και αντίκτυπος στο ανοσοποιητικό μας σύστημα. Στην αρχή του εντερικού συστήματος ένα τμήμα είναι το μικρό έντερο. Σε αυτό παρευρίσκονται διάφοροι αντιμικροβιακοί παράγοντες, όπως η μεγάλη παρουσία οξέων και το οξυγόνο σε συνδυασμό με το μικρό μήκος αυτού του εντερικού τμήματος. Αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα να εμποδίσουν την βακτηριακή ανάπτυξη. Από την άλλη πλευρά, στο παχύ έντερο, η

παρουσία των βακτηρίων είναι μεγάλη. Το ίδιο συμβαίνει και με την ποικιλία αλλά και την πυκνότητά τους. Τα είδη αυτών είναι στην πλειοψηφία τους αναερόβια και η τροφή τους είναι η αξιοποίηση των υδατανθράκων που ξέφυγαν από τη διαδικασία της πέψης στο τμήμα του μικρού εντέρου, ή ο χρόνος τον οποίου διήρκεσε δεν ήταν αρκετός για αυτούς. Τα βακτήρια που φαίνεται να επικρατούν στο παχύ έντερο φαίνεται να είναι *Rikenellaceae*, *Prevotellaceae* και *Lachnospiraceae* (Σχήμα 1). Η μικροβιακή μικροχλωρίδα δε σταματά να εκτείνεται μόνο στο έντερο. Θέση βρίσκει και σε άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος όπου και εκεί επηρεάζεται η πυκνότητα και η ποικιλία των μικροοργανισμών που τη συνθέτουν. Τα όργανα αυτά είναι η ρινική κοιλότητα στην οποία παρουσιάζεται και η βλέννα (ρινική βλεννογόνο), η βλεννογόνο μεμβράνη, ή και απλά βλεννογόνο οι οποία αποτελεί μια στιβάδα συνδετικού ιστού που καλύπτει της κοιλότητες του σώματος του ανθρώπου και κοίλα όργανα. Κοίλο όργανο αποτελεί και ο πεπτικός σωλήνας όπου εντοπίζεται η βλεννογόνο. Ένα ακόμη όργανο είναι και ο αυλός των κοπράνων ο οποίος παρουσιάζει επίσης διαφορές ως προς τη μικροβιακό προφίλ συγκριτικά με άλλα όργανα. Για παράδειγμα, σε μελέτη δειγμάτων παρατηρήθηκε μεγαλύτερη παρουσία των *Bacteroidetes* στον αυλό των κοπράνων, παρά στη βλεννογόνο. Από την άλλη πλευρά σε διάφορα στρώματα βλέννας παρατηρείται μεγαλύτερη παρουσία *Clostridium* εν αντιθέσει με τους αυλούς. Με βάση τα παραπάνω, η μικροβιακή χλωρίδα έχει διάφορες κοινότητες στα όργανα του ανθρώπου οι οποίες παρουσιάζουν ομοιότητες αλλά και διαφορές στα είδη των μικροοργανισμών που τις στελεχώνουν και την πυκνότητα αυτών. Ο όρος του πυρηνικού μικροβιώματος έρχεται ξανά με σκοπό λοιπόν να κατηγοριοποιήσει αυτές τις μικροβιακές κοινότητες και έχοντας ως βάση τα επιμέρους κοινοτήτων των μικροβίων στα όργανα. Αποδίδονται λοιπόν 3 τύποι, ο *Bacteroides* (εντερότυπος 1), *Prevotella* (εντερότυπος 2) και *Ruminococcus* (εντερότυπος 3) οι οποίοι αποτελούν μέρος μιας γενικότερης θεωρίας καθώς τα επιστημονικά δεδομένα δεν είναι επαρκή για την απόδειξη των τύπων αυτών (Arumugam, 2011).

### 3.4 Σχηματισμός του εντερικού μικροβιώματος

Η σύνθεση του μικροβιώματος είναι μια διαδικασία αλληλεπίδρασης δυνάμεων μεταξύ του περιβάλλοντος και του ξενιστή. Τέτοια ενέργεια αποτελεί η προστασία του

ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, όταν το εντερικό σύστημα κατά τη διάρκεια ενός τραυματισμού ή μιας αντίστοιχης διαδικασίας προσβολής της ομοιόστασης του σώματος θέτει φραγμούς. Οι φραγμοί αυτή μπορεί να έχουν φυσική υπόσταση, με τη μορφή βλέννας ή επιθηλιακού στρώματος, ανοσοποιητικοί παράγοντες, πρωτεΐνες με αντιμικροβιακή δράση και ένζυμα ως βιοχημική παράγοντες. Εντός, τα μικρόβια ανάλογα με τη δράση τους και τη συμμετοχή τους στις λειτουργίες του μικροβιώματος μπορούν και να καθαριστούν από τον ξενιστή και να μεταφερθούν σε ένα νέο. Για το λόγο αυτό τα μικρόβια έχουν ένα τρόπο ζωής στον οποίο προσαρμόζονται με βάση και τη λειτουργία του εντέρου που τα φιλοξενεί, αντίθετα με ότι θα συνέβαινε σε ένα μεγαλύτερο μικροβιακό σύστημα και ύστερα αυτοί που επιβιώνουν περιορίζονται από τα φαινοτυπικά του χαρακτηριστικά.

Στο έντερο, η παραγωγή ενέργειας γίνεται μέσω της ζύμωσης των υδατανθράκων και της ελάττωσης των θειικών υδατανθράκων. Σύγχρονες έρευνες δείχνουν ότι η διατροφή αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα στη διαμόρφωση του μικροβιώματος. Ο ειλεός αποτελεί το τελικό τμήμα του λεπτού εντέρου και συνδέεται άμεσα με την κινητικότητα της τροφής στον εντερικό αυλό, καθώς και με την ομώνυμη παθολογική κατάσταση. Η μικροχλωρίδα του αντικατοπτρίζει την ικανότητα του μεταβολισμού των απλών σακχάρων και των θρεπτικών συστατικών στο έντερο. Αντίστροφα, ο σχηματισμός της μικροχλωρίδας στο παχύ έντερο εξαρτάται και αυτός από τη διαθεσιμότητα σε υδατάνθρακες προσβάσιμους σε αυτή. Αυτοί μπορούν να βρεθούν και στις διαιτητικές ίνες. Μια μη ισορροπημένη διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές της μικροχλωρίδας. Τέτοια παραδείγματα είναι η διατροφή με πολύ μεγάλο ποσοστό σε τροφές ζωικής προέλευσης ή μια φυτική διατροφή.

### 3.5 Ρόλος του μικροβιώματος στις ασθένειες

Η δομή και η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί αντικείμενο μελετών για διάφορες ασθένειες, αλλά και το πώς αυτό αντιδρά και συμπεριφέρεται, είτε από μόνο του, είτε με βάση τα εφόδια της διατροφής. Παραδείγματα αποτελούν πολλές φλεγμονώδεις νόσοι όπως αυτές του εντέρου (IBD), αυτοάνοσες αρθρίτιδες, δερματίτιδες, διαβήτης τύπου 2, προβλήματα βάρους σώματος, αθηροσκλήρυνση και άλλα. Συγκεκριμένα στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) την οποία παρουσιάζουν συχνότερα ασθενείς με χαμηλότερο αριθμό σε *Firmicutes* και *Bacteroidetes*. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να έχουν μικρότερη παραγωγή σε

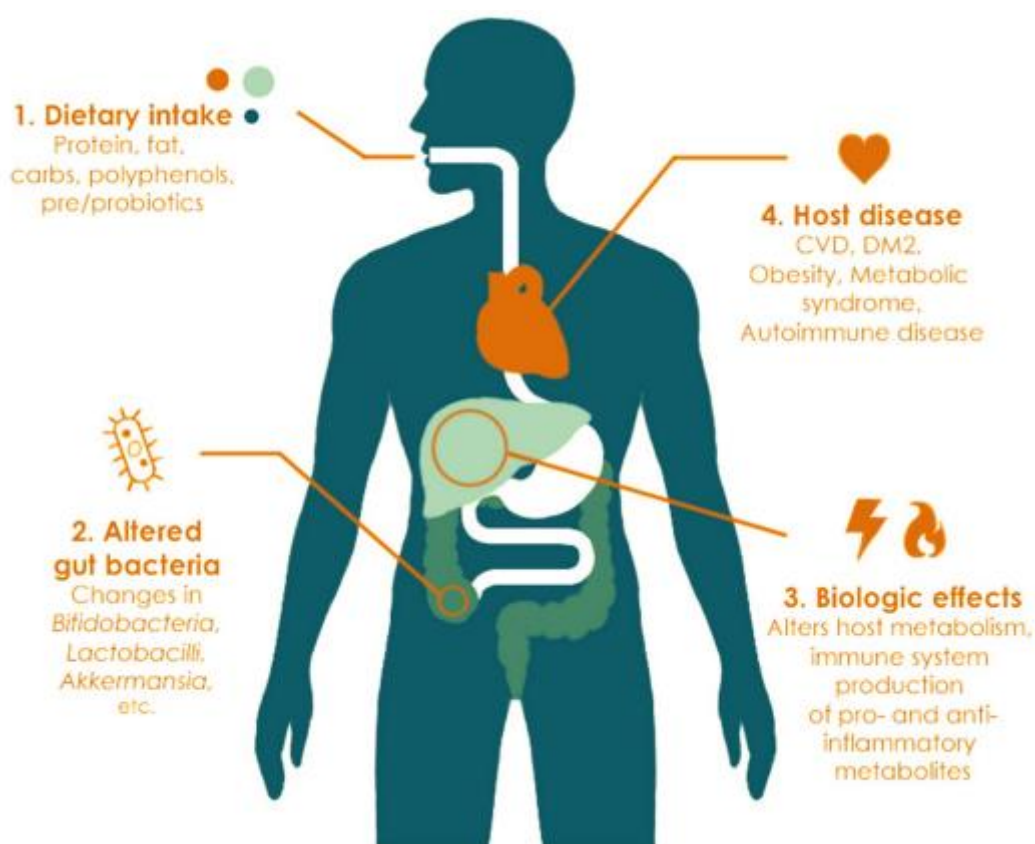


βουτυρικό το οποίο είναι λιπαρό οξύ βραχείας αλυσίδας και είναι γνωστό για την αντιφλεγμονώδη δράση του και στο εντερικό σύστημα. Άτομα με διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να έχουν συγκεκριμένα διαφορετική συμπεριφορά στο εντερικό τους μικροβίωμα καθώς παρουσιάζουν και σχετικά σημάδια (Qin J L. Y., 2012). Τέτοια δείγματα είναι η μείωση της χημειοταξίας βακτηρίων, μείωση της παραγωγής βουτυρικού οξέος, άλλων μεταβολικών παραγόντων όπως οι βιταμίνες και άλλα στοιχεία. Ακόμα σημαντικότερη φυσικά είναι η αυξημένη μεταφορά μέσω μεμβράνης των σακχάρων και αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας. Διαφορετική περίπτωση ασθενών όπως οι άνθρωποι που παρουσιάζουν προβλήματα παχυσαρκίας η και διατήρησης βάρους φαίνεται να έχουν διαφορετική αναλογία σε *Firmicutes* και *Bacteroidetes* , με μεγάλη επικράτηση των πρώτων. Σύμφωνα με μελέτες στην περίπτωση αυτή μιλάμε για ένα φαινότυπο παχυσαρκίας όπου κατά τη διάρκεια πειραμάτων με τη διαδικασία της μεταμόσχευσης του σε αδύνατους οργανισμούς, οι οποίοι στην περίπτωση αυτή ήταν ποντίκια, εμφάνισαν μεγαλύτερη συλλογή ενέργειας από τη διατροφή. Επιπρόσθετα με όλα τα παραπάνω, η λειτουργία του μικροβιώματος φαίνεται να συνδέεται και με άλλες ασθένειες όπως, η αθηροσκλήρυνση μέσω του μεταβολισμού της χολίνης και της φωσφατιδοχολίνης, αλλά και με την παθογένεια της νόσου Alzheimer η οποία συνδέεται άμεσα με τα εντερικά βακτήρια τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αμυλοειδών και λιποσακχαριτών. Συνεπώς το μικροβίωμα έχει ένα δυναμικό ρόλο στην αντιμετώπιση ασθενειών και τη διατήρηση της σταθερότητας της υγείας του ανθρώπου.

#### **4 Μικροβίωμα και διατροφή**

Με βάση τα σημερινά επιστημονικά δεδομένα είναι ευρέως γνωστός ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος για την υγεία. Είναι πολύ σημαντικός τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση γνωστών ασθενειών σχετικές με αυτό, όπως ο διαβήτης τύπου 2, παχυσαρκίες, δερματίτιδα, αθηροσκλήρυνση και άλλες. Επίσης η κατάσταση στην οποία μπορεί να βρίσκεται το μικροβίωμα και πιο συγκεκριμένα, η σύνθεση, η ποικιλία αλλά και ο ρόλος των βακτηρίων και των μικροοργανισμών που το απαρτίζουν μπορεί να είναι και υπεύθυνα για την εμφάνιση των ασθενειών αυτών. Παρακάτω πρόκειται να αναλυθεί η διατροφή καθώς και εκείνη είναι άμεσα συνδεδεμένη με το μικροβίωμα και την υγεία γενικότερα παρουσιάζοντας μια

αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους (Σχήμα 2). Για παράδειγμα η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη βακτηριακή δραστηριότητα, το μεταβολισμό και τη συμπεριφορά του ανοσοποιητικού συστήματος. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να δημιουργηθεί ένα τείχος προστασίας για την πρόληψη μιας ασθένειας, με μια κατάλληλη διατροφή για την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αντίστοιχες ενέργειες μπορούν να γίνουν και σε ένα άτομο που ήδη νοσεί για τον περιορισμό των συμπτωμάτων και του ιού. Ο ρόλος των επιμέρους διατροφικών στοιχείων, μεταξύ των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών, των λιπών, των διαιτητικών ινών και άλλων μας παρέχουν πολύ σημαντικές πληροφορίες για τη σχέση μικροβιώματος και διατροφής.



Σχήμα 2. Σχέση διατροφής και μικροβιώματος (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

#### 4.1 Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες αποτελούν ένα σημαντικό της διατροφής μας και γύρω από τους οποίους έχει εστιάσει πολύ βαθιά η επιστημονική κοινότητα παρέχοντας πολλές πληροφορίες. Είναι στοιχεία που βρίσκονται σε πολύ μεγάλη αφθονία στη διατροφή και έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μικροβιώματος. Με βάση τη σχέση τους

με το εντερικό σύστημα χωρίζονται σε αυτούς που είναι εύκολοι στην πέψη και σε αυτούς οι οποίοι η πέψη τους είναι δύσκολη. Η πέψη των υδατανθράκων γίνεται μέσω της αποδόμησής τους από τα ένζυμα του πεπτικού συστήματος στο λεπτό έντερο. Οι υδατάνθρακες που απασχολούν περισσότερο το εντερικό μας σύστημα είναι διάφορες κατηγορίες αμύλων και σάκχαρα. Κυριότερες κατηγορίες αυτών είναι η γλυκόζη, η φρουκτόζη, η λακτόζη και η σακχαρόζη. Η λύση των σακχάρων αυτών οδηγεί στη γλυκόζη ξανά η οποία μέσω της μεταβολικής λειτουργίας απελευθερώνεται στο αίμα. Στο σημείο αυτό έρχεται ο ρόλος της ινσουλίνης όπου διεγείρεται και η απόκρισή της και η οποία αποτελεί συνδυαστικό κρίκο μεταξύ μεταβολισμού, ομοιόστασης, και ασθενειών σχετικές με την απόκρισή της (Saltiel, 2016). Ο τρόπος και ο όγκος πρόληψης των σακχάρων σε μια διατροφή επηρεάζει το βακτηριακό πληθυσμό και την ισορροπία του (Πίνακας 1). Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, άτομα τα οποία ακολουθούσαν διατροφή υψηλή σε σάκχαρα από φρούτα (Parvin, 2015) παρουσίαζαν μείωση των *Bacteroidetes* και αύξηση σε *Bifidobacteria*. Επιπρόσθετα το ίδιο συμβαίνει και με το ρόλο της λακτόζης η οποία παρουσιάζει όμοιες αλλαγές στο βακτηριακό πληθυσμό, ειδικότερα όμως παρατηρείται και μεμονωμένη μείωση ειδών *Clostridium* τα οποία είναι αποδεδειγμένα συνυπεύθυνα για την εμφάνιση ευερεθισμών του εντέρου (Jeffery IB, 2013). Τα αποτελέσματα αυτά βοηθούν στην ταυτοποίηση του ρόλου της λακτόζης στη διατροφή σε συνδυασμό με την αλληλεπίδρασή της στο εντερικό μικροβίωμα και το εντερικό σύστημα. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατό να αντληθούν ακόμη περισσότερες πληροφορίες και για αντιδράσεις όπως η δυσανεξία στη λακτόζη. Άλλη μια αιτία για μελέτη των παραπάνω αποτελεί και η αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας στα κόπρανα σε μια διατροφή παρουσία λακτόζης.

Στην ενότητα αυτή, ένα ακόμη αντικείμενο το οποίο είναι άξιο αναφοράς είναι μία ακόμη κατηγορία υδατανθράκων, τα υποκατάστατα σάκχαρα. Υποκατάστατα σάκχαρα είναι οι ευρέως διαδεδομένες μεταξύ άλλων ζαχαρίνη, ασπαρτάμη, σουκραλόζη. Τα υποκατάστατα αυτά δημιουργήθηκαν με σκοπό να αντικαταστήσουν τα φυσικά σάκχαρα της διατροφής με την υπόσχεση των μηδενικών θερμίδων και επιπτώσεων για την υγεία. Τα αποτελέσματα των ερευνών σήμερα κατέληξαν να είναι τα αντίστροφα (Suez, 2014) καθώς δείχνουν πως είναι πιθανότερη η δυσανεξία της γλυκόζης με τη χρήση των υποκατάστατων αυτών στη διατροφή, παρά με τη γλυκόζη και τη σακχαρόζη. Το ενδιαφέρον που προκύπτει ύστερα από αυτά, είναι

πως τα υποκατάστατα σάκχαρα μπορούν να επηρεάσουν το μικροβίωμα και την ποικιλία των βακτηρίων και σε αντίθεση με την αρχική άποψη, εν τέλει να είναι πιο ανθυγιεινά έναντι μιας διατροφής με μεγαλύτερη κατανάλωση φυσικών σακχάρων.

	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Lactobacilli</i>
Glucose	↑	↓		
Fructose	↑	↓		
Sucrose	↑	↓		
Lactose	↑	↓	↓	↑
Artificial sweeteners	↓	↑	↓	↓

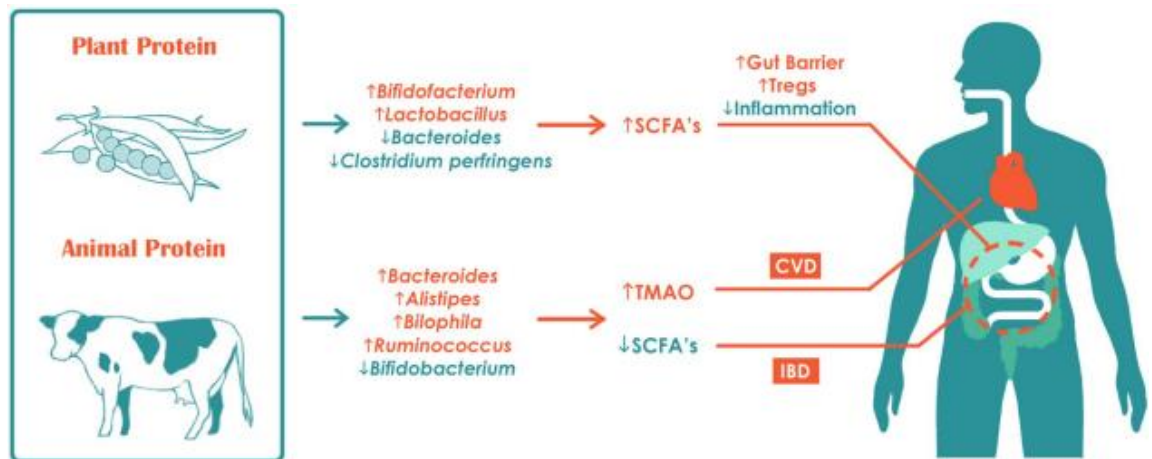
Πίνακας 1. Υδατάνθρακες και μικροβίωμα (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

## 4.2 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες είναι στοιχεία τη διατροφής με πολύ μεγάλο ενδιαφέρον. Από τη φύση τους διαθέτουν ένα πολυδιάστατο χαρακτήρα, με επίσης σύνθετους ρόλους για την υγεία και τη διατροφή του ανθρώπου. Τους αποδίδονται γενικότερα πολλοί χαρακτηρισμοί όπως βιομόρια και μακρομόρια. Στη διατροφή επιλέγεται μια βασική κατηγοριοποίηση μεταξύ δύο ειδών. Χωρίζονται λοιπόν σε πρωτεΐνες ζωικής και φυτικής προέλευσης. Επιστημονικά δεδομένα και αποτελέσματα ερευνών βοηθούν στη μελέτη του αντίκτυπου των διαφόρων ειδών των πρωτεϊνών και της συμπεριφορά του μικροβιώματος. Όπως και για τα υπόλοιπα διατροφικά στοιχεία, έτσι και για τις πρωτεΐνες προσδιορίζεται ο αντίκτυπος στο μικροβιακό πληθυσμό (Πίνακας 2). Οι ζωικές πρωτεΐνες συνήθως προέρχονται στη διατροφή από ζώα με κόκκινο κρέας όπως το μοσχάρι, τα αυγά και τα πουλερικά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η πρωτεΐνη ορού γάλακτος και άλλες. Από την πλευρά των φυτικών πρωτεϊνών υπάρχουν πηγές όπως τα μπιζέλια. Σε ένα γενικότερο συμπέρασμα προκύπτει ότι οι πρωτεΐνες συμβάλλουν στην αύξηση και τη διατήρηση της ποικιλίας των βακτηρίων. Αρχικά, σε μια διατροφή υψηλή σε πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης παρατηρείται αύξηση σε ανθεκτικά αναερόβια είδη *Bacteroides* και τα *Bilophila* (David LA, 2014). Έπειτα, η πολύ δημοφιλής πρωτεΐνη ορού γάλακτος, όπως και η φυτικής προέλευσης πρωτεΐνη από μπιζέλια σε έρευνες απέδωσαν αύξηση των θεμιτών για το εντερικό σύστημα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (Świątecka D, 2011). Η πρωτεΐνη ορού γάλακτος επίσης φαίνεται να μειώνει μεμονωμένα τα είδη

*Clostridium perfringens* και *Bacteroides fragilis* (Romond MB, et al. 2001). Σε μία άλλη περίπτωση μελέτης, με αντικείμενο την πρωτεΐνη από μπιζέλια, παρατηρήθηκε αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας τα οποία έχουν ευεργετικές ιδιότητες για το εντερικό σύστημα, όπως η αντιφλεγμονώδης δράση τους (Chang H. Kim, 2014).

Αντίστοιχα ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαφορές σε διατροφές υψηλές σε πρωτεΐνη και χαμηλές σε υδατάνθρακα και το αντίστροφο (Σχήμα 3). Σε συγκριτικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν, άνθρωποι που έχουν μια διατροφή υψηλή σε ζωικής προέλευσης πρωτεΐνη, στο μικροβίωμα αυτών είναι μεγαλύτερη η παρουσία των *Alistipes* και των *Bacteroides*. Από την άλλη πλευρά όμως, σε μια διατροφή υψηλή σε υδατάνθρακες, ίνες και ισόποσες θερμίδες παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους στο πέρας των ημερών. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν μη απρόσμενο καθώς το μοντέλο της υγιούς διατροφής προτείνει υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και χαμηλή σε υδατάνθρακες. Σαν συμπέρασμα των ανωτέρω προκύπτει πως ορισμένα διατροφικά πρότυπα μπορούν να βλάψουν την υγεία. Παράδειγμα αποτελεί κατά τη διατροφή υψηλή σε πρωτεΐνη αλλά χαμηλή σε υδατάνθρακα κατά την οποία υπάρχει μείωση βακτηρίων του *Roseburia* και άλλων υπεύθυνων για την παραγωγή βουτυρικού οξέων και άλλων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας. Αυτό εξακριβώνεται από τη μείωση της συγκέντρωσής τους στα κόπρανα (De Filippo C, 2010). Μαζί με αυτά, έτσι και για άλλα βακτήρια, κατά τη διάρκεια μιας διατροφής πλούσιας σε πρωτεΐνη αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD). Πρωτεΐνες υπεύθυνες για εμφάνιση ασθενειών και πιο συγκεκριμένα για αυτές του μυοκαρδίου έχουν χαρακτηριστεί και αυτές που προέρχονται από το κόκκινο κρέας όπως το μοσχάρι, όπου αυξάνονται τα επίπεδα του τριμεθυλαμινο-N-οξειδίου (TMAO). Γενικότερα, μία από τις αιτίες εμφάνισης παθήσεων από διατροφές με υψηλή πρωτεΐνη ζωικής προέλευσης είναι και η πολύ μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιπαρά που τις συνοδεύουν. Μπορούν να οδηγήσουν σε παθήσεις του παχέος εντέρου, καρκίνο και άλλες.



Σχήμα 3. Πως επηρεάζει η πρωτεΐνη το εντερικό μικροβίωμα (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

### 4.3 Λιπαρά

Τα λιπαρά είναι μια ενότητα η οποία απασχολεί έντονα τη διατροφή του ανθρώπου. Εδώ και πολλά χρόνια η επιστήμη έχει αποδείξει πως τα λιπαρά υψηλού κορεσμού και της τρανς δομής είναι υπεύθυνα για πολλά δεινά για την υγεία. Μπορούν να προκαλέσουν καρδιακές παθήσεις, μέσω της ανόδου της LDL-χοληστερόλης στο αίμα (Spady DK, et al. 1993). Βέβαια υπάρχει και η άλλη πλευρά, κατά την οποία τα λιπαρά έχουν πολύτιμα οφέλη και ιδιότητες για την υγεία, αποδεδειγμένα. Σε αυτή βρίσκονται τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά τα οποία μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο χρόνιων παθήσεων και τη βελτίωση της υγείας. Πιο συγκεκριμένα βοηθούν στην προστασία από καρδιαγγειακές παθήσεις και επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη όταν η πρόσληψη λιπών στη διατροφή είναι σχετικά χαμηλή. Κατά τα δυτικά πρότυπα διατροφής συνηθίζονται πρότυπα διατροφής τα οποία περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα κορεσμένων και τρανς λιπαρών με μεγάλη απουσία των παραπάνω πολυακόρεστων και μονοακόρεστων λιπαρών. Ο αντίκτυπος στην υγεία των ανθρώπων αυτών είναι εμφανείς και με τα αποτελέσματα ερευνών με τη απόδοση υψηλότερων ποσοστών στις προαναφερθείσες παθήσεις σε αντίθεση με άλλους πολιτισμούς και διατροφικά πρότυπα όπως για παράδειγμα σε χώρες της Ασίας. Κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας διατροφής η εντερική μικροχλωρίδα παρουσιάζει μεγάλη αύξηση στα αναερόβια *Bacteroides* (F Fava, 2013). Σύμφωνα με σχετικές έρευνες σύγκρισης της παρουσίας και της απουσίας λιπαρών υψηλού κορεσμού στη διατροφή παρατηρήθηκαν τα εξής. Όταν η ανωτέρω διατροφή ήταν

χαμηλή στα λιπαρά αυτά η γλυκόζη στο αίμα όπως και η χοληστερόλη ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα, και ακόμη σημαντικότερο ήταν η αύξηση της παρουσίας των *Bifidobacterium* σε δείγματα κοπράνων. Στην αντίθετη περίπτωση διατροφής όπου τα κορεσμένα λιπαρά ήταν σε υψηλό επίπεδο, συνοδεούντουσαν και από υψηλό επίπεδο των *Faecalibacterium prausnitzii*. Σε έρευνες βασισμένες σε ποντίκια με διάφορα διατροφικά πρότυπα γίνονται και ανάλογες μελέτες όσον αφορά το πώς επηρεάζουν το μικροβίωμα και την υγεία. Αντίστοιχα πραγματοποιήθηκαν και για διατροφή σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά. Κατά τη διάρκεια αυτών παρατηρήθηκε πως υπήρξε μείωση στο συνολικό μικροβιακό πληθυσμό χωρίς όμως την εξάλειψη κάποιου είδους, καθώς και μείωση της LDL χοληστερόλης (F Fava, 2013). Από της άλλη πλευρά, σε μελέτες όπου τα ποντίκια είχαν μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά, εμφάνιζαν μείωση του *Lactobacillus* το οποίο έχει αρνητικές επιπτώσεις στη μάζα του σώματος και του λίπους. Αξιοσημείωτη ήταν και η εμφάνιση ειδών όπως τα *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriales* και άλλα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή προπιονικών και οξικών ειδών (Virginie Lecomte, 2015). Συμπληρωματικές μελέτες πάνω στα ίδια δείγματα χρησιμοποίησαν λίπος από λαρδί και ψάρι. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το λίπος προερχόμενο από ψάρι ευνοεί την ανάπτυξη των *Bacteroides* και των *Bilophila*, ενώ στην περίπτωση όπου το λίπος προερχόταν από λαρδί αύξηση υπήρχε στα *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* και *Adlercreutzia*), στα βακτήρια γαλακτικού οξέος (*Lactobacillus* και *Streptococcus*), και στα *Verrucomicrobia* (*Akkermansia muciniphila*). Τα παραπάνω στοιχεία απεικονίζονται σε συνδυασμό με το πως επηρεάζονται από την αντίστοιχη διατροφή στον πίνακα που ακολουθεί ( Πίνακας 2). Επιπρόσθετα στην περίπτωση διατροφής με λίπος από λαρδί παρατηρήθηκε πιθανή εμφάνιση φλεγμονής στο λευκό ιστό καθώς και ευαισθησία στην ινσουλίνη.

	Lactic acid bacteria <sup>a</sup>	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
High fat	↓		↑	↑			
Low fat		↑					
High saturated fat				↑	↑	↑	
High unsaturated fat	↑	↑					↑

Πίνακας 2. Επιρροή λιπών στη μικροβιακή χλωρίδα. (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

#### 4.4 Διαιτητικές- μη εύπεπτες ίνες

Οι μη εύπεπτες ίνες, γνωστές και ως διαιτητικές ίνες αποτελούν μια κατηγορία υδατανθράκων οι οποίοι δεν διασπώνται από τα πεπτικά ένζυμα του στο μικρό έντερο. Αμέσως μετά εισέρχονται στο παχύ έντερο όπου παρόντες είναι πολλοί μικροοργανισμοί διαθέσιμοι για να εκκινήσουν τη ζύμωση των ινών αυτών. Τα μικρόβια αυτά έχουν την ευκαιρία να αξιοποιήσουν τις διαιτητικές ίνες παρέχοντας μετέπειτα ενέργεια και πηγή άνθρακα στον ξενιστή (Erica D. Sonnenburg, 2014). Από την άλλη πλευρά, οι διαιτητικές ίνες από μόνες τους έχουν και εκείνες ένα πιο αυτόνομο ρόλο καθώς και οι ίδιες μπορούν να καθοδηγήσουν και να επιλέξουν τους εντερικούς μικροοργανισμούς που θα αναπτυχθούν και να διαμορφώσουν σε ένα βαθμό την εντερική μικροχλωρίδα, όπως θα δρούσε κάποιο αντίστοιχο πρεβιοτικό.

Τα πρεβιοτικά αποτελούν ένα διαφορετικό όρο από τα προβιοτικά, είναι είδη ίνας τα οποία το ανθρώπινο σώμα δε μπορεί να τα αφομοιώσει με τη διαδικασία της πέψης και μπορούν να εντοπιστούν σε τροφές φυτικής προέλευσης. Τέτοια είναι τα προϊόντα ολικής άλεσης, τα φρούτα και τα λαχανικά. Παραδείγματα αυτών είναι η ακατέργαστη βρώμη, το κριθάρι, το σιτάρι, η ινσουλίνη, οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες, οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες, οι αραβινοολιγοσακχαρίτες, οι ξυλοολιγοσακχαρίτες, τα προϊόντα σόγιας (Kavita. R. Pandey, 2015). Η παρουσία των διαιτητικών ινών επηρεάζει ανάλογα το βακτηριακό πληθυσμό και την ποικιλία τους. Μια διατροφή πλούσια σε ίνες τους αυξάνει και το αντίστροφο σε μια περίπτωση δίαιτας χαμηλής σε ίνες. Επίσης μελέτες επιβεβαιώνουν ότι, επικεντρωμένη και ομαλότερη είναι η ανάπτυξη βακτηρίων του γαλακτικού οξέος και είδη των *Bifidobacterium* κατά την κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης και πίτουρου από σιτάρι. Άλλο παράδειγμα διαιτητικών ινών είναι το κριθάρι ολικής άλεσης καθώς και τα μη εύπεπτα άμυλα τα οποία είναι ανθεκτικά στην πέψη, και αυτά συνδράμουν στην αύξηση της παρουσίας του *Roseburia*, του *Ruminococcus* και του *E. Rectale* (Alan W Walker, 2011). Η δράση τους όμως δε σταματά εδώ αφού παρατηρείται πως συντελούν και στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας καθώς σε περίπτωση απουσίας τους αυτά μειώνονται, όπως επίσης το ίδιο συμβαίνει και με την επίδραση στο μεταβολισμό και το ανοσοποιητικό σύστημα και την ινσουλίνη. Οι παρατηρήσεις αυτές προήλθαν ύστερα από μελέτες για την επίδραση της διατροφής των προϊόντων



με υψηλή περιεκτικότητα σε μη εύπεπτες ίνες όπως τα δημητριακά ολικής άλεσης (Keim NL, et al. 2014). Στον πίνακα (Πίνακας 3) που ακολουθεί, φαίνεται συγκεντρωτικά ο ρόλος δύο βασικών πηγών διαιτητικών ινών στις διάφορες και σημαντικές κατηγορίες για την εντερική μικροχλωρίδα.

	Bacterial abundance	Gene richness	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Roseburia</i>
Fiber/prebiotics	↑	↑	↑	↑	↓	↑↓	
Resistant starch	↑	↑	↑	↑			↑

Πίνακας 3. Επίδραση δύο βασικών κατηγοριών των διαιτητικών ινών, στα διάφορα βασικά είδη της εντερικής μικροχλωρίδας. (Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y>. Τελευταία επίσκεψη: 22/4/2022)

Σε μια σύνοψη των παραπάνω, οι διαιτητικές ίνες, αποτελούν μη εύπεπτες ουσίες της διατροφής οι οποίες μπορούν να συνδράμουν στην ενίσχυση του λεμφοειδή ιστού σχετικά με το γαστρεντερικό σύστημα καθώς και να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα παραγωγής των λιπαρών οξέος βραχείας αλυσίδας, αλλά και βασικές ομάδες της μικροβιακής χλωρίδας ανάλογα και την πηγή λήψης της τροφής (Schley PD, et al. 2002). Με τις παραπάνω παρατηρούνται θεμιτά αποτελέσματα για την υγεία όπως αποκατάσταση της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας, εξισορρόπηση του σωματικού βάρους, της χοληστερίνης, της LDL-χοληστερόλης, αντιφλεγμονώδης δράση στο εντερικό σύστημα το οποίο συνεπάγεται πρόληψη έναντι εντερικών ασθενειών και άλλα.

#### 4.5 Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι ουσίες που συναντώνται κυρίως σε τροφές φυτικής προέλευσης και φημίζονται για τα οφέλη τους στην υγεία. Παραδείγματα των τροφών αυτών με υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες είναι τα προϊόντα κακάο, το ελαιόλαδο, το κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά, το τσάι και διάφοροι σπόροι. Κύριες είναι οι αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, με τις πιο γνωστές ομάδες να αποτελούν αντικείμενο μελέτης. Μερικές από αυτές είναι τα φαινολικά οξέα, οι κυανίνες, οι ανθοκυανίνες και προανθοκυανίνες, οι κατεχίνες και οι φαβονόλες. Σε αποτελέσματα ερευνών φαίνεται να βοηθούν στην αύξηση των ειδών *Lactobacillus* και

*Bifidobacterium* (Kelly S Swanson, 2020). Επίσης γνωστή έγινε η αύξηση των ειδών *Bacteroides* κατά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού (S González, 2014).

Τα φρούτα παρουσιάζουν με τη σειρά τους σημαντική δράση, μέσω της συνεισφορά τους σε πολυφαινόλες κατά των διάφορων παθήσεων του εντέρου, χάρη στην αντιβακτηριδιακή τους δράση. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο πληθυσμός των ειδών *Salmonella typhimurium* και *Staphylococcus aureus* (Shanthi G Parkar, 2008). Γενικότερα, στελέχη των *Bifidobacterium* είναι συνδεδεμένα με οφέλη για την υγεία όπως, η πρόληψη για τις καρκινικές παθήσεις και φλεγμονώδεις νόσους όπως αυτή του εντέρου (Kavita. R. Pandey, 2015). Σε μια διατροφή με τροφές πλούσιες σε πολυφαινόλες όπως τα προαναφερθέντα φρούτα, κρασί κακάο, τσάι και άλλα, αξιοσημείωτη είναι και η μείωση διάφορων ειδών *Clostridium* (S González, 2014).

#### 4.6 Παθήσεις εντερικού μικροβιώματος

Λαμβάνοντας υπ' όψιν πως το εντερικό μικροβίωμα δεν είναι κάτι απόλυτα σταθερό, επηρεάζεται από τη διατροφή, τον τρόπο ζωής καθώς και από τη χρήση αντιβιοτικών και προβιοτικών είτε για την καταπολέμηση, είτε την πρόληψη εντερικών ασθενειών. Μερικές από τις ασθένειες αυτές παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 5).

Οι παθήσεις που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα, καθώς και αποτελέσματα ερευνών κοινών παθήσεων για το εντερικό μικροβίωμα σε συνδυασμό με τη χρήση προβιοτικών. Αυτές αρχικά μπορούν να επέλθουν από αστάθειες εντός της μικροχλωρίδας του μικροβιώματος. Οι αστάθειες αυτές οφείλονται τόσο σε λειτουργικά, όσο και δομικά αίτια του εντέρου, το οποία επιμέρους προκύπτουν ακόμη και από τη χρήση αντιβιοτικών, τον τρόπο ζωής σήμερα σε συνδυασμό με τις τρέχουσες διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου καθώς και το πόσο σταθερές είναι, αλλά και οι βακτηριακές επιμολύνσεις.

Disease	Used probiotics	Study summary
Antibiotic-associated diarrhea (AAD)	<i>L. acidophilus</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	Clinical trials on adults (avg. age, 39) who were tested for 12 days in three different groups: bio yogurt ( <i>n</i> = 131), commercial yogurt ( <i>N</i> = 118), and no yogurt ( <i>N</i> = 120). The percentages of participants suffering AAD during this study are 6.9% (bio yogurt), 11.0% (commercial yogurt), and 14.2% (no yogurt), respectively.
	<i>L. acidophilus</i> <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> <i>S. thermophilus</i>	202 seniors (avg. age, 70) volunteered for clinical trials (105 yogurt group and 97 control group) during 8 days. This study showed that the percentage of participants suffering AAD was 12.4% in yogurt group and 23.7% in control group, respectively.
	<i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	188 children (avg. age, 4) participated in a 10-day clinical trial with or without ingestion of LGG in capsule form. Compared to 25 children in control group ( <i>N</i> = 95), only 7 children suffered from AAD in LGG group with higher stool consistency score and lower stool number per day.
Inflammatory bowel disease (IBD)	<i>L. acidophilus</i> La-5 <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	176 IBD patients (86 in probiotic yogurt group and 90 in placebo group with general yogurt) and 84 healthy people as a control group with probiotic yogurt volunteered for clinical trials during 8 weeks. The results showed that the numbers of <i>Bifidobacterium</i> (B) and <i>Lactobacillus</i> (L) increased in both probiotic yogurt group (B, 43.8%; L, 36.1%) and control group (B, 11.0%; L, 16.2%), comparing to placebo group (B, -4.3%; L, 3.3%).
	<i>B. longum</i> With fructooligosaccharide/inulin mixture for synbiotics	16 IBD patients (avg. age, 43) were tested for 4 weeks with two different groups: synbiotic group ( <i>n</i> = 8) and placebo group ( <i>n</i> = 8). mRNA levels of inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ and IL-1 $\alpha$ ) were significantly reduced and subsequent biopsies in the test group confirmed reduction of inflammation.
Crohn's disease (CD)	<i>L. rhamnosus</i> NCIMB 30174 <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173 <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 <i>E. faecium</i> NCIMB 30176	62 CD patients volunteered for 4 weeks as probiotic group ( <i>N</i> = 33) and placebo group ( <i>N</i> = 29). However, there was no significant statistical difference between the two groups and inflammation reduction was not observed.
Crohn's disease (CD) continued	VSL#3 ( <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>S. thermophilus</i> )	119 CD patients were tested for 1 year as VSL#3 group ( <i>N</i> = 59) and placebo group ( <i>N</i> = 60). VSL#3 group was divided into three subgroups: a screening phase (Day 0), a double-blind treatment phase (Day 1-90), and an open-label treatment phase (Day 91-365). While late VSL#3 group (open-label treatment phase, Day 91-365) showed 42.1% severe recurrence, early VSL#3 group (Day 1-365) showed only 20.5% severe recurrence. All CD patients receiving VSL#3 showed reduced mucosal inflammatory cytokine levels, comparing to the placebo group.
Colorectal cancer (CRC)	<i>L. paracasei</i> <i>Leu. mesenteroides</i> <i>L. plantarum</i>	54 CRC patients (avg. age, 64) were tested for three days before surgery in three groups: group A (synbiotics), B (prebiotics) and C (placebo with bowel preparation). Quantitative Real-Time PCR showed that <i>L. paracasei</i> was detected with the highest number in group A (53.8-fold), comparing to groups B (2.5-fold) and C. However, <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>P. pentosaceus</i> , and <i>L. plantarum</i> were not detected in group B and C, and was only detected with high number in group A.
	<i>P. pentosaceus</i> with prebiotic mixture (betaglucan, inulin, pectin, and resistant starch) for synbiotics	
	<i>B. longum</i> <i>L. acidophilus</i> <i>E. faecalis</i>	60 CRC patients were tested for 12 days in a probiotics group ( <i>N</i> = 30) and a placebo group ( <i>N</i> = 30). The incidence of diarrhea was significantly lower in the probiotics group (26.67%, 8/30) than in the placebo group (53.33%, 16/30).

Πίνακας 5. Αποτελέσματα προβιοτικών σχετικά με τις εντερικές ασθένειες ( Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

#### 4.6.1 Νόσος του Κρον (CD)

Η νόσος του Κρον ανήκει στις φλεγμονώδεις ασθένειες και μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε σημείο της έκτασης του εντερικού συστήματος. Συμπτώματα της νόσου αυτής συνήθως είναι η διάρροια, ο πυρετός, η απώλεια βάρους, η κόπωση και κοιλιακός πόνος. Τα ακριβή αίτια της νόσου δεν έχουν

διευκρινιστεί ακόμη αλλά στηρίζονται σε τόσο σε γενετικούς, όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και μικροβιακούς που συμβάλλουν στην εμφάνισή του. Ακόμη δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία ενάντια στη νόσο, συνήθως όμως χορηγούνται φάρμακα παρουσία στεροειδών για τον περιορισμό των συμπτωμάτων και τη μείωση της εντερικής φλεγμονής. Επίσης προτιμάται και η χρήση ανοσοκατασταλτικών για τον περιορισμό της φλεγμονής. Εδώ τα προβιοτικά αποτελούν συνήθως μια εναλλακτική λύση, με παρόμοια όμως προσέγγιση στο πρόβλημα.

#### 4.6.2 Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD)

Η IBD αποτελεί μια χρόνια πάθηση για το εντερικό σύστημα και σαν πιθανό αίτιο καταλογίζονται οι πιθανές ασάθειες λειτουργιών στο ανοσοποιητικό σύστημα, διατροφή, στρες και άλλοι παράγοντες. Η ασθένεια αυτή ουσιαστικά περικλείει τις υπόλοιπες εντερικές ασθένειες οι οποίες διαφοροποιούνται στην έκταση του συστήματος. Έρευνες αποδίδουν τη παθογένεια της νόσου στην ανάμιξη της εντερικής μικροχλωρίδας, ύστερα από σύγκριση της μεταξύ ασθενών και μη. Συμπερασματικά προέκυψε πως είναι σημαντική η σταθερότητα της εντερικής μικροχλωρίδας, όπου εδώ έρχεται και ο ρόλος των προβιοτικών καθώς εδώ και χρόνια αποτελούν δημοφιλή λύση για διάφορες παθήσεις σχετικές με το εντερικό μικροβίωμα. Λαμβάνονται για θεραπείες διατήρησης της μικροχλωρίδας σε επιθυμητά επίπεδα, αντιμετώπισης ασθενειών τύπου κολίτιδας, μείωση της εντερικής φλεγμονής η οποία επίσης σχετίζεται με τις εντερικές παθήσεις.

#### 4.6.3 Διάρροια συσχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά (AAD)

Η AAD είναι μια διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας η οποία είναι συνήθως αποτέλεσμα μετά από θεραπεία με χρήση αντιβιοτικών. Η διαταραχή αυτή μπορεί να επέλθει από επιμόλυνση βακτηρίων *Clostridioides* τα οποία προκαλούν επιμόλυνση στο παχύ έντερο μειώνοντας παρουσιάζοντας παράλληλα αντίσταση στα αντιβιοτικά. Η χρήση των προβιοτικών έχει αποδειχθεί σημαντική και για την πρόληψη της νόσου αλλά και για την αντιμετώπισή της σύμφωνα με έρευνες, σε παιδιά και ενήλικες (Bradley C. Johnston, 2016) όσον αφορά ασθένειες AAD που οφείλονται σε *Clostridioides*. Παρά όλα τα παραπάνω, δεν έχει αποδειχθεί ακόμα το ακριβές αίτιο πρόκλησης της διάρροιας συσχετιζόμενης με τα αντιβιοτικά,

συνδυαστικά με το πώς δρουν και οι μηχανισμοί με τη βακτηριακή αυτοί με τη βακτηριακή επιμόλυνση.

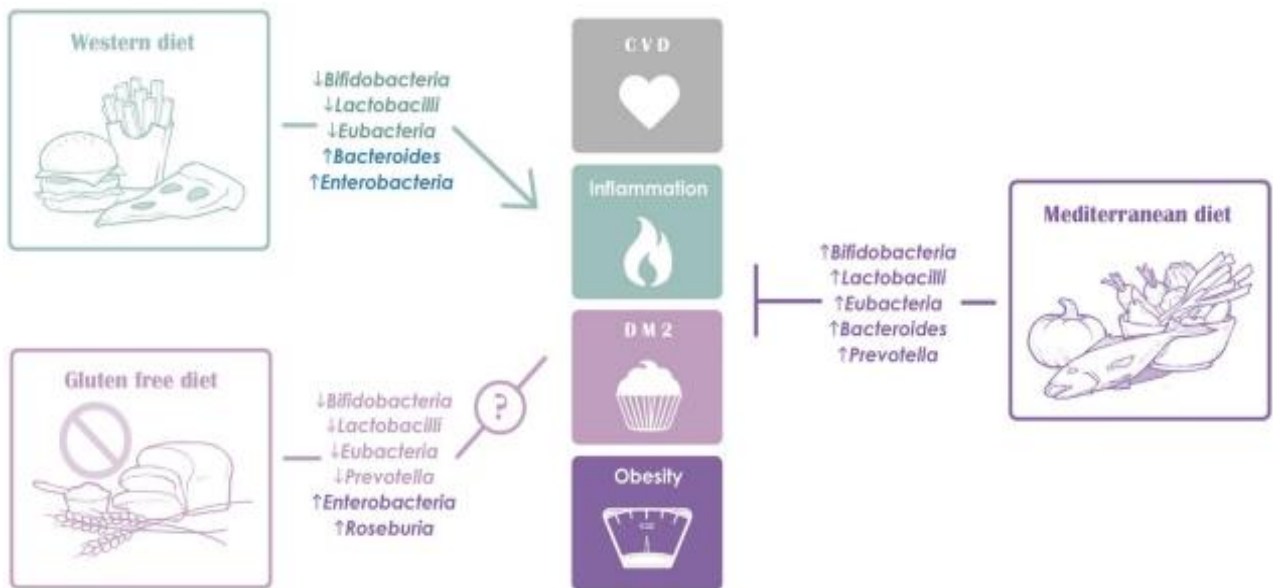
#### **4.6.4 Καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC)**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια ασθένεια που μπορεί να παρουσιαστεί σε οποιοδήποτε τμήμα, ακόμη και στον πρωκτό. Έρευνες δείχνουν πως παρουσιάζεται σε ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, της Αμερικής και την Αυστραλία. Παρουσιάζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες ενηλίκων με συμπτώματα όπως, η απώλεια βάρους και αιματηρά περιττώματα. Τα αίτια της νόσου μπορούν να είναι η κακή διατροφή και ο τρόπος ζωής, καθώς και γενετικά αίτια. Ακόμη, υπάρχουν χώρες στις οποίες παρουσιάζεται και σε άτομα αρκετά νεαρής ηλικίας. Μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου αυτής παρουσιάζουν επίσης και ασθενείς με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD). Σήμερα έρευνες μελετούν το ρόλο των προβιοτικών στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου με κλινικές δοκιμές σε ανθρώπου και ζώα που προσομοιώνουν τη δράση του. Η δράση αυτών μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της αλλοίωσης της μικροχλωρίδας του εντέρου και τους ανοσοποιητικούς μηχανισμούς σταθεροποίησης του σώματος. Ο βαθμός της αποτελεσματικότητας όμως των παραπάνω δεν είναι αρκετά υψηλός ακόμη, παρά τις έως και σήμερα επαληθευμένες δράσεις των προβιοτικών για την υγεία ενάντια στις ασθένειες. Παράδειγμα των ανωτέρω αποτελεί η βελτίωση του επιθηλιακού φραγμού και της δομής της βλεννογόνου σε ασθενείς της CRC οι οποίοι έλαβαν προβιοτικά.

## **5 Πρότυπα και επιλογή διατροφής**

Για τον άνθρωπο η επιλογή διατροφής είναι κάτι που αλλάζει και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Αυτοί μπορεί να είναι η γεωγραφική θέση, το έθνος, η κουλτούρα, συνήθειες, τάσεις, καθημερινότητα, ιδιαιτερότητες στην υγεία, παθήσεις, κληρονομικότητα και πάρα πολλά ακόμη. Με βάση τα παραπάνω προκύπτουν και ορισμένα μοτίβα. Μερικές και μάλιστα από τις πιο δημοφιλείς διατροφές είναι αυτές κατά τα δυτικά πρότυπα, η πολύ γνωστή επίσης μεσογειακή διατροφή, η *vegan*, *vegetarian*, χωρίς γλουτένη και η παμφάγος. Οι διατροφές αυτές είναι και από τις πιο γνωστές ειδικά για την ικανότητά τους να τροποποιούν και να προσαρμόζουν την εντερική μικροχλωρίδα έχοντας τον αντίστοιχο αντίκτυπο και στην υγεία. Για το λόγο

αυτό έγιναν και αντικείμενο μελέτης για τις επιστήμες. Η επιρροή τους απεικονίζεται στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 5).



Σχήμα 4. Επιρροή της διατροφής στην εντερική μικροχλωρίδα και τις διάφορες παθήσεις ( Ανάκτηση από <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1175-y> . Τελευταία επίσκεψη 2/5/2022)

Ένα από τα πιο δημοφιλή και πολυσυζητημένα πρότυπα είναι αυτό της διατροφής των δυτικών πολιτισμών. Συνηθίζεται να είναι μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη ζωικής προέλευσης και λιπαρά, αλλά χαμηλή σε υδατάνθρακα και διαιτητικές ίνες. Αυτή έχει συνδεθεί ύστερα από μελέτες με την παραγωγή νιτροζαμινών οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση καρκίνου (Park JE, 2015), όπως επίσης και με τη μείωση των πληθυσμών του *Bifidobacterium* και *Eubacterium* τα οποία έχουν αποδεδειγμένα θετικά οφέλη στην υγεία του εντερικού συστήματος (Wu GD C. J., 2011), (Reddy BS, 1975), (Drasar BS, 2007).

Οι vegetarian και vegan διατροφές βασίζονται κυρίως σε προϊόντα φυτικής προέλευσης η και αποκλειστικά από αυτά, αλλά και σε ζυμώμενα προϊόντα των πηγών αυτών. Ανά διαστήματα έχουν αποτελέσει αντικείμενο συγκριτικής μελέτης οι διατροφές αυτές. Για παράδειγμα, μελέτη σχετικά με την εντερική μικροχλωρίδα πραγματοποιήθηκε ανάμεσα στις παραπάνω διατροφές, έναντι μιας χωρίς τον οποιοδήποτε περιορισμό. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν πολύ χαμηλά

ποσοστά στα είδη των *Bifdobacterium* και *Bacteroides* για τις vegan και vegetarian (Wu GD C. C., 2014). Επιπρόσθετα δεδομένα όμως έδειξαν πως μια vegan είχε μέτρια διαφορά έναντι κάποιου παμφάγου όσον αφορά το μικροβίωμα (Zimmer J, 2012). Τα αποτελέσματα αυτά, που μάλιστα εστιάζουν στην εντερική μικροχλωρίδα μπορεί εν τέλει να διαφοροποιούνται για πολλούς όμως λόγους. Αυτοί μπορεί να είναι η μεθοδολογία και η προσέγγιση της μελέτης, οι ηλικιακές διαφορές μεταξύ των διάφορων ομάδων, η γενετική του ξενιστή και άλλα ακόμη.

Σε άλλες μελέτες με αντικείμενο τη διατροφή χωρίς γλουτένη, μεγάλη ήταν η μείωση των βακτηρίων που είναι επιθυμητά για τη διατήρηση της υγείας. Αυτά είναι τα γνωστά είδη *Bifdobacterium* και *Lactobacillus*. Από την άλλη πλευρά, μεγάλη ήταν η ανάπτυξη των ανεπιθύμητων ομάδων βακτηρίων καθώς υπήρχε παράλληλη μείωση της πρόσληψης σε πολυσακχαρίτες κατά την έναρξη της δίαιτας. Οι μικροοργανισμοί που παρατηρήθηκαν να αυξάνονται κυρίως ήταν στελέχη των *E. Coli* και *Enterobacteriaceae* (Sanz Y), τα οποία με τη σειρά τους θα μπορούσαν να οδηγήσουν και στην ανάπτυξη άλλων επιβλαβών για την υγεία στελεχών. Σε ένα μικρότερο χρονικό διάστημα από άποψη διάρκειας για τη διατροφή χωρίς γλουτένη σε άλλες μελέτες προέκυψαν πως αυξήθηκε ο πληθυσμός των *Victivallaceae* και *Clostridiaceae* ενώ από την άλλη πλευρά αξιοσημείωτη ήταν η μείωση των *Roseburia faecis* και *Ruminococcus bromii* (Bonder MJ, 2016).

Η Μεσογειακή διατροφή αποτελούσε πάντοτε μια από τις πιο δημοφιλείς διατροφικές συνήθειες. Χαρακτηρίζεται ως μια πολύ υγιείς αι ισορροπημένη διατροφή με βασικό της όπλο τα λιπαρά οξέα. Αυτό συμβαίνει γιατί τα συγκεκριμένα είναι πλούσια σε πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες και άλλα αντιοξειδωτικά, υδατάνθρακες με ιδιαίτερα χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, καθώς και μεγαλύτερη αναλογία σε πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης. Ειδικότερα περιλαμβάνει κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, ενώ το κόκκινο κρέας και τα γλυκά περιορίζονται κατά κύριο λόγο το κομμάτι της παράδοσης. Επιπλέον περιλαμβάνονται φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηροί καρποί, το κόκκινο κρασί, και το ελαιόλαδο με τις δημοφιλείς ιδιότητές του (Lopez-Legarrea P, 2014). Με βάση τη Μεσογειακή διατροφή, έγιναν επιπρόσθετες μελέτες σύγκρισης, σχετικά με τα οφέλη της, σε άτομα που ήταν παμφάγα, vegan και vegetarian. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη σύγκλιση προς τις vegan και vegetarian διατροφές και όσον αφορά τους

κοινούς παμφάγους, μόνο το 30% αυτών. Αναλυτικότερα για τις διατροφές που παρουσίαζαν μεγαλύτερα κοινά με τη Μεσογειακή, αποδόθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs) στα κόπρανα των δειγμάτων, καθώς αυξημένη ήταν και η παρουσία σε *Firmicutes* και βακτήρια *Prevotella*. Σε αντίθετη περίπτωση, εκτός της Μεσογειακής διατροφής, (Σχήμα 4) αποδίδονται υψηλά επίπεδα του οξειδίου της τριμεθυλαμίνης στα ούρα, το οποίο με τη σειρά του συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο σε καρδιαγγειακές παθήσεις (DeFilippis F, 2015). Σαν ένα γενικότερο συμπέρασμα, καθώς τα δεδομένα πολλών ακόμη μελετών κάνουν τη διατροφή αυτή ακόμη πιο δημοφιλή, αποδίδεται πως τα τρόφιμα που περιλαμβάνει κατορθώνουν να μειώσουν σημαντικά τα επίπεδα των *Clostridium*, τα προαναφερθέντα βακτήρια *Prevotella*, ενώ από την άλλη πλευρά, αύξηση παρατηρείται σε *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Σημαντικότερο όλων όμως είναι η δράση της διατροφής αυτής ενάντια στην παχυσαρκία, η μείωση των φλεγμονών και η δημιουργία ενός πολύτιμου λιπιδικού προφίλ (Koloverou E, 2016).

Diet	Food constituents	Total bacteria	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Enterobacteria</i>
Western	High animal fat/protein	↓	↓	↓		↓		↑	↑
Mediterranean	High fiber/antioxidants/UFA low red meat	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Gluten-free	No gluten	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↑

Πίνακας 6. Οι επιδράσεις βασικών διατροφών στα διάφορα βασικά είδη της εντερικής μικροχλωρίδας. ( Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

## 6 Σημασία της διατροφής για το μικροβίωμα

Με βάση τα τωρινά επιστημονικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τα σημερινά εργαλεία που μας δίνουν τη δυνατότητα να μελετήσουμε το μικροβίωμα, την ανθρώπινη υγεία και τη διατροφή, παρατηρείται μεταξύ όλων μια σχέση αμφίδρομη. Ο ρόλος της διατροφής είναι γνωστός, όπως πλέον γνωστό είναι και πως αυτή επηρεάζει το μικροβίωμα, προκαλώντας αλλαγές στην εντερική χλωρίδα. Από την άλλη πλευρά η επιστήμη είναι ικανή να ταυτοποιήσει και να ποσοτικοποιήσει τους



μικροοργανισμούς που φιλοξενούνται. Αυτοί με τη σειρά τους έχουν αντίκτυπο στην υγεία. Τα επιμέρους διατροφικά συστατικά, τείνουν να έχουν ξεχωριστές σχέσεις με τους διάφορους μικροοργανισμούς που φιλοξενούνται. Αναλυτικότερα, τα λιπαρά, οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες, εύπεπτοι και μη, οι πολυφαινόλες και τα προβιοτικά προκαλούν αλλαγές στο μικροβίωμα, ενώ δευτερεύουσες μεταβολές ύστερα παρατηρούνται στο μεταβολισμό και το ανοσοποιητικό σύστημα που τα φιλοξενεί. Στα διάφορα διατροφικά πρότυπα που αναφέρθηκαν, παρουσιάζονταν τάσεις μεταβολών για το μικροβίωμα και την υγεία. Για την ακρίβεια, μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οδηγεί σε αύξηση του πληθυσμού των αναερόβιων ειδών με μια σχετική αφθονία σε *Bacteroides* και *Bilophila*. Για τα ακόρεστα λιπαρά, τα τωρινά δεδομένα δείχνουν πως επηρεάζουν με σημαντικές μεταβολές τη σύνθεση την εντερικής χλωρίδας, ωστόσο με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ποντίκια, η διατροφή αυτή οδήγησε σε αυξήσεις μικροοργανισμών που σχετίζονται με το γαλακτικό οξύ όπως *Lactobacillus* και *Streptococcus*, τα *Bifdobacterium* και *Adlercreutzia* καθώς και των *Verrucomicrobia*. Η πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης δείχνουν να προκαλούν ορισμένα επιθυμητά αποτελέσματα, όπως η αύξηση της ποικιλίας των μικροοργανισμών. Ειδικότερα όμως αύξηση παρατηρείται και στους ανεκτούς για τη χολή μικροοργανισμούς. Τέτοιοι είναι οι *Bacteroides*, οι *Bilophila*, οι *Alistipes*, ενώ στη μείωση οδηγείται η *Roseburia*. Οι υδατάνθρακες, εύπεπτοι και μη, καταστέλλουν τα *Clostridia*, ευνοούν τα *Bifdobacterium*, ενώ επιπρόσθετα και μόνο για τους μη εύπεπτους υδατάνθρακες παρατηρείται αύξηση στα *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Ruminococcus* και *Eubacterium rectale*. Σε μια συμπληρωματική αλλά ακριβή αναφορά, οι πολυφαινόλες και τα προβιοτικά βοηθούν στη καταστολή και τη μείωση των παθογόνων ειδών σε *Clostridia* και την ενίσχυση των βακτηρίων του γαλακτικού οξέος και των *Bifdobacterium*.

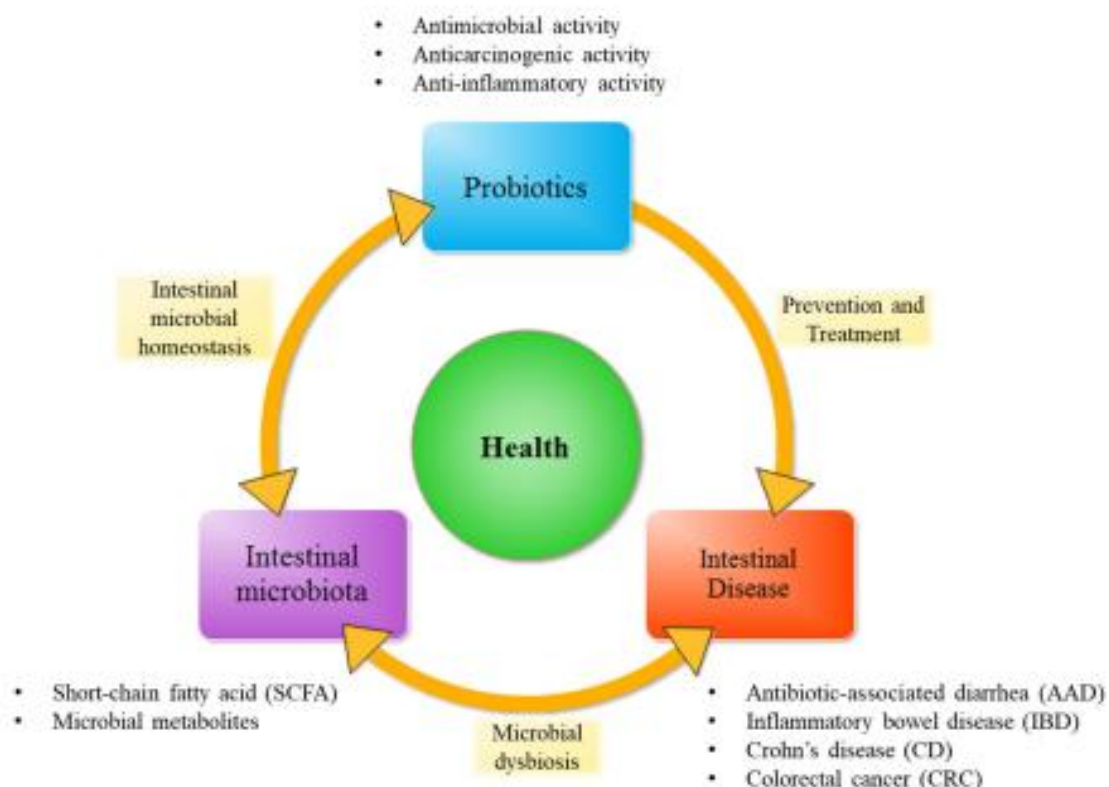
Με αφορμή τα γαλακτικά βακτήρια αξίζει να αναφερθεί πως οι διάφορες ομάδες των μικροοργανισμών που συμβιώνουν στην εντερική μικροχλωρίδα απεικονίζουν και μια κατάσταση για την υγεία του ανθρώπου. Τα βακτήρια αυτά συνδέονται με επιθυμητές καταστάσεις για την υγεία και γι' αυτό συνίσταται και η λήψη σχετικών τροφών και διατροφικού μοντέλου που τα ευνοεί (Robert Caesar, 2015). Ένα ακριβές παράδειγμα αποτελεί μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά η οποία θα

προκαλούσε τη μείωσή τους, όπως και των *A. Muciniphila*, βακτήρια επιθυμητά για μια πιο υγιή μεταβολική κατάσταση, αφού το περιβάλλον θα ήταν δυσμενές. Προχωρώντας ένα βήμα παρακάτω, γίνεται αντιληπτό, πως δε θα ήταν αδύνατο μέσω του μικροβιώματος και των σχετικών με αυτό λειτουργιών να γίνει είτε έλεγχος, είτε αντιμετώπιση μια ασθένειας. Στο σημείο αυτό έρχεται η διατροφή. Επίσης γνωστές είναι και οι σχετικές ασθένειες του διαβήτη και της παχυσαρκίας, όπου θα μπορεί να παρέμβει και η διατροφή για τη διαχείρισή τους παρά την πολυπλοκότητά τους. Όσον αφορά το μικροβίωμα, η πρόοδος που έχει σημειωθεί στη μελέτη της φύσης του μπορεί να δώσει λύση σε ασθένειες που ήταν δύσκολο να αντιμετωπιστούν με τις παραδοσιακές μεθόδους. Παραδείγματα τέτοιων ασθενειών εκτός από την παχυσαρκία, είναι και ο σύνδρομος του ευερέθιστου εντέρου, η κολίτιδα, όπως και η κολίτιδα που σχετίζεται με το *Clostridium difficile* για τις οποίες πραγματοποιείται μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (Konturek PC, 2015). Οι περιπτώσεις που το μικροβίωμα αποτελεί εργαλείο αντιμετώπισης ασθενειών δε σταματούν εδώ. Στις παθήσεις δερματολογικής φύσεως η εντερική μικροχλωρίδα του μικροβιώματος έρχεται ξανά να στηρίξει τη υγεία του ανθρώπου καθώς πολλά είναι τα οφέλη που έχουν παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις δερματίτιδας και ψωρίασης. Στην πλειοψηφία των μελετών του μικροβιώματος και ειδικότερα για την ανάλυση των βακτηρίων αυτού έγινε χειρόγραφη προσπάθεια απεικόνισής τους μέσω της αλληλουχίας του 16S ριβοσωματικού RNA (rRNA) με την αναπαράσταση αμπλικονίου. Δηλαδή μέρους του rRNA που αποτελεί μέρος ή κι το προϊόν ενίσχυσης η αναπαραγωγής των μεθόδων PCR και LCR για τον τεχνικό σχηματισμό του, ή και με φυσική διεργασία μ την τεχνική του διπλασιασμού. Όλα αυτά συμβαίνουν για να ταυτοποιηθούν τα βακτήρια που είναι στα βιολογικά δείγματα και η μέθοδος της αλληλουχίας του 16S ριβοσωματικού RNA (rRNA) αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο στον κλάδο της ιατρικής για την ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής καταλογίζονται το χαμηλό κόστος και η εύκολη προετοιμασία των δειγμάτων, ενώ στα μειονεκτήματα η αδυναμία ταυτοποίησης των λειτουργιών των βακτηρίων αυτών. Σήμερα οι ερευνητές έχουν την επιλογή της μεταγονιδιωματικής προσέγγιση για την απευθείας ανάλυση του βακτηριακού γονιδιώματος προκειμένου να διερευνηθούν και οι λειτουργίες του μικροβιώματος. Η μεταγονιδιωματική μέθοδος μπορεί να παρουσιάζει μεγαλύτερο κόστος και μεγαλύτερες απαιτήσεις ως προς το βιολογικό προφίλ, αλλά παρέχει

πληροφορίες τόσο για τη γονιδιακή σύνθεση, όσο και για τη μικροβιακή ταυτότητα. Με τον τρόπο αυτό, καθίσταται δυνατή η αποκωδικοποίηση των βακτηριακών δειγμάτων, ώστε να μελετηθεί ελεύθερα ο ρόλος τους για την υγεία του ανθρώπου. Σήμερα πραγματοποιούνται προσπάθειες τόσο για τη μείωση του κόστους, όσο και για την εύρεση ακόμα πιο αποτελεσματικών μεθόδων αλληλουχίας, με νέα πρωτόκολλα και προετοιμασία δειγμάτων. Στόχων όλων των ανωτέρω είναι η αποτελεσματικότερη και αναλυτικότερη μελέτη του μικροβιώματος και των λειτουργιών του. Επανερχόμενοι στην σχέση του μικροβιώματος με τη διατροφή και η μελέτη αυτών, το συμπέρασμα είναι πως προκύπτει ένα ενδιαφέρον μέλλον άξιο έρευνας αφού η διατροφή μπορεί να ασκήσει αλληλεπιδράσεις στο μικροβίωμα το οποίο με τη σειρά του να αποδώσει θεραπευτικά αποτελέσματα έναντι ασθενειών. Ήδη το μικροβίωμα είναι γνωστό πως επηρεάζει την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου (West NR, 2015). Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως ενδιαφέρον για τον τομέα της ιατρικής παρουσιάζει ξανά η διατροφή καθώς με εξατομικευμένα μοντέλα μπορεί να προβλέψει και να καθοδηγήσει τις μεταβολικές αποκρίσεις στα γεύματα (Siddharth J, 2013). Με τον τρόπο αυτό γίνεται δυνατή η φροντίδα των ασθενών και υπάρχουν προτεινόμενες λύσεις ανάλογα με τις διατροφικές απαιτήσεις. Με τα δεδομένα αυτά γίνεται κατανοητό πως η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία αφού αυτή επηρεάζει και διαμορφώνει το μικροβίωμα και αυτό με τη σειρά του την υγεία του ανθρώπου με την επίδραση του στο ανοσοποιητικό σύστημα και μεγάλη ποικιλία ασθενειών.

## **7 Προβιοτικά και διατροφή**

Στη σημερινή εποχή τα προβιοτικά αποτελούν μια ολοένα και αυξανόμενη αγορά, όχι μόνο των συμπληρωμάτων αλλά και των τροφίμων. Χαρακτηρίζονται σαν ζωντανοί οργανισμοί που φιλοξενούνται στο σώμα με σκοπό την καλή λειτουργία του εντέρου, την ομοίωση του και την υγεία του σώματος. Αυτό γίνεται εφικτό ε την καταστροφή των επιβλαβών βακτηρίων μειώνοντας το όξινο περιβάλλον τόσο ώστε να μη μπορούν να επιβιώσουν. Από την άλλη πλευρά, τα βακτήρια που δρουν ευεργετικά για την υγεία πολλαπλασιάζονται. Η αλλαγή αυτή βοηθά στο να επέλθει μια ισορροπία στην εντερική μικροχλωρίδα. Συμπερασματικά προκύπτει ότι, υπάρχει μια αλληλεπίδραση μεταξύ των προβιοτικών, του μικροβιώματος αλλά και των παθήσεων του εντέρου οι οποίες απεικονίζονται παρακάτω (Σχήμα 4).



Σχήμα 5. Ρόλος των προβιοτικών στην υγεία και το εντερικό σύστημα ( Ανάκτηση από <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

Στο παραπάνω σχήμα παρουσιάζονται εντερικές παθήσεις όπως, διάρροια συσχετιζόμενη με τα αντιβιοτικά (AAD), φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), νόσος του Κόρν (CD), καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC). Συνολικά αποδίδεται και η σχέση τους με το εντερικό μικροβίωμα και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ως πηγή προβιοτικών εκτός από διάφορα συμπληρώματα και σκευάσματα μπορούν να θεωρηθούν και διάφορα προϊόντα με θεμιτό μικροβιακό φορτίο όπως τα ζυμώμενα τρόφιμα. Τέτοια παραδείγματα είναι διάφορα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως η γιαούρτη και άλλα. Σαν αποτέλεσμα έχουν την ενίσχυση του ανοσοποιητικού και της εντερικής υγείας, αφού από αυτά λαμβάνονται επιθυμητοί μικροοργανισμοί, βοηθώντας έτσι στην πρόληψη ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα η γιαούρτη συνδράμει στην πρόληψη της φλεγμονώδους νόσος του εντέρου (IBD) (Shen J, 2014) . Ενώ μια άλλη πολύ δημοφιλής δράση τους είναι η αξιοποίηση και διαμόρφωση της ήδη

υπάρχουσας εντερικής χλωρίδας όπως στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 4). Για τα ζυμώμενα προϊόντα γάλακτος και γιαούρτης, τα οποία χαρακτηρίζονται και για το λόγο αυτό ως προβιοτικά έχουν παρατηρηθεί επίσης αξιόλογες αυξήσεις στα διάφορα είδη των *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* (Zhong Y, 2006). Αυτά με τη σειρά τους έχουν επιπλέον οφέλη για το εντερικό σύστημα. Μερικά από αυτά είναι η μείωση περιπτώσεων διάρροιας (McFarland, 2007), μείωση των περιπτώσεων σε άτομα με δυσανεξία στη λακτόζη (Zhong Y, 2006), εμπόδιση προσκόλλησης παθογόνων στη βλεννογόνο του εντέρου (M C Collado, 2007). Προϊόντα εμπλουτισμένα σε προβιοτικά και συγκεκριμένα γιαούρτης, φαίνεται να συνδράμουν στη μείωση του πληθυσμού του *Helicobacter pylori* και της δημοφιλούς *E. Coli* (Zhong Y, 2006), (Shen J, 2014).

	Bacterial abundance	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Streptococcus</i>	Total aerobes/ anaerobes	Total coliforms	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Escherichia coli</i>
Probiotics	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓

Πίνακας 4. Επίδραση προβιοτικών σε βασικές κατηγορίες μικροβίων για την εντερική υγεία και το ανοσοποιητικό. ( Ανάκτηση από <https://www.imb.or.kr/journal/view.html?uid=5262&vmd=Full>. Τελευταία επίσκεψη 6/4/2022)

## 8 Παχυσαρκία

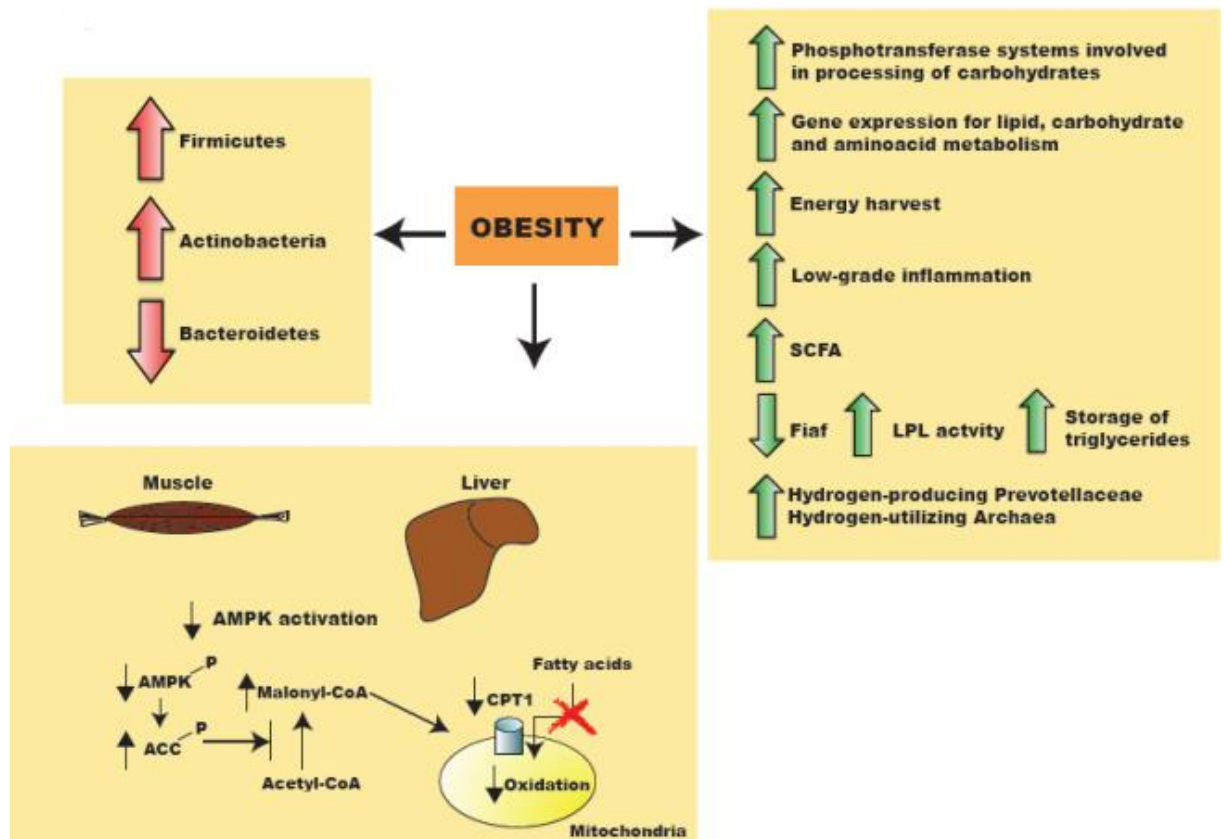
Η παχυσαρκία τη σημερινή εποχή αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Η επιστήμη βέβαια δείχνει πως μέσα σε όλους αυτούς τους κινδύνους που τη συνοδεύουν το μικροβίωμα αναδύεται σαν πρωτοφανές εργαλείο στο έντερο του ανθρώπου τόσο για το μεταβολισμό όσο και για τη φλεγμονή του στον ξενιστή. Το πρόβλημα της παχυσαρκίας βρίσκεται σε μεγάλη ανοδική πορεία καθώς δεδομένα δείχνουν πως πολυάριθμοι θάνατοι τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά οφείλονται στον υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI) (Collaborators GBDO, 2017). Επιπλέον, τα συγκεντρωθέντα δεδομένα δείχνουν πως έως το 2025 εκτιμάται η παχυσαρκία να ξεπερνά το 18% στους άνδρες και το 21% στις γυναίκες ((NCD-RisC), 2016), Ενώ, όπως και οι υπολογισμοί δείχνουν, το τουλάχιστον το 20% αυτού του ενήλικου πληθυσμού θα είναι και αυτοί παχύσαρκοι έως το 2030 (T Kelly, 2008). Η νόσος της παχυσαρκίας είναι πολύ σημαντική. Οι περιπτώσεις αυτής παγκοσμίως,

σύμφωνα με δεδομένα έχουν διπλασιαστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ο λόγος διότι είναι άμεσα συνδεδεμένη και με άλλες, αλλά και ασθένειες. Συνήθως σχετίζεται είτε με μεταβολικές, είτε με συστηματικές διαταραχές. Τέτοιες είναι η υπέρταση, η λιπώδης ηπατική νόσος, ο διαβήτης τύπου 2, η αθηροσκλήρωση και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλές φορές συνοδεύει εμφράγματα του μυοκαρδίου, καρκίνο και ξανά τον διαβήτη τύπου 2. Αυτά με τη σειρά τους επιφέρουν και άλλα οικονομικά και κοινωνικά γεγονότα για το άτομο (Haslam, 2005). Είναι αντιληπτό λοιπόν πως οι παράγοντες που την επηρεάζουν και τη συνθέτουν είναι πολλοί. Οι παράγοντες κινδύνου είναι συνήθως γενετικοί, κοινωνικοοικονομικοί, περιβαλλοντικές συμπεριφορές και άλλοι (Mark A Sarzynski, 2017). Γενικός κανόνας που ισχύει για αυτή είναι πως διατροφικά, το ενεργειακό ισοζύγιο είναι θετικό από της θερμίδες που προσλαμβάνονται, σε συνδυασμό με τη μειωμένη ενεργειακή παραγωγή με την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας.

Την τελευταία δεκαετία ο ρόλος που αποδίδεται στα εντερικά βακτήρια σχετικά με την παχυσαρκία σύμφωνα με της έρευνες είναι πολύ σημαντικός. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε ύστερα από πειράματα σε ποντίκια τα οποία δεν είχαν μικρόβια και παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερο σωματικό λίπος (Fredrik Bäckhed, 2004). Σαν συνέχεια αυτού, παρατηρήθηκαν και εντερικές συνθέσεις βακτηρίων τα οποία θα μπορούσαν να διαχωριστούν σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob), σε άγριου τύπου (+/+) και αδύνατα (ob/+), και όλα αυτά υπό μια δίαιτα υψηλή σε πρόσληψη πολυσακχαριτών., συνοψίζοντας την μειωμένη παρουσία των *Firmicutes* και την αυξημένη επικράτηση των *Bacteroides* στην παχυσαρκία. Ακόμη πιο συγκεκριμένες έρευνες (Peter J. Turnbaugh R. E., 2006), έγιναν για να γίνει πιο κατανοητή η επίδραση των εντερικών βακτηρίων μέσα από τη γενετική τροποποίηση. Στο πείραμα αυτό μεταμοσχεύθηκαν, σε ποντίκια χωρίς μικρόβια, εντερικό μικροβίωμα από αδύνατο και παχύσαρκο ποντίκι αντίστοιχα. Στα αποτελέσματα που προέκυψαν, διαπιστώθηκε πως υπήρχε αύξηση βάρους στα ποντίκια τα οποία είχε μεταμοσχευθεί μικροχλωρίδα από παχύσαρκα, παρά από τα αδύνατα (Peter J Turnbaugh, 2006).

Το σημείο αυτό αποτέλεσε σημείο εκκίνησης για εκ νέου μελέτη της σχέσης του μικροβιώματος με την παχυσαρκία και πολλές ακόμη επιστημονικές μελέτες. Τα ποντίκια άγριου τύπου απέδειξαν πως μπορούν πιο εύκολα να ρυθμίσουν το μικροβίωμα τους στην αντιμετώπισή της οξειδωσης των λιπιδίων και τη συσσώρευση

του, γεγονός το οποίο με τη σειρά του δείχνει πως τα διαιτητικά λίπη από μόνα τους δε μπορούν να οδηγήσουν στην παχυσαρκία. Περαιτέρω ανάλυση των διαφόρων τύπων μικροβιωμάτων για τα ποντίκια αυτά έδειξε, ότι αυτά με ατελείς υποδοχείς TLR5 (Toll-like receptors) και με μικροβίωμα άγριου τύπου εκ γενετής, έχουν παρόμοια αφθονία σε *Firmicutes* και *Bacteroides*, δεδομένο που θα αναλυθεί και στη συνέχεια, ενώ οι αναλογίες στις συστάσεις των επιμέρους ειδών ήταν διαφορετικές, αυξημένους ή μειωμένους τους διαφορετικούς φυλλότυπους αντίστοιχα. Με τη μεταμόσχευση μικροβιώματος από αυτά με ατελή TLR5 προς αυτά με άγριου τύπου, οδήγησε στο αποτέλεσμα τα δεύτερα να αυξήσουν το βάρος τους. Το ίδιο συνέβη και σε σύγκριση ποντικίων με ατελή των υποδοχέα TLR2 αυτή τη φορά, συγκριτικά με ποντίκια που κατείχαν εκ γενετής άγριου τύπου μικροβίωμα. Στην περίπτωση αυτή, τα ποντίκια άγριου τύπου εμφάνισαν τις ιδιότητες των TLR2, δηλαδή της αύξησης βάρους, αντίστασης στην ινσουλίνη, και παρεμφερή σηματοδότηση αυτής. Στο σημείο αυτό γίνεται φανερό πως τα αποτελέσματα TLR5 και TLR2 είναι κοινά, με εξαίρεση πως τα ποντίκια ατελή σε TLR2 δεν παρουσίασαν υπερφαγία. Επιπλέον, σχετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια με υγιές μικροβίωμα, στα οποία μεταμοσχεύθηκε ο *Bacteroides thetaiotaomicron*, μέλος του υγιούς ανθρώπινου μικροβιώματος με σακχαρολυτικές ιδιότητες, σε συνδυασμό με το πιο κυρίαρχο μεθανογενή μικροοργανισμό που εμφανίζεται στο παχύ έντερο, το *Methanobrevibacter smithii*, οδήγησαν στην αύξηση της αποθήκευσης λίπους, μέσω της ζύμωσης των πολυσακχαριτών και της λιπογένεσης (Steven R. Gill, 2006). Στο σημείο αυτό είναι εύλογη και η αναφορά των ενζύμων που συνοδεύουν τη αύξηση της φλεγμονής και την συγκομιδή και αποθήκευση ενέργειας σε ένα παχύσαρκο μικροβίωμα όπως απεικονίζεται και στο σχήμα που ακολουθεί με τις ανάλογες δραστηριότητες και τη σύνθεση (Σχήμα 6). Τα ένζυμα αυτά είναι η ακετυλο-CoA-καρβοξυλάση (ACC), τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA's), οι λιποπρωτεϊνικές λιπάσες (LPL), η παλμιτοϋλοτρανσφεράση καρνιτίνης I (CPT1).



Σχήμα 6. Μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος και τις ενζυμικές δράσεις κατά την παχυσαρκία. ( Ανάκτηση από <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829/htm> . Τελευταία επίσκεψη 30/5/2022)

Σε συνέχεια όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, παρατηρήθηκε πως τα παχύσαρκα άτομα ίσως είναι ικανά να αντλήσουν περισσότερη ενέργεια από τα διατροφικά θρεπτικά συστατικά μέσω της μεταφοράς υδρογόνου, αφού είναι σχετική και η αύξηση στους σχετικούς μικροοργανισμούς. Η αύξηση αυτή παρατηρείται και στον *Prevotellaceae* που συμβάλλει στην παραγωγή υδρογόνου, και στα μεθανογενή Archaea που το αξιοποιούν, ενώ και τα δύο εξ' αυτών σχετίζονται με την παχυσαρκία.

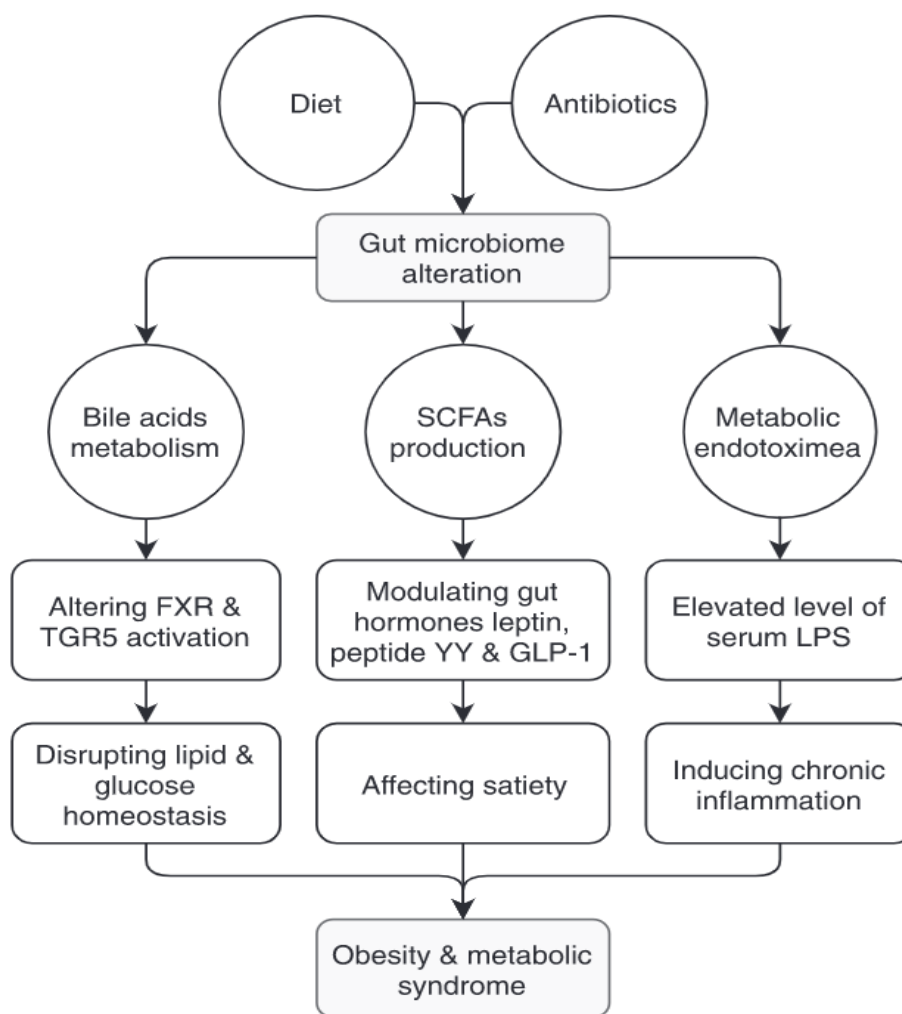
Το μικροβίωμα έχει αποκαλεστεί μέχρι και ξεχασμένο όργανο. Τον τελευταίο μισό αιώνα αποδίδονται τεκμηριωμένα αποτελέσματα για τα αναρίθμητα μικροβιακά κύτταρα και το τεράστιο μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ η αμοιβαιότητα έχει επιβεβαιωθεί τα τελευταία δέκα χρόνια (Ruth E Ley, 2005). Σήμερα, η βιβλιογραφία όπως και τα λοιπά επιστημονικά δεδομένα είναι αναρίθμητα και δε μπορούν να αποδοθούν εντός μερικών σελίδων. Η σχέση του μικροβιώματος με την παχυσαρκία είναι πολύπλοκη αφού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, αλλά όχι ανεξήγητη. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο ανάλυσης, είναι προτιμότερο να διαχωριστεί η προσέγγιση



του θέματος σε δύο ευρύτερες ενότητες. Αρχικά η εντερική μικροχλωρίδα, οι παράγοντες που τη μεταβάλλουν, οι δείκτες συσχέτισης του εντέρου με την παχυσαρκία. Ύστερα αξίζει να αναλυθεί περαιτέρω ο ρόλος των μικροβίων στις διάφορες μεταβολικές διαδικασίες όπως των οξέων της χολής, τους δύσπεπτους πολυσακχαρίτες, τη μεταβολική ενδοτοξαιμία η οποία αφορά τη χολινεργική ρύθμιση της φλεγμονής. Στο σχήμα που ακολουθεί ( Σχήμα 7), απεικονίζεται η σχέση των ανωτέρω παραμέτρων σε ένα αλλοιωμένο μικροβίωμα και πως σε αυτό επηρεάζονται οι μεταβολικές διαδικασίες που οδηγούν στην παχυσαρκία. Σε αυτό επίσης αναφέρονται και οι διάφοροι μικροβιωματικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν το μεταβολισμό. Σε αυτά που αναφέρονται είναι το πεπτίδιο που μοιάζει με γλυκογόνο (GLP-1), ο υποδοχέας φαρσενοειδούς X (FXR), οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA's) και ο υποδοχέας χολικού οξέος συζευγμένος με G-πρωτεΐνη 1 (TGR5).

Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί πως στην παχυσαρκία, σημαντικό ρόλο παίζει και το ίδιο το μικροβίωμα από μόνο του, αλλά και η υγεία αυτού. Δεν είναι κάτι εύκολο να αναλυθεί και από αυτό να προκύψει πόρισμα. Υπάρχουν κοινότητες μικροβίων που συνεργάζονται και άλλες που αλληλοεπιδρούν επιθετικά μεταξύ τους μέσα από πολυσύνθετες σχέσεις. Οι λόγοι για τους οποίους αυτά συμβαίνουν είναι πολλοί. Ορισμένες κατηγορίες μικροοργανισμών μπορεί συνδυαστικά και μη , να οδηγήσουν σε παθογένεια και άλλες όχι. Μεγάλο ρόλο παίζει το περιβάλλον συμβίωσής τους, τα μέσα καλλιέργειας και ανάπτυξης, το στρες και πολλά ακόμη που μέχρι τώρα και για την επιστήμη ίσως είναι ανεξήγητα. Αντίθετα, επαληθευμένα δεδομένα δείχνουν πως το μικροβίωμα είναι ένα ισχυρό όργανο, γρήγορα και αποτελεσματικά ευπροσάρμοστο με σύνθετες λειτουργίες. Τα προσόντα αυτά μπορούν να γίνουν αντιληπτά ακόμη και από μια αλλαγή διατροφής όπως και πραγματοποιήθηκε σε πείραμα με ποντίκια, αποδίδοντας αποτελέσματα εντός μίας ημέρας. Συγκεκριμένα με τη μετάβαση από μια διατροφή, χαμηλή σε λιπαρά και υψηλή σε πολυσακχαρίτες φυτικής προέλευσης, σε μια διατροφή δυτικών προτύπων με υψηλά λιπαρά (Peter J. Turnbaugh M. H., 2009). Συνεπώς τα κατάλληλα εντερικά μικρόβια μπορούν να διασφαλίσουν ένα ισορροπημένο μικροβίωμα και μια καλή υγεία για τον άνθρωπο. Από την άλλη πλευρά, όταν το περιβάλλον είναι κακό για τα μικρόβια αυτά τότε θα επέλθει η αστάθεια η οποία με τη σειρά της θα επιφέρει ασθένειες οι οποίες και αναφέρονται. Μερικές από αυτές που αναλύθηκαν και

επιμέρους, είναι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η παχυσαρκία, παθήσεις του ανοσοποιητικού και η μόλυνση από *Clostridium*. Το ασύμφορο περιβάλλον του μικροβιώματος, ευθυνόμενο για την παχυσαρκία και όπου οι επιθυμητοί μικροοργανισμοί δε θα μπορούν να επιβιώσουν, μελέτες δείχνουν πως εξαρτάται από την αναλογία σε *Firmicutes* και *Bacteroides* (F/B ratio).



Σχήμα 7. Σχέση παραμέτρων στο αλλοιωμένο μικροβίωμα και επίδραση στις μεταβολικές διαδικασίες. ( Ανάκτηση από <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664618304376> . Τελευταία επίσκεψη 18/5/2022)

Αυτός ο δείκτης αναλογίας παρουσιάζεται σαν πρώτο στοιχείο μελέτης σε πληθώρα βιβλιογραφιών αφού και οι μεγαλύτερες τιμές αυτού υποδηλώνουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην παχυσαρκία για τον ξενιστή. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί πως υπάρχει συγκεκριμένο μικροβιακό προφίλ για κάθε άτομο. Για παράδειγμα οι άνθρωποι με μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας έχουν συνήθως μειωμένα ποσοστά σε *Bacteroides* από τα άτομα με μικρότερο BMI και ανορεξικούς, ενώ και οι

*Firmicutes* δεν ήταν δε διαφορετική αφθονία, από την άλλη πλευρά άτομα που έχουν υποστεί δίαιτα ή άλλες γαστρικές επεμβάσεις όπως το γαστρικό bypass (V. Tremaroli, 2015), (R.E. Ley, 2006) τα αντίστροφα ποσοστά. Σε μια άλλη επιστημονική προσπάθεια επίλυσης του γρίφου του μικροβιώματος, πραγματοποιήθηκε μελέτη του μικροβιώματος διδύμων. Τα αποτελέσματα αυτής έδειξαν πως για τον παχύσαρκο υπήρχε χαμηλότερη αναλογία σε *Bacteroides* και υψηλότερα *Actinobacteria* συγκριτικά με τους αδύνατους, ενώ η διαφορά ξανά για τα *Firmicutes* δεν ήταν σημαντική. Σαν συμπέρασμα των ανωτέρω, ο δείκτης αναλογίας σε *Firmicutes* και *Bacteroides* (F/B ratio) είναι μια ενδεικτική τιμή ευαισθησίας στην παχυσαρκία. Όμως τα νέα δεδομένα που συνεχώς προκύπτουν, τόσο για το δείκτη ευαισθησίας, όσο και το πως λειτουργεί και διαμορφώνεται το μικροβίωμα, δε μπορούν να δώσουν μια επιστημονικά επιβεβαιωμένη απάντηση για το δείκτη αυτό και τις τάσεις του. Το μόνο δεδομένο πλέον είναι πως η παχυσαρκία είναι μια πιο σύνθετη κατάσταση κι όχι μια φάση ανισορροπίας μεταξύ *Firmicutes* και *Bacteroides*.

Τα αντιβιοτικά όπως έχουν αναφερθεί μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιώματος. Με τον τρόπο αυτό θεωρήθηκε πως μέσω της μικροβιωματικής προσέγγισης θα μπορέσει να αντιμετωπιστεί η παχυσαρκία. Στην περίπτωση αυτή, σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια, χορηγήθηκαν τα εξής. Η νορφλοξασίνη (nor-floxacin) η οποία αποτελεί αντιβιοτικό κατά των βακτηρίων του ουροποιητικού συστήματος, για γυναικολογικές και εντερικές παθήσεις, σε συνδυασμό με την αμπικιλίνη (ampicillin) η οποία με τη σειρά της είναι μια αντίστοιχα αντιβιοτική ουσία που χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση επιμολύνσεων από βακτήρια στο ουροποιητικό σύστημα, στο στομάχι, στο έντερο, κατά της μηνιγγίτιδας και άλλων (M. Membrez, 2008). Αυτά είχαν σαν αποτέλεσμα να βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος στα παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob), πράγμα το οποίο υποδηλώνει πως τα αντιβιοτικά μπορούν να επιφέρουν αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ύστερα όμως διαπιστώθηκε πως τα δεδομένα όπως δεν ισχύουν εάν η έκθεση σε αντιβιοτικά γίνεται από μικρή ηλικία καθώς μπορεί να επιφέρει αλλοιώσεις στο μικροβίωμα (I. Cho, 2012). Το ίδιο φαίνεται να συνέβη και σε ανθρώπους που εκτέθηκαν σε αντιβιοτικές θεραπείες από μικρή ηλικία καθώς και σε εκείνους παρατηρήθηκε αλλοίωση του μικροβιώματος, αυξάνοντας ξανά τις τάσεις

εμφάνιση παχυσαρκίας η και επιδείνωσής της (F. Thuny, 2010). Ειδικότερα για την εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία για τους ανθρώπους σχετίζεται η έκθεση σε αντιβιοτικά από τη βρεφική κιόλας ηλικία. Η συσχέτιση αυτή προέκυψε από την πραγματοποίηση έρευνας σε παιδιά της Φινλανδίας με τη μέθοδο της μεταγονιδιωματικής (K. Korpela, 2016).

Στη δεύτερη αναφορική ενότητα συμπεριλαμβάνονται μηχανισμοί που επηρεάζουν το μεταβολισμό σε σχέση με την παχυσαρκία. Ένας πολύ σημαντικός εξ' αυτών είναι και ο μεταβολισμός των δύσπεπτων πολυσακχαριτών από το πεπτικό σύστημα. Εντός της αναερόβιας περιφέρειας του εντέρου τα βακτήρια χρησιμοποιούν τους δύσπεπτους πολυσακχαρίτες (ίνες) ως υπόστρωμα ανάπτυξης, και με τη διαδικασία της ζύμωσης αποδίδουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) (H.J. Flint, 2008), όπου μεταξύ αυτών το ακετικό, το προπιονικό και το βουτυρικό αποτελούν τα κύρια προϊόντα. Εκτιμάται ότι αυτά τα λιπαρά οξέα προσφέρουν στον άνθρωπο 80-200 kcal και τελικά απορροφώνται πλήρως από άλλα όργανα. Αναφορικά με το βουτυρικό, όπως και τα βουτυρικά βακτήρια, μείωση τους παρατηρείται στα κόπρανα, εάν μειωθεί και η πρόσληψη διαιτητικών υδατανθράκων σε παχύσαρκα άτομα, όπως οι ολιγοσακχαρίτες φυτικής προέλευσης, οι δομικοί πολυσακχαρίτες και το άμυλο (S.H. Duncan, 2007). Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν στα δείγματα κοπράνων και για παχύσαρκα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε ίνες. Όπως φαίνεται, μια δίαιτα χαμηλή σε ίνες μπορεί να ενισχύσει τα παθογόνα και εκείνα να μπορούν να τρέφονται με τη βλέννα του παχέος εντέρου (M.S. Desai, 2016). Ο ρόλος των SCFAs είναι να συνδράμουν στη μείωση του pH του παχέος εντέρου με τη διαδικασία της μικροβιακής ζύμωσης και τη διαμόρφωση της κατάλληλης μικροχλωρίδας ώστε να γίνει δυνατή η παραγωγή βουτυρικού. Παράλληλα αποστέλλουν σήμα για τον κορεσμό του ξενιστή με την ρύθμιση των πεπτιδίων YY (PYY)79 και το πεπτιδίδιο τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα, ενεργοποιούν 2 G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς και προάγουν την κατάντη έκκριση της λεπτίνης από τα λιποκύτταρα (Σχήμα 5.). Έτσι φαίνεται πως μια διατροφή πλούσια σε ίνες μπορεί να αποφέρει θετικά αποτελέσματα στη διαχείριση της παχυσαρκίας και μέσω των μηχανισμών των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας.

Ένας επιπλέον σημαντικός μηχανισμός, είναι ο μεταβολισμός του χολικού οξέος. Το λίπος που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής, απορροφάται στο λεπτό

έντερο με την κύρια μεσολάβηση του χολικού οξέος. Εδώ συντίθεται η αρχική μορφή του από τη χοληστερόλη στο ήπαρ, και τη σύζευξη αυτής με την ταυρίνη ή τη γλυκίνη. Στη συνέχεια μεταβαίνουν σε μια δεύτερη δομή μέσω της δυδροξυλίωσης και της βακτηριακής αποσύζευξης (J.M. Ridlon, 2006). Είναι επίσης γνωστό πως τα χολικά οξέα έκτος από την πεπτική λειτουργία, είναι υπεύθυνα και για την αναστολή διάφορων βακτηρίων του εντέρου, μεταξύ άλλων και *Bifidobacterium* και γαλακτοβάκιλλων με προβιοτική δράση (P. Kurdi, 2006) προκαλώντας διαταραχές στη μεμβράνη του εντέρου. Επιπλέον, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1 τα χολικά οξέα κατέχουν ισχυρό ρόλο στην ομοίωση των λιπιδίων και της γλυκόζης του ξενιστή. αφού αποτελούν συνδετικό κρίκο για τον πυρηνικό υποδοχέα φαρνενοειδούς X (FXR) και του υποδοχέα χολικού οξέος συζευγμένου με G-πρωτεΐνη 1 (TGR5). Σε πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, με μικροβίωμα άγριου τύπου που αυξάνει την παχυσαρκία και δίαιτα υψηλή σε λιπαρά έγινε μεταμόσχευση μικροχλωρίδας FXR-null. Διαπιστώθηκε πως στα ποντίκια που δεν είχε γίνει μεταφορά μικροβιώματος η αύξηση βάρους, ήταν μικρότερη. Τα αποτελέσματα αυτά βοήθησαν στο να γίνει κατανοητό πως η FXR σηματοδότηση επηρεάζει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, συνεπώς και την παχυσαρκία. Όσο για το TGR-5 σε αντίστοιχες έρευνες αναφέρεται πως συνδέεται με την απελευθέρωση πεπτιδίου στο έντερο που μοιάζει με γλυκαγόνο, ασκώντας επίδραση στην ομοίωση της γλυκόζης, που αυτό με τη σειρά του μπορεί να επιφέρει αποτελέσματα κατά της παχυσαρκίας, ειδικά μετά από βariatρικές επεμβάσεις (A.K. McGavigan, 2017).

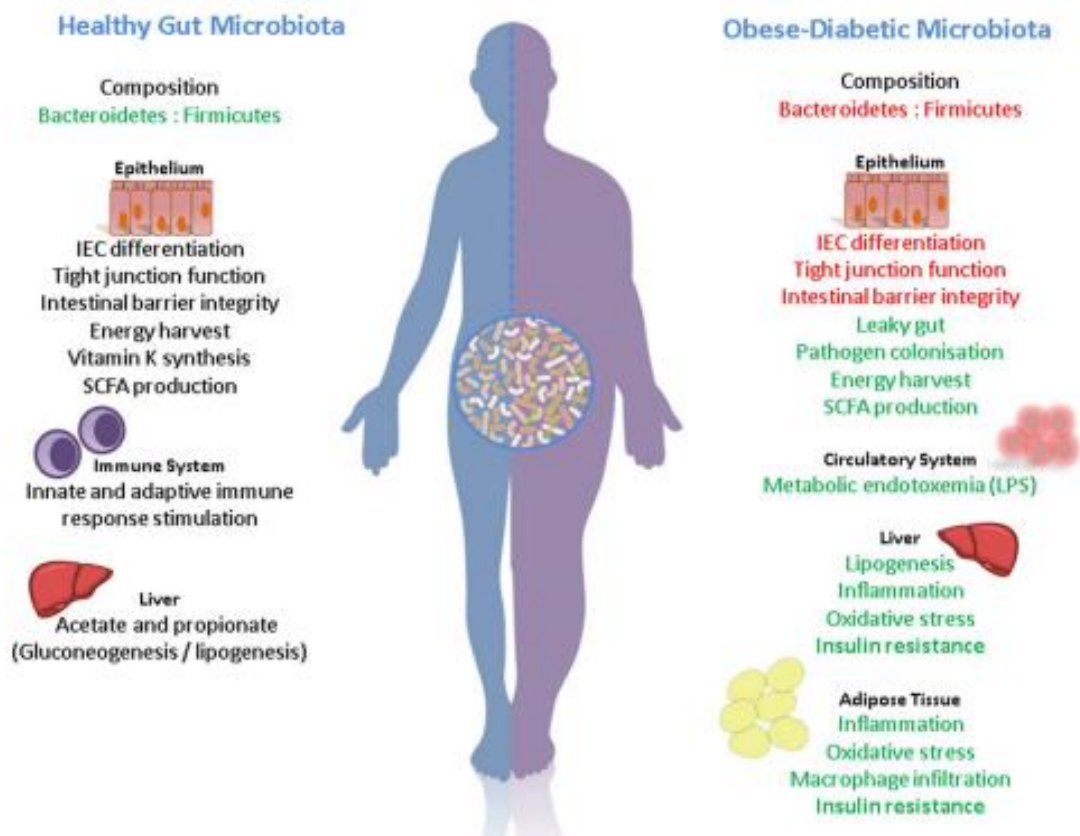
Τέλος, η μεταβολική ενδοτοξαιμία (Σχήμα 6) φέρεται να σχετίζεται κατά τους (P.D. Cani, 2007) με την παχυσαρκία. Αυτό προέκυψε γιατί η παχυσαρκία με τη σειρά της έχει χαρακτηριστεί σαν χρόνια φλεγμονώδης νόσος η οποία οφείλεται και στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Jason M Ridlon, 2006). Επιπρόσθετα, διατροφές υψηλές σε λιπαρά για τη μελέτη της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας, έδειξαν πως προκαλείται αύξηση του πλάσματος των λιποπολυσακχαριτών (LPS) και αυτά με τη σειρά τους αύξησαν την αφθονία των βακτηρίων που τα περιέχουν πυροδοτώντας τη μεταβολική ενδοτοξαιμία και την πρόκληση φλεγμονής μέσω του υποδοχέα LPS CD14. Μαζί με τον υποδοχέα LPS CD14, και ο συν-υποδοχέας TLR4, εκκινούν την και ενισχύουν την εισαγωγή προφλεγμονών που οδηγούν στη συνέχεια σε χρόνιες φλεγμονές εξαιτίας του πυρηνικού παράγοντα κB (NF-κB), γεγονός που συμβάλλει στην εμφάνιση και ενίσχυση της παχυσαρκίας και άλλων χρόνιων παθήσεων.

Καταλήγοντας σε ένα συμπέρασμα για την παχυσαρκία πολλά μπορούν να ειπωθούν. Ο λόγος γίνεται για μια ασθένεια με συνεχώς αυξανόμενες τάσεις στη σημερινή εποχή και εξαρτώμενη από πολλούς παράγοντες, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής, η οικονομική και η κοινωνική κατάσταση και άλλα. Η μικροχλωρίδα του εντέρου στην οποία και εστιάζουν οι παρούσες μελέτες βοηθούν ώστε ο ρόλος της να γίνει πιο κατανοητός. Αν και δεν είναι εύκολο να γίνει κατανοητός ο ρόλος της μικροχλωρίδας για το έντερο, είναι βέβαιο πως διατροφικοί παράγοντες όπως η δίαιτα και τα αντιβιοτικά επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη φλεγμονή που αυτά με τη σειρά τους συνδέονται με την παχυσαρκία. Όσο αφορά τα προβιοτικά, επίσης σχετικές μελέτες για τις επιδράσεις τους στην παχυσαρκία έδειξαν πως ήταν ωφέλημα τόσο για τα παχύσαρκα όσο και για τα υπέρβαρα παιδιά αφού οι εναποθέσεις λίπους και το σωματικό βάρος μειώθηκαν. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων μειώθηκαν μαζί και τα επίπεδα ορού ιντερλευκίνης 6. Σε μικροβιακό επίπεδο παρατηρήθηκε μείωση του *Bacteroides vulgatus* ενώ τα επίπεδα σε *Bifidobacterium spp.* αυξήθηκαν.

## 9 Διαβήτης και μεταβολικός σύνδρομος

Η παχυσαρκία δεν είναι η μόνη δημοφιλής ασθένεια που απασχολεί τις επιστήμες και σχετίζεται με το μικροβίωμα. Ο διαβήτης καθώς και ο μεταβολικός σύνδεσμος παρουσιάζουν αντίστοιχα μεγάλο ενδιαφέρον, αλλά και το πως αυτές αλληλοεπιδρούν και σχετίζονται με το μικροβίωμα και τη διατροφή (Σχήμα 8, Σχήμα 9). Κατά τη διάρκεια ερευνών μελετήθηκαν οι υποδοχείς μορφής Toll (TLRs), καθώς αυξημένες ήταν οι ποσότητες αυτών σε ασθενείς με μεταβολισμό σύνδρομο, παχυσαρκία και διαβήτη.

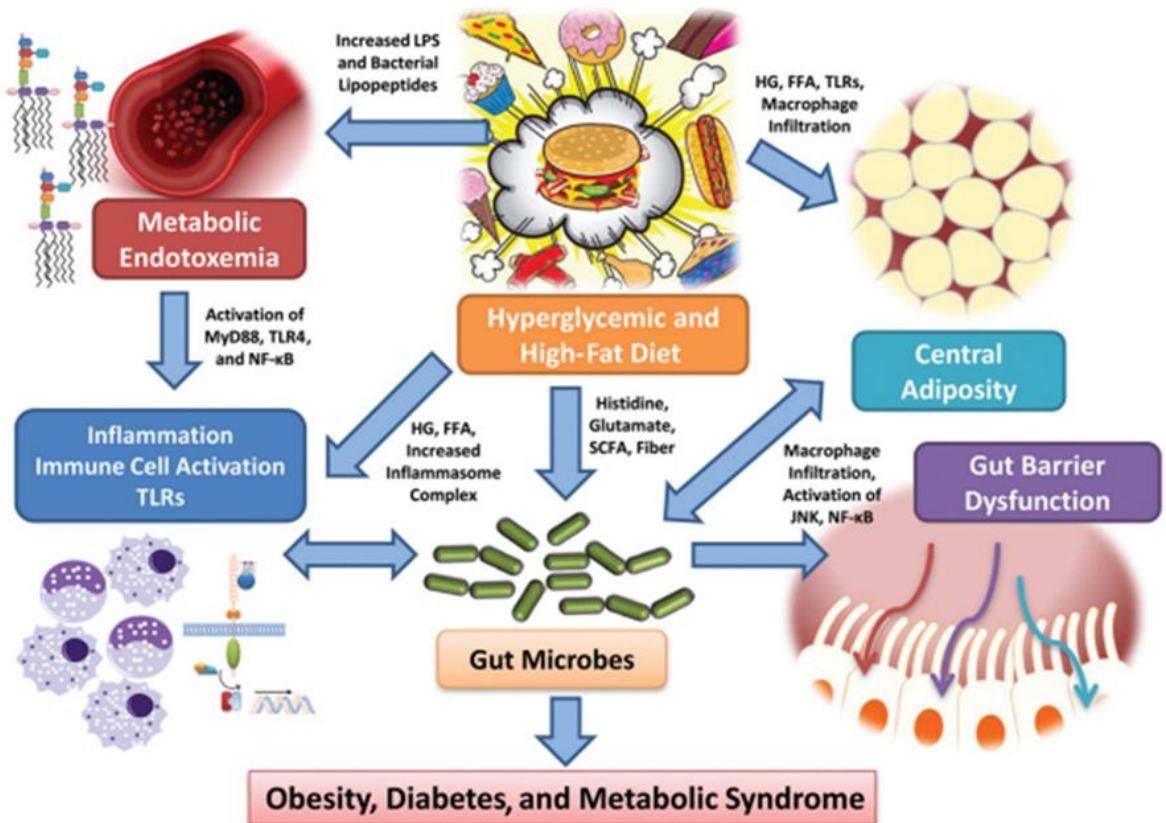
Ο ρόλος των TLRs είναι να αναγνωρίζουν τα διάφορα πρότυπα και να δρουν για μεσολάβηση της φλεγμονής και της ανοσίας. Σχετικά με τα TLRs, έρευνες έχουν γίνει και για το ρόλο τους ανάμεσα στο μικροβίωμα και την αντοχή του εντέρου στη ρύθμιση της ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα ο υποδοχέας αναγνώρισης μικροβιακών προτύπων TLR5 έδειξε υπερφαγεία, αύξηση της παχυσαρκίας, αλλά και μια σειρά συμπτωμάτων του μεταβολικού συνδρόμου. Μερικά από αυτά είναι η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υψηλή χοληστερόλη στο αίμα, απορρύθμιση της σηματοδότησης της ιντερλευκίνης-1 (Etiane Tatsch, 2012).



Σχήμα 8. Σύνθεση και λειτουργίες ενός υγιούς μικροβιώματος, έναντι ενός παχύσαρκου-διαβητικού. <https://pmj.bmj.com/content/92/1087/286.short> .Τελευταία επίσκεψη 26/5/2022)

Στη προσπάθεια μελέτης των TLR5, από ποντίκια με τα παραπάνω συμπτώματα μεταφέρθηκε εντερική μικροχλωρίδα σε άλλα ποντίκια με άθικτα γονίδια χωρίς μικρόβια. Το αποτέλεσμα ήταν να παρουσιάσουν και εκείνα με τη σειρά τους παρόμοια συμπτώματα με τα παραπάνω που είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως το μικροβίωμα είναι ο βασικός παράγοντας στην ανάπτυξη αυτού του φαινοτύπου της νόσου. Σε άλλη μελέτη, συγκεκριμένα για τη μελέτη του υποδοχέα TLR2, ποντίκια με έλλειψη σε TLR2 εμφάνισαν αντίστοιχα αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση της παχυσαρκίας, αντίσταση στη γλυκόζη, και στην εντερική μικροχλωρίδα τους παρατηρήθηκε μείωση στα *Actinobacteria* και σχετική αφθονία σε *Firmicutes* (Andréa M. Caricilli P. K., 2016). Καλύτερη διαχείριση των προβλημάτων αυτών μπορεί να γίνει με τη χορήγηση αντιβιοτικών καθώς αυτά μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση ή και την εξάλειψη των *Firmicutes*, αλλά και στην ανοχή της γλυκόζης και την καλύτερη διαχείριση της ινσουλίνης. Ακόμη, τα χαμηλότερα επίπεδα σε *Bifidobacterium spp.* συμβάλλουν στη μεγαλύτερη

διαπερατότητα του εντέρου, για ένα καλύτερο μεταβολισμό, όμως σε ακραίες περιπτώσεις μπορούν να οδηγήσουν στη διάρροή του. Αυτό με τη σειρά του θα οδηγήσει σε αύξηση των τοξινών LPS, οι οποίες αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και ενεργοποιούν τους υποδοχείς TLR και πυροδοτείται η παραγωγή φλεγμονής (Σχήμα 8).



Σχήμα 9. Σχέσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασθενειών, του μικροβιώματος και μια υπεργλυκαιμικής και υψηλής σε λιπαρά διατροφής.

<https://academic.oup.com/clinchem/article/59/4/617/5621987?login=true> . Τελευταία επίσκεψη 25/5/2022)

Όλα αυτά τα γεγονότα είναι μεταξύ τους αλληλένδετα. Σε όλες τις μελέτες είναι φανερό πως ένας από τους παράγοντες που προκαλείται η φλεγμονή και η παχυσαρκία είναι η έλλειψη σε TLR2. Αυτό οδηγεί σε αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα του μικροβιώματος και αυξάνεται κατά πολύ ο κίνδυνος εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, ποντίκια που νοσούν από διαβήτη και με ανεπάρκεια σε TLR2 μειώνει την ανάπτυξη επιπλοκών που προκαλούνται από αυτόν. Για το λόγο αυτό, ίσως ξανά το μικροβίωμα παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των παθήσεων σχετικά με το διαβήτη.



## 10 Διαβήτης Τύπου I και II

Αποδεδειγμένα, μια από τις ασθένειες που απασχολούν το μικροβίωμα είναι και ο σακχαρώδης διαβήτης και στους δύο τύπους που εμφανίζεται. Ο διαβήτης τύπου I (T1D), περιγράφεται σαν ένα αυτοάνοσο το οποίο προκαλείται από την καταστροφή των β-κυττάρων στο πάγκρεας από το ίδιο το ανοσοποιητικό. Αν και περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες δείχνουν να επηρεάζουν τον T1D, το μεγαλύτερο ρόλο παίζουν τα γενετικά ελαττώματα του ίδιου του ατόμου εξ' αρχής. Από την άλλη πλευρά όμως τα σύγχρονα δεδομένα προβάλλουν αύξηση των περιπτώσεων σε T1D, αποδίδοντας ευθύνες στα σύγχρονα μοντέλα διατροφής, τρόπου ζωής, υγιεινής, χρήση αντιβιοτικών και άλλων παραγόντων οι οποίοι μπορούν να επιδρούν στο μικροβίωμα αφού αρχικά δεν οφείλονταν σε κάποια γενετική ανωμαλία. Τα δεδομένα αυτά συγκεντρώθηκαν και παρατηρήθηκαν από ανεπτυγμένες χώρες με πιο σύγχρονες και αυστηρές πρακτικές υγιεινής σε μη παχύσαρκα και χωρίς γενετική προδιάθεση άτομα (Gulden E, 2015). Σε μία απλή σύγκριση της εντερικής μικροχλωρίδας παιδιών με υψηλό ρίσκο εμφάνισης T1D, με την αντίστοιχη υγιών ίδιας ηλικίας, η ομάδα υψηλού κινδύνου διέθετε μικρότερη ποικιλία μικροβίων (Othman A Baothman, 2016). Σειρά μελετών για την πρόληψη του διαβήτη αλλά και τη πρόβλεψη αυτού, έδειξε πως στα άτομα που ο T1D ήταν νεοεμφανιζόμενος, μικροχλωρίδα του εντέρου ήταν διαφορετική σε σχέση με αυτών που ήταν υπό έλεγχο. Πιο συγκεκριμένα, η εντερική μικροχλωρίδα των ατόμων που έλεγχαν και ρύθμιζαν τον T1D, έδειξαν πως η σύνθεση της βλέννας προήλθε από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό και βουτυρικό για την ακεραιότητα του εντέρου, αλλά, η σύνθεση της βλέννας αυτής εμποδίστηκε από διαφορετικά βακτήρια, μη βουτυρικά, που χρησιμοποιούν τα γαλακτικά, οδηγώντας στη συνέχεια στην αυτοανοσία των β-κυττάρων και τον T1D (Christopher T Brown, 2016).

Είναι πλέον κατανοητό και επιβεβαιωμένο πως το εντερικό μικροβίωμα και η σύνθεσή του σχετίζονται και παίζουν ενεργό ρόλο στον T1D καθώς υπάρχουν διαφορές στις μικροχλωρίδες ασθενών και μη. Ο όγκος και η πιστότητα των σημερινών δεδομένων όμως απαιτούν μεγαλύτερη μελέτη και κατανόηση για την έρευνα, την πρόβλεψη και τον έλεγχο του T1D .

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (T2D) γίνεται σαφέστερος, όπως και η σύνδεσή του με το εντερικό μικροβίωμα μέσα από περισσότερες μελέτες. Ειδικότερα από εκείνες που δείχνουν το ρόλο του μικροβιώματος στην παχυσαρκία όπως

αναφέρθηκε πριν, τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη φλεγμονή σε χαμηλό βαθμό. Ο τρόπος με τον οποίο η εντερική μικροχλωρίδα επιδρά στον T2D, προσεγγίζεται μέσω των μηχανισμών έκκρισης του βουτυρικού, των ιγκρετινών και άλλων μηχανισμών υπεύθυνων για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, αλλά και των τροποποιήσεων αυτών. Σε σχετική μελέτη (Qin J L. Y., 2012) οι ασθενείς με T2D είχαν αυξημένους ευκαιριακούς μικροοργανισμού, ενώ υπήρχε ένα περιβάλλον δυσβίωσης στο έντερο με σχετική μείωση σε αντίστοιχα βακτήρια, όπως αυτά που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή βουτυρικού. Είναι λοιπόν φανερό πως τα βακτήρια έχουν σημαντική επίδραση στους διάφορους μηχανισμούς, σχετικούς με τον T2D, όπως η έκκριση ινσουλίνης, η φλεγμονή, τα επίπεδα γλυκόζης και άλλα. Αυτό συμβαίνει για παράδειγμα με την επίδραση του μικροβιώματος στην επίδραση των GLP-1, βασικά μόρια σηματοδότησης της ινσουλίνης, των PYY μέσω των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA's) κι τη δέσμευση αυτού στο FFAR2 (Cani PD, 2007). Τα μόρια αυτά έχουν ευνοϊκές επιδράσεις αφού μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη λειτουργία των β-κυττάρων. Μια άλλη απόδειξη της επίδρασης και των λειτουργιών του μικροβιώματος είναι η μελέτη των *Bifidobacterium spp.* αφού μελέτες σε ποντίκια έδειξαν, πως η αύξηση του επέφερε αντιφλεγμονώδη δράση, αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα μέσω της διέγερσης της παραγωγής GLP-2, ασκώντας εν τέλει θετικά στην αντιμετώπιση του T2D.

Με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, το εντερικό μικροβίωμα κατέχει ρόλο κλειδί στην αντιμετώπιση του διαβήτη και άλλων μεταβολικών ασθενειών, είτε μέσω των μεταβολικών λειτουργιών του, είτε μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης του. Οι ασθένειες αυτές έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης, πέρα από τους γενετικούς παράγοντες, την αυξημένη κατανάλωση τροφής συνδυασμένη με ένα λανθασμένο πλάνο διατροφής, τον τρόπο ζωής και την έλλειψη άσκησης. Πέρα από την κατανόηση και τη λύση αυτών των προβλημάτων, τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά αποτελούν μια καλή λύση στη βελτίωση και τη ρύθμιση της κατάστασης σε τέτοιου είδους ασθένειες.

## **11 Η ινσουλίνη και η σχέση της με το μικροβίωμα**

Η ινσουλίνη είναι μια από τις πιο γνωστές ορμόνες, της οποίας η παραγωγή γίνεται είτε στα β-κύτταρα, είτε στο πάγκρεας, αρχικά με τη δημιουργία της προϊνσουλίνης και το μετέπειτα σχηματισμό της σε ινσουλίνη. Κατέχει πολύ

σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπών. Συναντάται στο μυϊκό, το λιπώδη ιστό και στο ήπαρ. Ρόλος της ινσουλίνης είναι η πρόληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα, αλλά και η φροντίδα για την επάρκεια ενεργειακών αποθεμάτων αναπαραγωγής και ανάπτυξης αυτών. Παράλληλα, το κεντρικό νευρικό σύστημα διακατέχει ρόλο κλειδί για τη λειτουργία της, κάτι το οποίο την κάνει αντικείμενο βαθιάς έρευνας και μελέτης. Ειδικά, εάν με τα παραπάνω συμπεριληφθούν και άλλες δύο βασικές ιδιότητες της ινσουλίνης, η ρύθμιση του σωματικού βάρους, και των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η ρύθμιση της γλυκόζης επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της (IR) μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε φωσφορυλίωση τυροσίνης πολλών υποστρωμάτων του υποδοχέα IRS1 και IRS2 (A R Saltiel, 2001). Στο επόμενο βήμα, μετά τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης, οι υποδοχείς IRS1 και IRS2 δεσμεύονται και ενεργοποιούν 3-κινάση της φωσφατιδυλινοσιπόλης (PI3-K). Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η φωσφορυλίωση σερίνης του Akt και η γλυκόζη μεταφέρεται στους μυς και το λιπώδη ιστό, τη σύνθεση του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μυς αλλά και τη λιπογένεση στο λιπώδη ιστό (Saltiel, 2016). Η διαδικασία σηματοδότησης των υποδοχέων IRS μπορεί να διαταραχτεί με διάφορα μέσα. Μερικά από αυτά είναι, η μείωση αρχικά της φωσφορυλίωσης τυροσίνης IRS1 και οι πρωτεϊνικές κινάσες για τη φωσφορυλίωση της σερίνης. Η κΒ κινάση (IKK)-β με ανασταλτικό ρόλο και η N-τερματική κινάση c-Jun (JNK) με τερματικό (F. Folli, 2002).

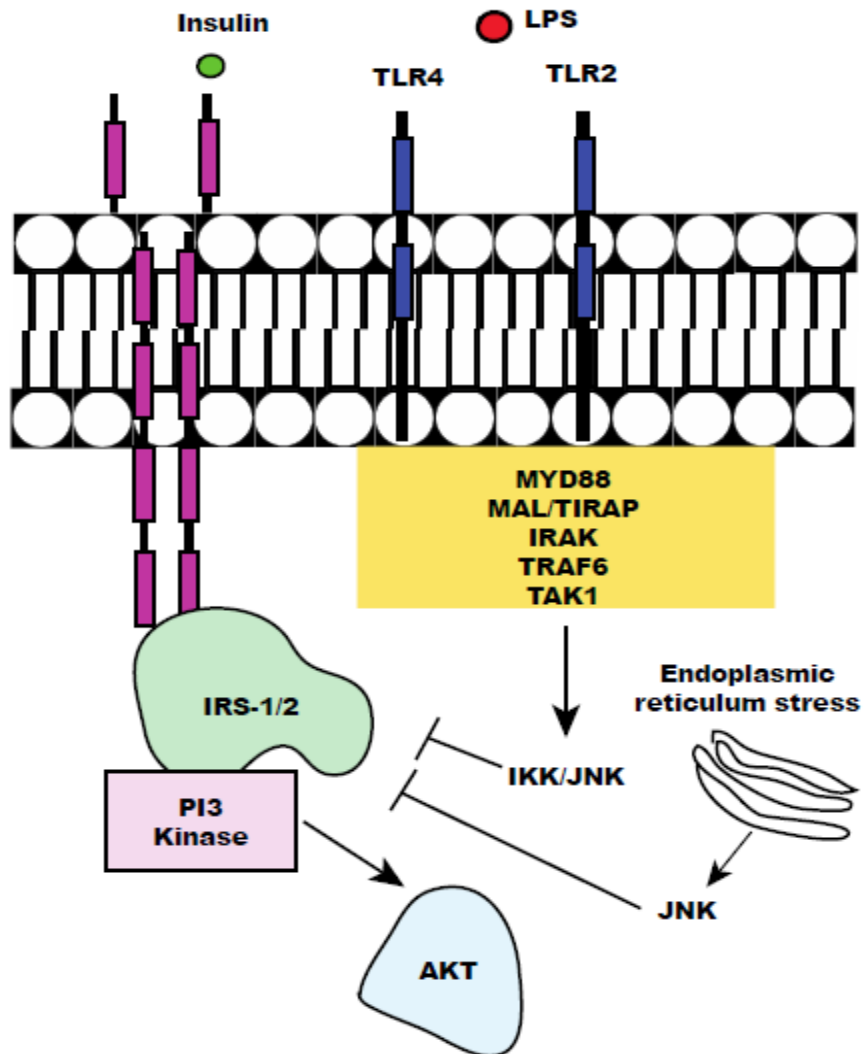
Σε πειράματα οποία είχαν σαν αντικείμενο ποντίκια για τη μελέτη της ινσουλίνης, με χρήση διατροφής υψηλής σε λιπαρά. Παρατηρήθηκε λοιπόν, ότι η δραστηριότητα της JNK, και η φωσφορυλίωση των IRS1 και PI3-K ήταν αρκετά αυξημένες συγκριτικά με τα άπαχα ζώα (Umut Ozcan, 2004).

Σε ένα άλλο παράδειγμα μελέτης των μεταβολικών μηχανισμών, η σηματοδότηση της ινσουλίνης, ειδικά για τα άτομα με διαβήτη τύπου 2, επηρεάζεται άμεσα από την έκκριση κυτοκινών και χημειοκυνών, με αποτέλεσμα να οδηγήσει σε πιθανή δημιουργία φλεγμονής, μέσω της αύξησής της παραγωγής της IL-17 ιντερλευκίνης από τα T-κύτταρα (Madhumita Jagannathan-Bogdan, 2014). Αντίστοιχα, άλλες χημειοκίνες και κυτοκίνες σχετίζονται με την αντίσταση στη γλυκόζη και την εμφάνιση των καταστάσεων αυτών σε περιπτώσεις μεταβολικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και άλλες.

Μια ακόμη σημαντική ενότητα για τη σηματοδότηση της ινσουλίνης κατέχει το ανοσοποιητικό σύστημα. Υπάρχουν πολλά μέλη των υποδοχέων TLR, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόκριση ανοσολογικών αποκρίσεων για την αντιμετώπιση παθογόνων, και μάλιστα μέσα από διαφορετικά μοτίβα ανάπτυξης και αναγνώρισης των παθογόνων. Ο υποδοχέας TLR είναι πλούσιος σε λευκίνη και ομόλογος με τον IL1R1. Με τη διέγερση του TLR, και τη συνεισφορά του πυρηνικού προσαρμογέα MYD88 ξεκινά και η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κΒ, οδηγώντας με τη σειρά του στην απόδοση φλεγμονωδών κυτοκινών (A Aderem, 2000). Μια διαφορετική κατηγορία TLRs, ενεργοποιείται από τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS), και συγκεκριμένα οι TLR4. Η ενέργεια αυτή, έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της αντίστασης στην ινσουλίνη, γεγονός που λαμβάνει χώρα κατά την παχυσαρκία, αποδίδοντας στο μεταβολισμό πιο ενεργητική λειτουργία, μέσω της ρύθμισης των φλεγμονωδών οδών με ανασταλτικές κινάσες (JNK και IκB (IKKβ)). Στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 10), απεικονίζονται οι επιδράσεις σηματοδότησης τις ινσουλίνης στους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στο αντίστοιχο υπόστρωμα ινσουλίνης IRS.

Μαζί με αυτά και οι κινάσες που τους συνοδεύουν. Αναφορικά, η φωσφοϊνοσιτίδη 3- κινάση (PI3K), η IκB κινάση (IKK), η πρωτεϊνική κινάση B (AKT), ο παράγοντας TNFR6 (TRAF6), ο παράγοντες υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IRAK), το MYD88 και ο αντάπτορας του (MAL/TIRAP), η JNK τερματική κινάση, και ο αυξητικός παράγοντας της β-ενεργοποιημένης κινάσης 1 (TAK1).

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι λιποπολυσακχαρίτες LPS προκαλεί την αντίσταση στην ινσουλίνη από τα λιποκύτταρα, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τη σηματοδότηση της ινσουλίνης σε αυτά. Αυτό συμβαίνει μέσω της ενεργοποίησης αρχικά της TLR4 η οποία στη συνέχεια αποδίδει ιντερλευκίνη 6 (IL6) και TNF-α (Hotamisligil, 2006)



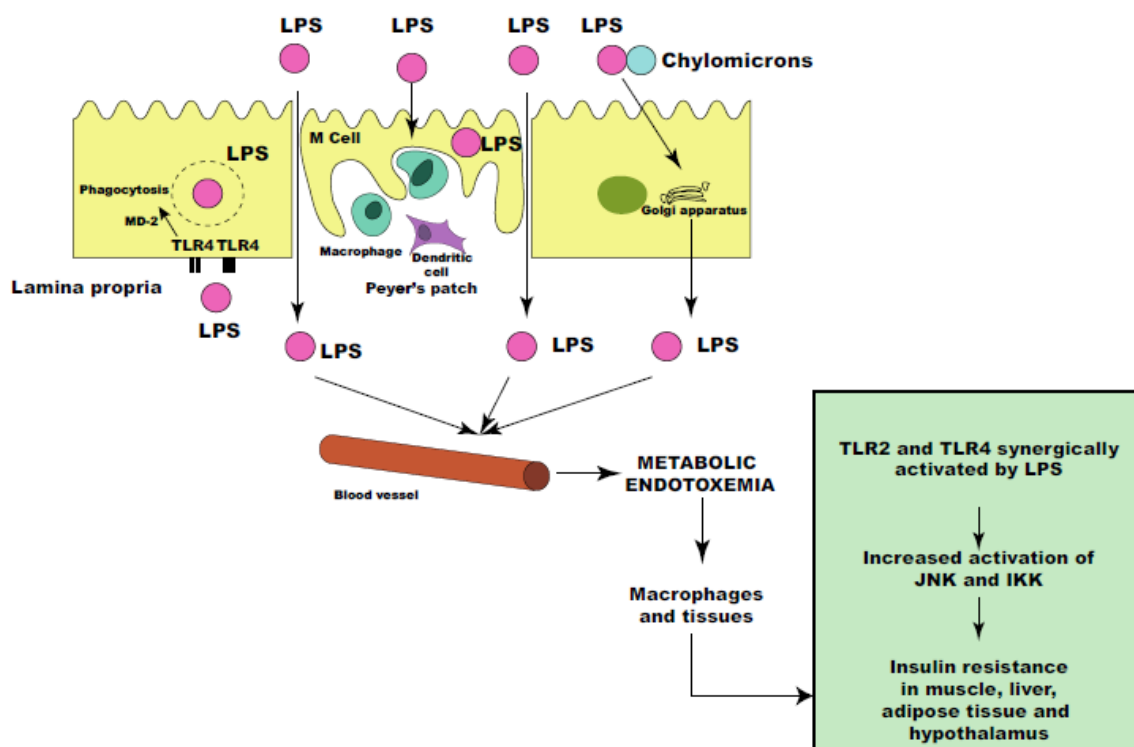
Σχήμα 10. Επιδράσεις παραγόντων των υποδοχέων ινσουλίνης TLR2 και TLR4 στο αντίστοιχο υπόστρωμα ινσουλίνης IRS. <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829> . Τελευταία επίσκεψη 1/6/2022)

Η TLR2 με τη σειρά της και ύστερα από πολλές μελέτες έχει αποδείξει πως είναι ικανή να ρυθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σχετικό πείραμα πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια όπου έγινε δοκιμή για τη ρύθμιση της ινσουλίνης, μέσω της βραχυπρόθεσμης αναστολής της TLR2 με τη χρήση ολιγονουκλετιδίων. Αυτό με τη σειρά του επέφερε με τη σειρά του επέφερε μεγαλύτερη ευαισθησία στη σηματοδότηση της ινσουλίνης για τα παχύσαρκα ποντίκια (Andréa M. Caricilli P. K., 2008).

Σε μια προσπάθεια διαχωρισμού της TLR2 στα ίδια παχύσαρκα ποντίκια, αυτή αναισθητοποιήθηκε, για περαιτέρω ανάλυση αυτού του μεταβολικού προφίλ. Στην περίπτωση αυτή παρατηρήθηκαν συμπτώματα που μαρτυρούν αλλαγές στη

μικροχλωρίδα του εντέρου, αφού υπήρχε μείωση στα *Proteobacteria* και σχετική αύξηση στα είδη των *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, ενώ παράλληλη ήταν και η εμφάνιση των συμπτωμάτων της δυσανεξίας στη γλυκόζη και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στα ίδια ποντίκια όπου η TLR2 είχε αναισθητοποιηθεί, παρατηρήθηκε επίσης, μείωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης στο ήπαρ, τους μυς και το λιπώδη ιστό, γεγονός το οποίο υποδηλώνει αύξηση του στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Για το πείραμα αυτό αξίζει να αναφερθεί πως τα ποντίκια με αναισθητοποιημένη την TLR2 και μη διαχωρίστηκαν και είχαν το ίδιο γενετικό υπόβαθρο, διαχωρίστηκαν σε θέμα χώρου, και είχαν μια διατροφή πλούσια με πολλές πηγές. Στο σημείο αυτό φαίνεται ξανά η σημασία και η ισχύς του μικροβιώματος, όπου έχουμε τη δημιουργία και τη διατήρηση μιας μικροχλωρίδας η οποία είναι ικανή να ανατρέψει, έστω και σε ένα σημαντικό βαθμό μια σημαντική γενετική κατάσταση και να προστατέψει ενάντια στην παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, το διαβήτη, τη δυσανεξία στη γλυκόζη και άλλες μεταβολικές ασθένειες που οδηγούν στην αύξηση του σωματικού βάρους (Andréa M Caricilli, 2011).

Οι LPS λιπολυσασακχαρίτες έχουν οριστεί υπεύθυνοι για την εμφάνιση διάφορων μεταβολικών ασθενειών, μεταξύ αυτών και της παχυσαρκίας, μέσα από πολλές μελέτες. Αυτό συμβαίνει μέσα από καταστάσεις χαμηλής φλεγμονής, ή όπως παρατηρήθηκε και στην προηγούμενη περίπτωση με ποντίκια τα οποία είχαν αναισθητοποιημένη την TLR2, όπου τα επίπεδα σε LPS ήταν αυξημένα και αυτά με τη σειρά τους οδήγησαν σε αυξημένη ενεργοποίηση του TLR4 μυϊκό ιστό, λιπώδη και ήπαρ. Σε συνέχεια ανάλυσης των παραπάνω μελετάται ο μηχανισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη για τους υποδοχείς TLR2 και TLR4 στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 11), γεγονός το οποίο δεν παρουσιάζεται μόνο εδώ, αλλά και στην περίπτωση της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας η οποία μπορεί να εμφανιστεί επίσης σε μια διατροφή με υψηλή πρόσληψη σε λιπαρά.



Σχήμα 11. Μηχανισμός αντίστασης της ινσουλίνης των υποδοχέων ινσουλίνης TLR2 και TLR4 στην περίπτωση της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας. <https://www.mdpi.com/2072-6643/5/3/829> . Τελευταία επίσκεψη 1/6/2022)

Εκτός των άλλων, η πλούσια σε λιπαρά διατροφή, προκαλεί μεταβολές στην αναλογία Gram (-) αρνητικών / Gram (+) θετικών βακτηρίων (Schroeder, 2016). Για άλλη μια φορά, επαληθεύονται οι αμφίδρομες σχέσεις μεταξύ μικροβιώματος, διατροφής και ασθενειών, αφού με τη διατροφή αυτή προκαλούνται μεταβολές στην εντερική μικροχλωρίδα οι οποίες στη συνέχεια μπορούν να αλλαγές στη μεταβολισμό και ασθένειες σχετικές με αυτόν, όπως η μεταβολική ενδοτοξαιμία και ο μεταβολικός σύνδρομος.

Στην ίδια μελέτη χορηγήθηκαν στα παχύσαρκα ποντίκια με την υψηλή σε λιπαρά διατροφή, αντιβιοτικά. Το αποτέλεσμα της χορήγησής τους ήταν να μειωθεί ο δείκτης LPS. Μαζί με αυτόν, ακολούθησαν βελτιώσεις στις καταστάσεις της παχυσαρκίας και του διαβήτη καθώς και του μεταβολισμού και των παραμέτρων του, μείωση της φλεγμονής ιδιαίτερα για το λιπώδη ιστό, αλλά και μείωση της τροφοδοσίας των λιποκυττάρων (Chang, 2016). Εν συνεχεία, οι αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα σχετίζονται με την αυξημένη απορρόφηση του LPS και

συγκεκριμένα με τη μείωση των Gram (-) αρνητικών ειδών *Bacteroidetes* και των ειδών *Bifidobacteria*.

Για τη μελέτη της ινσουλίνης ειδικότερα σε διαβητικούς ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο, έγινε αξιολόγηση της σημασίας των μη εύπεπτων διαιτητικών ινών οι οποίες είναι αδιάλυτες και με την παραμονή τους στο κόλον επέρχεται η ζύμωσή τους. Γενικότερα φημίζονται για ευεργετικές για την υγεία ιδιότητες με την πρόσληψή τους, αλλά οι ιδιότητες τους απέναντι στο διαβήτη δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη. Σε σχετικές έρευνες με δίαιτα υψηλή σε πρόσληψη ινών από δημητριακά και πηγές αυτών (HCF) παρατηρήθηκε αρχικά μια αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και μόνο σε αυτή, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα. Όμως, μετά το πέρας αρκετών εβδομάδων τα αποτελέσματα δεν είχαν αξιοσημείωτες διαφορές από αυτά μιας διατροφής υψηλής σε πρόσληψη πρωτεϊνών (Browne, 2016), (Macpherson, 2004), (Cash, 2006).

Παρά τη διεξαγωγή πολυάριθμων ερευνών, σημαντικότερο όλων είναι η πιστότητα των αποτελεσμάτων αυτών. Κατά κύριο λόγο, το χρονικό διάστημα διεξαγωγής αυτών είναι βραχυπρόθεσμο, γεγονός το οποίο σημαίνει πως σαφώς και υπάρχει η μεγάλη πιθανότητα η χορήγηση μιας τροφής να επιφέρει αντίθετα αποτελέσματα σε ένα άνθρωπο ο οποίος τρέφεται με αυτή για ένα κατά πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη ζωή του. Αντίστοιχο παράδειγμα θα μπορούσε να αποτελέσει το κόμμι γκουάρ (Meyer-Hoffert, 2008). Το ίδιο σημαντικό είναι επίσης και η ασάφεια ή η έλλειψη πληροφόρησης για τη ζωική ή φυτική προέλευση των τροφών των μελετών καθώς επηρεάζουν καθοριστικά τα είδη και την ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας.

## **12 Μεταβολική ενδοτοξαιμία, μικροβίωμα και εντερική διαπερατότητα**

Όπως αναφέρθηκε, το διαιτητικό λίπος αυξάνει την απορρόφηση του LPS, αλλά ακόμη σημαντικότερο είναι το πως αυτό συμβαίνει. Μια πιθανή εξήγηση είναι μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου (M-cells), τα οποία είναι διαπερατά σε βακτήρια κι μακρομόρια, όπου με διακυτταρική μεταφορά το LPS κατορθώνει και εισέρχεται στο σώμα.



Το TLR εντοπίζεται στο ανώτερο μέρος της επιφάνειας των εντερικών κυττάρων με σημαντικές ικανότητες. Ειδικότερα ο υποδοχέας TLR4 φέρεται να εσωτερικεύει Gram(-) αρνητικά βακτήρια μέσω της φαγωκυττάρωσης και της μετατόπισής τους in vivo (Ge, 2013). Από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου μπορεί επίσης να εσωτερικευθεί και το LPS με τη μεταφορά του στο σύμπλεγμα Golgi, όπου βρίσκονται και τα χυλομικρά (chylomicron). Τα χυλομικρά είναι πολύ μικρά λιποπρωτεϊνικά κύτταρα που συναντώνται στο πλάσμα του αίματος και σε άλλα σωματικά υγρά, και τα οποία χρησιμεύουν κυρίως στην μεταφορά λιποειδών από το έντερο στο λιπώδη ιστό. Άρα το LPS έχει συγγένεια με τα χυλομικρά (chylomicron) αφού η έκκρισή του γίνεται από κυτταρικές δεξαμενές που εξαρτώνται από αυτά (Lin, 2018).

Μια άλλη προσέγγιση είναι ότι το LPS διαρρέει στο επιθήλιο του εντέρου γεγονός για το οποίο υπάρχουν αποδείξεις αφού αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν ύστερα από την εκτεταμένη έκθεση του εντερικού αυλού παχύσαρκων ποντικών σε ελαϊκό οξύ, μαρτυρώντας επιθηλιακή βλάβη. Αυτό με τη σειρά του σημαίνει τη μειωμένη ακεραιότητα του σφιχτού εντερικού συνδέσμου (Donohoe, 2012), (Chambers, 2015).

### **13 Συμπεράσματα**

Η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να χαρακτηριστεί σαν ένας ζωντανός οργανισμός που εξελίσσεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Είναι δυνατό για αυτό να έχει καθοριστικό ρόλο στην υγεία του ανάλογα με την κατάσταση την οποία θα επιφέρει. Ορισμένες από τις θετικές λειτουργίες του είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού και των αποθεμάτων ενέργειας, η ρύθμιση του μηχανισμού αντίστασης και απόκρισης της ινσουλίνης, η προστασία από την εισβολή παθογόνων. Στον αντίποδα, σε ένα δυσβιοτικό περιβάλλον της εντερικής μικροχλωρίδας μπορούν να παρουσιαστούν σημαντικές παθολογικές καταστάσεις σχετικές με το μεταβολισμό, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, ο μεταβολικός σύνδρομος και σχετικές με το εντερικό σύστημα ασθένειες, όπως η φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου, η νόσος του Κόρν και άλλες. Συγκεκριμένα, δεν έχουν συσχετιστεί πλήρως οι κατηγορίες μικροοργανισμών που σχετίζονται με τα μεταβολικά προβλήματα και επιδράσεις και αυτών που ευθύνονται για τα εντερικά.

Η παρέμβαση της διατροφής αποδεικνύει πως μπορούν πολύπλοκες καταστάσεις υγείας όπως αυτή της παχυσαρκίας, του διαβήτη και νόσων του εντέρου μπορούν να γίνουν διαχειρίσιμες. Αποδεδειγμένα, με σωστούς διατροφικούς χειρισμούς μπορούν να μειωθούν τα επίπεδα φλεγμονής, ορθότερη διαχείριση της αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωση του λίπους, θετικές μεταβολικές επιδράσεις όπως όπως η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών μέσω του μεταβολισμού. Επιπλέον, μπορεί να λειτουργήσει το ίδιο θετικά στην αντιμετώπιση των εντερικών ασθενειών αλλά και στην πρόληψη αυτών. Εκτός από τα διατροφικά πρότυπα, τα προβιοτικά και τα αντιβιοτικά αποτελούν σήμερα μια δημοφιλή προσθήκη για αντίστοιχα θετικές ενέργειες στην υγεία του μικροβιώματος και του ανθρώπου κατ' επέκταση.

Η επιστήμη δε σταματά τη συλλογή δεδομένων με τη διεξαγωγή ερευνών για τον αναλυτικότερο συσχετισμό του μικροβιώματος, του εντερικού συστήματος και των διάφορων μεταβολικών λειτουργιών για την αντιμετώπιση των ασθενειών αυτών, όπου συγκεκριμένα για την παχυσαρκία και το διαβήτη τα δεδομένα έχουν εξαιρετικά ανησυχητικές τάσεις τον 21<sup>ο</sup> αιώνα, αλλά και για την αντιμετώπιση γενετικών προβλημάτων κληρονομικότητας. Οι εξατομικευμένες προσεγγίσεις θα αποδώσουν στοχευμένα αποτελέσματα με τα οποία θα δοθούν σημαντικές πληροφορίες βοηθώντας στην ανάλυση του μικροβιώματος καθώς σήμερα η επιστήμη βρίσκεται στην κορυφή του παγόβουνου μιας τόσο μεγάλης έννοιας.

## 14 Βιβλιογραφία

(X.X.).

(NCD-RisC), N. R. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*.

A Aderem, R. J. (2000). Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*.

A R Saltiel, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*.

A.K. McGavigan, D. G. (2017). TGR5 contributes to glucoregulatory improvements after vertical sleeve gastrectomy in mice. *Gut*.

Aagaard, K. R.-A. (2012). A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS ONE*.

Alan W Walker, J. I. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*.

Andréa M Caricilli, P. K. (2011). Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol*.

Andréa M. Caricilli, P. K. (2008). Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. *PLoS Biology*.

Andréa M. Caricilli, P. K. (2016). Retraction: Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. *PLoS Biol*.

Arumugam, M. R. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*.

Bonder MJ, T. E. (2016). The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med*.

Bradley C. Johnston, P. J. (2016). Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *JAMA Clinical Evidence Synopsis*.

- Browne, H. F. (2016). Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature*.
- Cani PD, N. A. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*.
- Cash, H. (2006). Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*.
- Chambers, E. M. (2015). Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc*.
- Chang H. Kim, J. P. (2014). Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids, T Cells, and Inflammation. *Immune Network*.
- Chang, C. a. (2016). Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*.
- Christopher T Brown, M. R. (2016). Measurement of bacterial replication rates in microbial communities. *Nat Biotechnol*.
- Collaborators GBDO, e. a. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* .
- David LA, M. C. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*.
- De Filippo C, C. D. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*.
- DeFilippis F, P. N. (2015). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*.
- Donohoe, D. C. (2012). The warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell*.
- Drasar BS, C. J. (2007). The relation between diet and the gut microfora in man. *Proc Nutr Soc*.

- Eckburg, P. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*.
- Erica D. Sonnenburg, J. L. (2014). Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metab.*
- Etiane Tatsch, G. V. (2012). Association between DNA strand breakage and oxidative, inflammatory and endothelial biomarkers in type 2 diabetes. *Mutat Res.*
- F Fava, R. G. (2013). The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Nature*.
- F. Folli, M. J. (2002). Insulin receptor/IRS-1/PI 3-kinase signaling system in corticosteroid-induced insulin resistance. *Acta Diabetologica*.
- F. Thuny, H. R. (2010). Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One*.
- Fanaro S., C. R. (2003). Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta paediatrica*.
- Fredrik Bäckhed, H. D. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*.
- Ge, X. D. (2013). Antibiotics-induced depletion of mice microbiota induces changes in host serotonin biosynthesis and intestinal motility. *J Transl Med*.
- Gulden E, W. F. (2015). The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*.
- H.J. Flint, E. B. (2008). Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol*.
- Haslam, D. a. (2005). Obesity. *Lancet*.
- Hold, e. a. (2002). Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiology Ecology*.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*.

- I. Cho, S. Y. (2012). Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*.
- J.M. Ridlon, D. K. (2006). J.M. Ridlon, D.J. Kang and P.B. Hylemon. *J Lipid Res*.
- Jason M Ridlon, D.-J. K. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*.
- Jeffery IB, O. P. (2013). Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*.
- K. Korpela, A. S. (2016). Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*.
- Kavita. R. Pandey, S. R. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*.
- Kelly S Swanson, G. R. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.
- Koloverou E, P. D.-s. (2016). Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002–2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*.
- Konturek PC, H. D. (2015). Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *J Physiol Pharmacol*.
- Lin, L. a. (2018). Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol*.
- Lopez-Legarrea P, F. N. (2014). The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr*.
- M C Collado, J. M. (2007). Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol*.
- M. Membrez, F. B. (2008). Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *Faseb J*.

- M.S. Desai, A. S. (2016). A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*.
- Macpherson, A. a. (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*.
- Madhumita Jagannathan-Bogdan, M. E. (2014). Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol*.
- Mark A Sarzynski, S. G. (2017). Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *J Physiol*.
- McFarland, L. V. (2007). Diarrhoea associated with antibiotic use. *BMJ*.
- Meyer-Hoffert, U. H.-N.-G. (2008). Secreted enteric antimicrobial activity localises to the mucus surface layer. *Gut*.
- Othman A Baothman, M. A.-F. (2016). The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*.
- P. Kurdi, K. K. (2006). Mechanism of growth inhibition by free bile acids in lactobacilli and bifidobacteria. *J Bacteriol*.
- P.D. Cani, J. A. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*.
- Park JE, S. J. (2015). Distribution of seven N-nitrosamines in food. *Toxicol Res*.
- Parvin. (2015). Nutritional analysis of date fruits (*Phoenix dactylifera* L.) in perspective of Bangladesh. *Proc Natl Acad Sci USA*.
- Peter J Turnbaugh, R. E. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*.
- Peter J. Turnbaugh, M. H. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*.
- Peter J. Turnbaugh, R. E. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*.

- Qin J, et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic. *Nature*.
- Qin J, L. Y. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*.
- R.E. Ley, P. T. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*.
- Reddy BS, W. J. (1975). Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J. Nutr.*
- Robert Caesar, V. T.-D. (2015). Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab*.
- Ruth E Ley, F. B. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*.
- S González, M. F. (2014). Dietary intake of polyphenols and major food sources in an institutionalised elderly population. *J Hum Nutr Diet*.
- S.H. Duncan, A. B. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*.
- Saltiel, A. (2016). Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis. *Handb Exp Pharmacol*.
- Sanz Y, et al. (2015). Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*.
- Schroeder, B. a. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med*.
- Shanthi G Parkar, D. E. (2008). The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *Int J Food Microbiol*.
- Shen J, Z. Z. (2014). Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*.



- Siddharth J, H. N. (2013). A western diet ecological module identified from the “humanized” mouse microbiota predicts diet in adults and formula feeding in children. *PLoS One*.
- Steven R. Gill, M. P.-L. (2006). Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*.
- Suez, e. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*.
- Susmita Kaushik, A. M. (2015). Proteostasis and aging. *Nat Med*.
- Świątecka D, D. Ś. (2011). The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*.
- T Kelly, W. Y.-S. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*.
- Umut Ozcan, Q. C.-H. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*.
- V. Tremaroli, F. K.-D. (2015). Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*.
- Virginie Lecomte, N. O. (2015). Changes in Gut Microbiota in Rats Fed a High Fat Diet Correlate with Obesity-Associated Metabolic Parameters. *PLoS One*.
- West NR, P. F. (2015). Immunotherapy not working? check your microbiota. *Cancer Cell*.
- Wu GD, C. C. (2014). Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*.
- Wu GD, C. J. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*.
- Zhong Y, H. C. (2006). Effect of probiotics and yogurt on colonic microflora in subjects with lactose intolerance. *Wei Sheng Yan Jiu*.

Zimmer J, L. B.-S. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nut.*