



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Τίτλος εργασίας

**«ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΣ:**

**ΈΝΑΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ»**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ελευθερία Αλεξανδρή**

**Επιβλέπων καθηγητής:**

**Παναγιώτης Ζουμπουλάκης**

**Αιγάλεω, Φεβρουάριος, 2024**

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

<b>A/α</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
1)	ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΖΟΥΜΠΟΥΛΑΚΗΣ	Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων	
2)	ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΚΟΝΤΕΛΕΣ	Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων	
3)	ΘΑΛΕΙΑ ΤΣΙΑΚΑ	Έκτακτο Διδακτικό Προσωπικό ΕΣΠΑ	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ελευθερία Αλεξανδρή, του Παναγιώτη, με αριθμό μητρώου 18684065, φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.

Ο/Η Δηλών/ούσα

Ελευθερία Αλεξανδρή

(Υπογραφή)





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος αποτελεί το σύνολο των συμβιωτικών μικροοργανισμών του ανθρώπινου εντέρου, στο οποίο λαμβάνουν χώρα πληθώρα σημαντικών λειτουργιών όπως η σύνθεση βιταμινών, ο καταβολισμός βιομορίων, η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων και όχι μόνο. Ο ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, η διατροφή, η κληρονομικότητα και άλλα. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν τη συμμετοχή του μικροβιόκοσμου στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών του ξενιστή, όπως η παχυσαρκία.

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκοσμίως ένα πολύ σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας με σοβαρές επιπτώσεις στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα του πληθυσμού. Συσχετίζεται με την εμφάνιση άλλων προβλημάτων που αφορούν τόσο την σωματική όσο και την ψυχική υγεία των πασχόντων. Συνδέεται επίσης με χρόνια νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η δυσλιπιδαιμία. Παρ' όλα αυτά η παχυσαρκία είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη πρόληψη και θεραπεία.

Ορισμένοι τρόποι αντιμετώπισης περιλαμβάνουν την άσκηση, τη διατροφή, τη φαρμακευτική αγωγή και τα διατροφικά συμπληρώματα για απώλεια βάρους. Εναλλακτικοί τρόποι αντιμετώπισης της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση μικροβιώματος μέσω κοπράνων και την κατανάλωση υπερτροφών ή προιόντων από φαρμακευτικά φυτά. Στην παρούσα εργασία αναδεικνύονται τα είδη και η δράση των βιοδραστικών συστατικών που περιέχονται σε επιλεγμένες υπερτροφές και σε φαρμακευτικά φυτά που αλληλεπιδρούν με το μικροβίωμα με πιθανά οφέλη κατά της παχυσαρκίας.

## **ABSTRACT**

The gut microbiome is the set of symbiotic microorganisms of the human intestine, in which numerous important functions take place such as vitamin biosynthesis, biomolecule catabolism, regulation of inflammatory reactions and more. The human gut microbiota depends on several factors, such as age, diet, heredity, and more. Many studies indicate the involvement of the microbiota in the development of host metabolic disorders such as obesity.

Obesity is a very serious worldwide public health problem with serious effects on the morbidity and mortality of the population. It is associated with the appearance of other health problems concerning both the physical and mental health. It is also associated with chronic diseases such as arterial hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia.

Nevertheless, obesity can be treated with appropriate prevention and treatment. These include exercise, diet, medication and nutritional supplements for weight loss. Alternative ways may include microbiome transplantation through feces and the consumption of superfoods or medicinal plant products. Some types and action of bioactive components contained in selected superfoods and medicinal plants that interact with the microbiome beneficial for human health and anti-obesity are presented in this thesis.

## Περιεχόμενα

1 <sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος.....	9
1.1. Ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος.....	9
1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τον εντερικό μικροβιόκοσμο .....	11
1.3. Συμβίωση, δυσβίωση.....	13
1.4. Ρύθμιση μικροβιόκοσμου με χρήση προβιοτικών/πρεβιοτικών.....	14
1.5. Ρόλος του εντερικού μικροβιώματος για την υγεία του ανθρώπου και σε συγκεκριμένα νοσήματα .....	19
2 <sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Παχυσαρκία .....	27
2.1. Ορισμός και περιγραφή προβλήματος.....	27
2.2. Ταξινόμηση παχυσαρκίας.....	30
2.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	31
2.3.1. Περιβάλλον και τρόπος ζωής .....	31
2.3.2. Κληρονομικότητα και γενετική βάση της παχυσαρκίας.....	31
2.3.3. Ενδοκρινικά αίτια παχυσαρκίας.....	32
2.3.4. Γενετικά σύνδρομα:.....	33
2.3.5. Φάρμακα:.....	34
2.4. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ .....	35
2.4.1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	36
2.4.2. Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	36
2.4.3. Υπνοαπνοϊκό Σύνδρομο και άλλες αναπνευστικές παθήσεις.....	37
2.4.4. Πεπτικές δυσλειτουργίες και μυοσκελετικά προβλήματα .....	38
2.4.5. Ενδοκρινικές ανωμαλίες και υπογονιμότητα.....	38
2.4.6. Καρκίνος και πρόωρη θνησιμότητα .....	39
2.4.7. Ψυχολογικές επιπτώσεις.....	40
2.5. ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ .....	41
2.5.1. Απώλεια βάρους με άσκηση και διαίτα .....	41
2.5.2. Φαρμακευτική Αγωγή.....	41
2.5.3. Διατροφικά Συμπληρώματα Για Απώλεια Βάρους.....	43
2.5.3.3. Χρήση Ασβεστίου .....	46
2.5.3.4. Συζευγμένο λινολεϊκό οξύ.....	47
3 <sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Συσχέτιση εντερικού μικροβιόκοσμου με παχυσαρκία ( και πιθανοί μηχανισμοί) .....	49
3.1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ .....	49

3.1.1. Βακτήρια του εντέρου .....	49
3.1.2. Εντερικές μη βακτηριακές κοινότητες .....	50
3.2. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει την παχυσαρκία .....	51
3.2.1. Διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης .....	51
3.2.2. Σύνθεση και αποθήκευση λιπιδίων.....	53
3.2.3. Κεντρική όρεξη και συμπεριφορά σίτισης .....	55
3.3. ΠΙΘΑΝΟΙ Η ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΥ .....	57
3.3.1.Μεταμόσχευση μικροβιώματος μέσω κοπράνων (FMT).....	57
3.3.2.Υπερτροφές-Superfoods .....	57
3.3.3.Αρωματικά-Φαρμακευτικά φυτά κατά της παχυσαρκίας .....	62
3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	66
3.5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	67
<b>ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	67
<b>ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	95



# 1<sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος

## 1.1. Ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος

Το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου αντιπροσωπεύει το σύνολο των γονιδίων που βρίσκονται στις διάφορες περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτό το πολύπλοκο οικοσύστημα αποτελείται από δεκάδες εκατομμύρια μικροοργανισμούς, που ανήκουν σε περίπου 400-500 διαφορετικά γένη μικροβίων (ΠΙΝΑΚΑΣ 1). Η αλληλεπίδραση αυτών των μικροβίων, μεταξύ τους και με το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου, συμβάλλει στην ομοίωση του οργανισμού. Στο εντερικό μικροβίωμα πραγματοποιούνται σημαντικές λειτουργίες όπως η βιοσύνθεση βιταμινών, ο καταβολισμός βιομορίων, ο μεταβολισμός χολικών αλάτων και η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων. Επιπλέον, το εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει διαφοροποιήσεις μεταξύ ατόμων και εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου, δημιουργώντας ένα μοναδικό μικροβιακό προφίλ για κάθε άτομο.

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα περιλαμβάνει βακτήρια, αρχαία (αρχαιοβακτήρια), ιούς, μύκητες και πρωτόζωα, τα οποία είναι συνδεδεμένα με το περιβάλλον του ανθρώπινου εντέρου. Τα βακτήρια αποτελούν την καλύτερα μελετημένη ομάδα μεταξύ αυτών. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι τα μικροβιακά κύτταρα μπορούν να ταξινομηθούν αποτελεσματικά σε διάφορους εντεροτύπους, βασισμένους σε συγκεκριμένα βακτηριακά γένη, ενώ διατηρούν υψηλή λειτουργική ομοιομορφία. Αυτή η ομοιομορφία δεν σχετίζεται με χαρακτηριστικά του ξενιστή, όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και η εθνικότητα (Inna Sekirov et al., 2010). Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου μπορεί να χωριστεί σε τρεις κύριες ομάδες ή "εντερότυπους" ανάλογα με τον κυρίαρχο γενετικό πληθυσμό.

- Εντερότυπος 1): Bacteriodes
- Εντερότυπος 2): Prevotella
- Εντερότυπος 3): Ruminococcus

Ωστόσο, καθώς παρατηρούνται πολλές ενδιάμεσες καταστάσεις στο ανθρώπινο έντερο, η παραπάνω κατηγοριοποίηση δεν αντικατοπτρίζει επαρκώς τα σύγχρονα δεδομένα. Η κυρίαρχη εμφάνιση ενός συγκεκριμένου εντερότυπου επηρεάζεται κυρίως από διαιτητικούς παράγοντες (Jeffery et al., 2012).

Οι εξελίξεις στην επιστήμη της γονιδιωματικής και της βιοπληροφορικής έχουν συμβάλει στην εξατομικευμένη παροχή πληροφοριών για το εντερικό μικροβίωμα, οι οποίες μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες για τον χαρακτηρισμό και τη βελτίωση της υγείας ατόμων που αντιμετωπίζουν διάφορες γαστρεντερικές και άλλες νόσους. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι αλλαγές στην ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας σχετίζονται με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, διατροφικές διαταραχές, αλλεργίες και ακόμη και την εξέλιξη κάποιων μορφών καρκίνου του εντέρου. Κατά συνέπεια, οι πληροφορίες που προκύπτουν από τη μελέτη του εντερικού μικροβιώματος αποτελούν σημαντικό εργαλείο στον τομέα της υγείας (Mentis et al., 2013).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φύλα βακτηρίων με παραδείγματα βακτηρίων σε επίπεδο γένους που αποικίζουν τον άνθρωπο. Ο κατάλογος περιλαμβάνει μόνο τα φύλα βακτηρίων συμβιωτικών ή παθογόνων για τον άνθρωπο και δεν είναι πλήρης. (Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire).

Συνομοταξία ή φύλο	Ομοταξία ή κλάση	Τάξη	Οικογένεια	Γένος
<b>Proteobacteria</b>	Alphaproteobacteria	Rickettsiales	Rickettsiaceae	Rickettsia
		Rhizobiales	Brucellaceae	Brucella
	Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria
		Burkholderiales	Alcaligenaceae	Bordetella
	Gammaproteobacteria	Legionellales	Coxiellaceae	Coxiella
			Legionellaceae	Legionella
		Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas
		Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio
		Aeromonadales	Aeromonaceae	Aeromonas
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Enterobacter, Escherichia, Salmonella
	Pasteurellales	Pasteurellaceae	Aggregatibacterium, Haemophilus, Pasteurella	
	Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae	Campylobacter
<b>Firmicutes</b>	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium
			Lachnospiraceae	Lachnospira
		Ruminococcaceae	Faecalibacterium, Ruminococcus	
	Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus
			Bacillaceae	Bacillus
		Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus, Pediococcus
			Enterococcaceae	Enterococcus
			Streptococcaceae	Streptococcus, Lactococcus
<b>Actinobacteria</b>	Actinobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	Campylobacter
			Mycobacteriaceae	Mycobacterium
			Micrococaceae	Microbacterium
		Bifidobacteriales	Bifidobacteraceae	Bifidobacterium
<b>Fusobacteria</b>	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
			Leptotrichiaceae	Streptobacillus
<b>Bacteroidetes</b>	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteriodaceae	Bacteroides
			Porphyromonadeceae	Porphyromonas
			Prevotellaceae	Prevotella
	Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Flavobacterium
<b>Verrucomicrobia</b>	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Verrucomicrobium

## 1.2. Παράγοντες που επηρεάζουν τον εντερικό μικροβιόκοσμο

Η σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου είναι διαφορετική για τον κάθε ξενιστή, εξελίσσεται κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου και επηρεάζεται από πολλούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Μερικοί από αυτούς είναι η διατροφή, ο τρόπος τοκετού, η κληρονομικότητα, το περιβάλλον, ο τρόπος ζωής και η φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση προβιοτικών και πρεβιοτικών, καθώς η λήψη αντιβιοτικών φαρμάκων.

### i. Ενδομήτρια περίοδος και τρόπος τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική)

Υπάρχουν όλο και περισσότερα δεδομένα τα οποία αποδεικνύουν ότι ο εντερικός μικροβιόκοσμος του ανθρώπου ξεκινά πριν την γέννηση του νεογνού. Το μηκόνιο (τα πρώτα κόπρανα του μωρού) περιέχει βακτήρια, όπου επικρατούν τα Firmicutes. Έπειτα τα βακτήρια εισέρχονται στον εντερικό αυλό του εντέρου του εμβρύου μέσω του πλακούντα και του κυκλοφορικού συστήματος. (Rodríguez et al, 2015).

Μετά τη γέννησή, το έντερο του ατόμου κατοικείται από ποικίλα μικροβιακά στελέχη, καθιστώντας τον εντερικό μικροβιόκοσμο ξεχωριστό για κάθε άτομο. Αυτή η κοινότητα μικροβίων υφίσταται συνεχείς αλλαγές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του (Ianiri et al., 2014). Ο τρόπος που γίνεται η γέννηση επηρεάζει σημαντικά αυτήν την ποικιλία των μικροοργανισμών (Riiser, 2015). Κατά τη φυσιολογική γέννηση, το βρέφος έρχεται σε επαφή με μικροοργανισμούς από τον εντερικό σωλήνα ή τον κόλπο της μητέρας του, ενώ αντίθετα σε περίπτωση καισαρικής τομής, το νεογνό έρχεται αντιμέτωπο με μικροοργανισμούς από το περιβάλλον του νοσοκομείου. Αυτή η διαφορά στην έκθεση επηρεάζει τον τύπο των μικροοργανισμών που εγκαθίστανται, με την καισαρική γέννηση να συνδέεται με καθυστερημένη εγκατάσταση από *Bacteroides*, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Στα βρέφη από καισαρική τομή, ο εντερικός μικροβιόκοσμος ενδέχεται να είναι διαταραγμένος για μερικούς μήνες ή ακόμη και χρόνια (Rodríguez et al., 2015).

### ii. Διατροφή

Οι διατροφικές συνήθειες είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας του περιβάλλοντος που επηρεάζει την ανάπτυξη των μικροοργανισμών στο έντερο του ανθρώπου. Αναλύσεις για την εντερική μικροχλωρίδα ατόμων από διάφορες χώρες έχουν δείξει ότι τα πρότυπα της συνδέονται περισσότερο με τη διατροφή σε σύγκριση με άλλους παράγοντες, όπως ηλικία, φύλο, σωματικό βάρος και εθνικότητα. Η κατανάλωση ζωικών ή φυτικών προϊόντων, είτε σε βραχυπρόθεσμη είτε σε μακροπρόθεσμη βάση, επηρεάζει τη δομή του εντερικού μικροβιόκοσμου, με αποτέλεσμα την αλλαγή στη μικροβιακή έκφραση των γονιδίων των μικροοργανισμών.

Η προσωρινή κατανάλωση διατροφής πλούσιας σε ζωικά προϊόντα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των μικροοργανισμών όπως τα *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bifidobacterium*, ενώ παράλληλα παρατηρείται μείωση στα επίπεδα των *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus bromii*, τα οποία ανήκουν στα Firmicutes. Οι τελευταίοι αποτελούν πληθυσμούς που κυρίως μεταβολίζουν πολυσακχαρίτες φυτικής προέλευσης (David et al, 2014). Σε ενήλικες Αμερικάνους, η μακροχρόνια κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε ζωικά προϊόντα σχετίζεται με τον πληθυσμό του γένους *Bacteroides*, ενώ η μακροχρόνια κατανάλωση φρούτων και λαχανικών από ηλικιωμένους συνδέεται με αύξηση των πληθυσμών του γένους *Prevotella*.

Εντούτοις, παρόλο που ο εντερικός μικροβιόκοσμος ανταποκρίνεται σε βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη διατροφή, οι μακροπρόθεσμες αλλαγές στα θρεπτικά συστατικά είναι καθοριστικές για την εξέλιξη του μικροβιακού πληθυσμού (Jeffery and O'Toole, 2013).

Σε 153 Ιταλούς, η εκτίμηση του πληθυσμού του εντέρου τους, έδειξε ότι η κατανάλωση τροφίμων φυτικής προέλευσης συνδέεται με ένα ευεργετικό σύνολο γονιδίων των μικροοργανισμών του εντέρου (microbiome) (De Filippis et al, 2015). Η Μεσογειακή διατροφή, που χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση δημητριακών, λαχανικών, οσπρίων και φρούτων, προσφέρει πολλά οφέλη στο έντερο των ανθρώπων. Αντιθέτως, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και οι παρενέργειες που προκαλεί στην υγεία συνδέονται με ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο, γνωστές και ως δυσβίωση (De Filippis et al, 2015), (Engen et al, 2015).

Ακόμη, ο εντερικός μικροβιόκοσμος των μωρών επηρεάζεται από τον τρόπο σίτισής τους κατά τους πρώτους μήνες της ζωής τους. Τα βρέφη που θηλάζουν έρχονται σε επαφή με τον εντερικό μικροβιόκοσμο που παρέχει το γάλα, το οποίο περιλαμβάνει πάνω από 700 είδη βακτηρίων, με αποτέλεσμα να αναπτύσσουν ισχυρότερο ανοσοποιητικό σύστημα. Το μητρικό γάλα επίσης περιέχει πολλούς αμυντικούς παράγοντες, οι οποίοι δεν περιέχονται στα υποκατάστατα. (Rodríguez et al, 2015), (Narayan et al, 2015).

### **iii. Κληρονομικότητα**

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ του γονότυπου του ξενιστή και της σύστασης των βακτηρίων στο εντερικό. Παρόλα αυτά, υπάρχουν σαφείς ένδειξεις ότι ο γονότυπος του ατόμου επηρεάζει τους πληθυσμούς βακτηρίων στο εντερικό σύστημα. Μεταβολές της σύνθεσης των μικροοργανισμών στο έντερο μπορούν να προκληθούν από απλές μεταλλάξεις γονιδίων. (Rodríguez et al, 2015). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους συμβαίνει αυτή η επίδραση. Οι ελάχιστες μελέτες που έχουν συγκρίνει τον εντερικό μικροβιόκοσμο μεταξύ μελών της ίδιας οικογένειας δείχνουν ότι αυτή η επίδραση είναι σημαντική. Μια μελέτη σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα δείχνει ότι υπάρχει μεγαλύτερη ομοιότητα στον εντερικό μικροβιόκοσμο μεταξύ μονοζυγωτικών παρά διζυγωτικών αδερφών, υποδεικνύοντας τη σημασία του γενετικού υποβάθρου (Merwe et al, 1983). Επιπλέον, το 2001 παρατηρήθηκε ότι ο εντερικός μικροβιόκοσμος μεταξύ ίδιων στελεχών ποντικών έδειξε μεγαλύτερες ομοιότητες από ποντίκια διαφορετικού είδους, ακόμη και με επίδραση κοινού περιβάλλοντος (Vaahtonuo et al, 2001).

### **iv. Η κατανάλωση αντιβιοτικών**

Τα αντιβιοτικά, παρόλο που επιδρούν στους παθογόνους μικροοργανισμούς, έχουν αρνητικές επιπτώσεις στους συμβιώντες του εντέρου. Κατά τη χρήση αντιβιοτικών, ειδικά αυτών που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα δράσης, παρατηρείται αλλαγή στην ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιόκοσμου. Η ποικιλία των μικροοργανισμών μειώνεται, πολλά στελέχη χάνονται, και επανεμφανίζονται σταδιακά. Αυτό προκαλεί σημαντική ανησυχία στους ειδικούς στον τομέα της υγείας του εντέρου (Cresci and Bawden, 2015), (Jandhyala et al, 2015).

### **v. Ο τρόπος ζωής και η φυσική δραστηριότητα**

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής είναι ένας παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τον εντερικό μικροβιόκοσμο. Η καθιστική ζωή, σε συνδυασμό με θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και την κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης πλούσια σε κορεσμένα λίπη, προκαλεί ανακατάταξη στον πληθυσμό των μικροοργανισμών του εντέρου (Conlon and Bird, 2015). Η συχνή ή μέτρια άσκηση επιδρά θετικά στην άμυνα του εντέρου, στα γονίδια των μικροοργανισμών, καθώς και στην ποικιλομορφία των μικροοργανισμών του εντέρου (Clarke et al, 2014). Επίσης, το κάπνισμα επηρεάζει τη σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου, προκαλώντας αύξηση των πληθυσμών των γενών *Bacteroides*-*Prevotella*. Το άγχος επηρεάζει την κινητικότητα του εντέρου, με αποτέλεσμα την αλλαγή στη δομή των μικροβιακών πληθυσμών και αποτελεί παράγοντα για την ανάπτυξη φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Conlon and Bird, 2015).

### 1.3. Συμβίωση, δυσβίωση

Η σχέση μεταξύ του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος και του ξενιστή είναι συμβιωτική, όπου και οι δύο πλευρές επωφελούνται. Ο ξενιστής παρέχει ένα περιβάλλον για την ανάπτυξη και τη διατροφή των εντερικών βακτηρίων, ενώ αυτά, από την πλευρά τους, συνδράμουν στην καλή λειτουργία του ξενιστή. Επίσης, προάγουν την αντίσταση σε λοιμώξεις και διευκολύνουν την απορρόφηση των τροφών από τον ξενιστή. (Ubeda and Pamer, 2012). Είναι εμφανές, λοιπόν, ότι οι ευκαρυωτικοί ξενιστές και τα εντερικά βακτήρια έχουν εξελιχθεί με αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις που βασίζονται σε οφέλη όσον αφορά τη διατροφή. Όταν, ωστόσο, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται (δυσβίωση), όπως σε περιπτώσεις χρήσης αντιβιοτικών και κατάχρησης οινόπνευματος, μπορεί να προκληθούν παθολογικές καταστάσεις, όπως φλεγμονές του εντέρου ή μεταβολικές διαταραχές.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των (συμβιωτικών) μικροβίων αποτελεί ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα ζητήματα όσον αφορά το ανθρώπινο εντερικό μικρόβιομα. Για παράδειγμα, τα μέλη της οικογένειας *Bacteroides* και *Prevotellaceae* (που ανήκουν, επίσης, στο φύλο των *Bacteroides*) στο έντερο, έχει παρατηρηθεί ότι έχουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ τους, γεγονός που μπορεί να αντανakλά σε εναλλακτικές «μεταβολικές εξειδικεύσεις» σε ένα κατά τα άλλα παρόμοιο εντερικό περιβάλλον. Αντίστροφα, μεταξύ των μελών της οικογένειας των *Aggregatibacter* και εκείνης των *Flavobacteriaceae* τα οποία είναι διαφορετικής οικογένειας, σχετίζονται θετικά. (Faust K, et al., 2012). Οι παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στη συμβίωση και στον ανταγωνισμό των μικροβίων, ελπίζεται να διαλευκανθούν περισσότερο στην σύγχρονη εποχή των “omics”. (Chaston and Douglas, 2012).

Ο οργανισμός του ξενιστή έρχεται σε επαφή τόσο με παθογόνα μικρόβια από το περιβάλλον όσο και με τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας. Παλαιότερες μελέτες για το ανοσοποιητικό σύστημα εστίαζαν σε μηχανισμούς άμυνας έναντι των παθογόνων μικροβίων. Στις μέρες μας είναι γνωστό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξελιγμένο κατά τρόπο τέτοιο, ώστε να μπορεί να παρέχει φιλοξενία σε συμβιωτικές βακτηριακές κοινότητες αυξανόμενης πολυπλοκότητας και ταυτόχρονα να διατηρεί την ικανότητα καταπολέμησης των παθογόνων βακτηρίων. (Cerf-Bensussan and Gaboriau-Routhiau, 2010).

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και τη λειτουργία της ανοσίας, τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης. Οι πειραματικές μελέτες που συνέκριναν μύες με φυσιολογική χλωρίδα στο έντερό τους με μύες που είχαν στείρο μικροβίων, δηλαδή "germ-free" (ΣΜ), έχουν αποκαλύψει σημαντικές πτυχές της σχέσης μεταξύ του μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε ΣΜ μύες, έχει παρατηρηθεί ότι οι σπλήνες τους περιέχουν λιγότερα και μικρότερα βλαστικά κέντρα στους λεμφαδένες, ενώ παρατηρείται μειωμένος αριθμός CD4+ T κυττάρων μνήμης στο εντερικό επίθηλιο. Επιπλέον, η παραγωγή κυτταροκινών είναι περιορισμένη σε ανοσιακή απόκριση τύπου Th2, και τα ζώα αυτά έχουν ελαττωμένη ικανότητα έκκρισης μικροβιοκτόνων παραγόντων. Ωστόσο, ο επαναποικισμός των ΣΜ μυών με ειδικά για τους μύες βακτήρια, όπως το *Bacteroides fragilis*, μπορεί να αντιστρέψει ορισμένες από αυτές τις διαταραχές. Πειραματικά, η αποκατάσταση της συστημικής ανεπάρκειας των T κυττάρων και η διόρθωση της ανισορροπίας του λόγου Th1/Th2 σε ΣΜ μύες επιτεύχθηκε μετά τον επαναποικισμό του εντέρου τους με το βακτήριο *Bacteroides fragilis* (Mazmanian SK, et al., 2005). Παρόμοιες ανακαλύψεις υπογραμμίζουν τη σημασία του εντερικού μικροβιώματος στη φυσιολογική ανάπτυξη του περιφερικού ανοσοποιητικού συστήματος σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το μικροβίωμα του ανθρώπου ασκεί επίδραση στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα είναι αντικείμενο ενδελεχούς επιστημονικής έρευνας, ακόμα και στις σημερινές μέρες. Πρόσφατες ανακαλύψεις έχουν επισημάνει ότι οι διαλυτοί παράγοντες από το εντερικό μικροβίωμα μπορούν να μεταφερθούν από το γαστρεντερικό σύστημα στην κυκλοφορία του αίματος, προκαλώντας την ενεργοποίηση των πρωτογενών ανοσολογικών κυττάρων. (Clarke TB, et al., 2010).

#### 1.4. Ρύθμιση μικροβιόκοσμου με χρήση προβιοτικών/πρεβιοτικών

##### 1.4.1. Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί

Ο τρέχων ορισμός, ο οποίος διατυπώθηκε το 2002 από τους ειδικούς της ομάδας εργασίας FAO (Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών) και της ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας), ορίζει τα προβιοτικά ως "ζωντανά στελέχη αυστηρά επιλεγμένων μικροοργανισμών που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσδίδουν όφελος για την υγεία του ξενιστή" (FAO, 2002). Η γνώση των ευεργετικών επιδράσεων της ζύμωσης του γαλακτικού οξέος στην ανθρώπινη υγεία χρονολογείται από την αρχαιότητα. Οι αρχαίοι Ρωμαίοι και οι Έλληνες γνώριζαν διάφορες συνταγές για το ζυμωμένο γάλα. Στην αρχαία Αίγυπτο καταναλώναν ένα συγκεκριμένο είδος ξινόγαλου, το «leben raib», που παρασκευαζόταν από βουβαλίσιο, αγελαδινό ή κατσικίσιο γάλα. (Hosono A., 1992).

Τα προβιοτικά προϊόντα μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα επιλεγμένα μικροβιακά στελέχη. Οι ανθρώπινοι προβιοτικοί μικροοργανισμοί κυρίως ανήκουν στα εξής γένη: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, και *Enterococcus*. Επιπλέον, στελέχη θετικών κατά Gram βακτηρίων που ανήκουν στο γένος *Bacillus*, καθώς και ορισμένα στελέχη ζύμης που ανήκουν στο γένος *Saccharomyces*, χρησιμοποιούνται συνήθως σε προβιοτικά προϊόντα (Simon O., 2005).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προβιοτικοί μικροοργανισμοί σύμφωνα με τον Holzapfel (2001). (Kanai T., et al., 2015).

Lactobacillus	Bifidobacteria	Διάφορα γαλακτικά βακτήρια	Διάφοροι μικροοργανισμοί
Lactobacillus Acidophilus	Bifidobacterium animalis	Enterococcus Faecium	Escherichia coli
Lactobacillus casei	Bifidobacterium breve	Leuconostoc mesenteroides	Saccharomyces boulardi
Lactobacillus johnsonii	Bifidobacterium infantis		Clostridium butyricum
Lactobacillus reuteri	Bifidobacterium longum		
Lactobacillus rhamnosus	Bifidobacterium adolescentis		
Lactobacillus salvarius	Bifidobacterim Lactis		
Lactobacillus plantarum	Bifidobacterim bifidum		
Lactobacillus crispatus			

Τα προβιοτικά έχουν πολλές ευεργετικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Το κύριο πλεονέκτημά τους είναι η επίδραση στην ανάπτυξη της μικροχλωρίδας που κατοικεί στον οργανισμό, εξασφαλίζοντας τη σωστή ισορροπία μεταξύ παθογόνων και ωφέλιμων βακτηρίων. (Schachtsiek M., et al., 2004), (Oelschlaeger T.A., 2010). Ζωντανοί μικροοργανισμοί που πληρούν τα ισχύοντα κριτήρια χρησιμοποιούνται στην παραγωγή λειτουργικών τροφίμων και στη συντήρηση των προϊόντων διατροφής. Η θετική τους δράση χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση της φυσικής μικροχλωρίδας μετά από αντιβιοτική θεραπεία (Cremonini F., et al., 2002), (Johnston B.C., et al., 2006).

Μια άλλη σημαντική λειτουργία των προβιοτικών είναι η εξουδετέρωση της δραστηριότητας της παθογόνου εντερικής μικροχλωρίδας που εισάγεται από μολυσμένα τρόφιμα και το περιβάλλον. Έτσι, τα προβιοτικά μπορούν αποτελεσματικά να αναστείλουν την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων, όπως το *Clostridium perfringens* (Schoster A., et al., 2013), το *Campylobacter jejuni* (JimmySaint-Cyr M., et al., 2017), η *Salmonella Enteritidis* (Carter A., et al., 2017), το *Escherichia coli* (Chingwaru & Vidmar, 2017), διάφορα είδη *Shigella* (Hussain s.a., et al., 2017), *Staphylococcus* (Sikorska and Smoragiewicz, 2013) και *Yersinia* (De Montijo-Prieto S., et al., 2015), προλαμβάνοντας έτσι την τροφική δηλητηρίαση.

Ακόμη έχει επιβεβαιωθεί η θετική επίδραση τους στις διαδικασίες πέψης, στη θεραπεία των τροφικών αλλεργιών (Thomas D.W., 2010), (Heczko P., et al., 2005) και στην οδοντική τερηδόνα (Nase L., et al., 2001). Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί όπως ο *Lactobacillus plantarum* (Li & Gu., 2016), ο *Lactobacillus reuteri* (Gu Q., et al., 2015), το *Bifidobacterium adolescentis* και το *Bifidobacterium pseudocatenulatum* (Pompei A., et al., 2007) είναι φυσικοί παραγωγοί βιταμινών της ομάδας Β (Β1, Β2, Β3, Β9, Β1, Β1). Αυξάνουν επίσης την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού συστήματος, ενισχύουν την απορρόφηση βιταμινών και ανόργανων ενώσεων και διεγείρουν την παραγωγή οργανικών οξέων και

αμινοξέων (Sanders M.E., et al., 2014), (Nova E., et al., 2007), (Mishra & Lambert, 1996), (Ouweland A.C., et al., 1999). Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί μπορεί επίσης να είναι σε θέση να παράγουν ένζυμα, όπως εστεράση, λιπάση και συνένζυμα A, Q, NAD και NADP. Ορισμένα προϊόντα του μεταβολισμού των προβιοτικών μπορεί επίσης να εμφανίζουν αντιβιοτικές (οξεοφιλίνη, βακιτρακίνη, λακτακίνη), αντικαρκινογόνες και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες (Nova E., et al., 2007), (Reid G., et al., 1988), (Schellenberg J., et al., 2006), (Ishikawa H., et al., 2005).

Οι μοριακές και γενετικές μελέτες επέτρεψαν τον προσδιορισμό των βασικών στοιχείων της ευεργετικής επίδρασης των προβιοτικών, που περιλαμβάνουν τέσσερις μηχανισμούς:

1. Ανταγωνισμός μέσω της παραγωγής αντιμικροβιακών ουσιών (Vandenbergh P.A., 1993).
2. Ανταγωνισμός με παθογόνα για προσκόλληση στο επιθήλιο και για θρεπτικά συστατικά (Guillot J.F., 2003).
3. Ανοσοτροποποίηση του ξενιστή (Isolauri E., et al., 2003).
4. Αναστολή παραγωγής βακτηριακής τοξίνης (Brandao R.L., 1998).

Οι δύο πρώτοι μηχανισμοί συνδέονται άμεσα με την επίδρασή τους σε άλλους μικροοργανισμούς και αποτελούν σημαντικά μέσα για την προστασία και θεραπεία από λοιμώξεις, καθώς και για τη διατήρηση της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας του ξενιστή. Η ικανότητα των προβιοτικών να συν-συσσωματώνονται μπορεί να δημιουργήσει ένα προστατευτικό φράγμα που εμποδίζει τα παθογόνα βακτήρια από τον αποικισμό του επιθηλίου (Schachtsiek M., et al., 2004). Τα προβιοτικά βακτήρια έχουν τη δυνατότητα να προσκολληθούν στα επιθηλιακά κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι τα παθογόνα. Αυτός ο μηχανισμός ασκεί σημαντική επίδραση στην κατάσταση της υγείας του ξενιστή. Επιπλέον, η προσκόλληση προβιοτικών μικροοργανισμών στα επιθηλιακά κύτταρα μπορεί να πυροδοτήσει έναν καταρράκτη σηματοδότησης, οδηγώντας σε ανοσολογική διαμόρφωση. Ακόμη, η απελευθέρωση ορισμένων διαλυτών συστατικών μπορεί να προκαλέσει άμεση ή έμμεση (μέσω επιθηλιακών κυττάρων) ενεργοποίηση ανοσολογικών κυττάρων. Αυτή η επίδραση παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία μολυσματικών ασθενειών, καθώς και στη χρόνια φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα ή τμήματος αυτού (Oelschlaeger T.A., 2009). Υπάρχουν επίσης προτάσεις για έναν πιθανό ρόλο των προβιοτικών στην εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων (Collado M.C., et al., 2007).

Οι *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν το ρόλο των ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους που παράγονται από προβιοτικούς μικροοργανισμούς, όπως το υδροϋπεροξειδίο και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, στην αναστολή της αναπαραγωγής των παθογόνων (Oelschlaeger T.A., 2009). Για παράδειγμα, τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus* μπορεί να παράγουν βακτηριοσίνες, περιλαμβανομένων ουσιών χαμηλού μοριακού βάρους (LMWB-αντιβακτηριακά πεπτίδια), καθώς και υψηλού μοριακού βάρους (βακτηριοσίνες κατηγορίας III) και ορισμένα αντιβιοτικά. Τα προβιοτικά βακτήρια (π.χ. *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*) μπορεί να παράγουν τα λεγόμενα αποσυζευγμένα χολικά οξέα (παράγωγα χολικών οξέων), επιδεικνύοντας ισχυρότερη αντιβακτηριακή δράση από τα χολικά άλατα που παράγονται από τον ξενιστή τους (Oelschlaeger T.A., 2009), (Begley M., et al., 2006). Η απόκτηση αντοχής στους μεταβολίτες που παράγουν τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus*



απαιτεί περαιτέρω μελέτες. Η θρεπτική ουσία που απαιτείται για την επιβίωση σχεδόν όλων των βακτηρίων, εκτός από εκείνα που ανήκουν στην ομάδα των βακτηρίων του γαλακτικού οξέος, είναι ο σίδηρος. Συγκεκριμένα, τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus* δεν εξαρτώνται από την παρουσία σιδήρου στο φυσικό περιβάλλον τους. Αυτό μπορεί να αποτελεί πλεονέκτημα για τα *Lactobacillus* σε σχέση με άλλους μικροοργανισμούς (Weinberg E.D., 1997). Συγκεκριμένα, το *Lactobacillus delbrueckii* επηρεάζει τη λειτουργία άλλων μικροοργανισμών με τον τρόπο που δεσμεύει το υδροξείδιο του σιδήρου στην κυτταρική του επιφάνεια, καθιστώντας το μη διαθέσιμο για άλλα μικρόβια (Elli M., 2000).

#### *1.4.2. Μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες - Πρεβιοτικά*

Οι πρεβιοτικές ουσίες αποτελούν σημαντικό στοιχείο για την υγεία του εντερικού συστήματος. Αυξάνουν επιλεκτικά την ποσότητα και τη δραστηριότητα των ωφέλιμων βακτηρίων στο εντερικό οικοσύστημα, ενισχύοντας τη ζύμωση και την παραγωγή σημαντικών ενώσεων όπως τα SCFA. Αυτά τα κορεσμένα λιπαρά οξέα παρέχουν οφέλη για την υγεία του ξενιστή (Sivieri K., et al., 2014), (Abbeele VDP., et al., 2013). Επίσης, επηρεάζουν το εντερικό pH και την οσμωτική κατακράτηση νερού, προάγοντας έτσι την υγεία του πεπτικού συστήματος. (Crittenden & Playne, 2009). Τα πρεβιοτικά δεν είναι αλλεργιογόνα και δεν πολλαπλασιάζουν την αντοχή στα αντιβιοτικά γονίδια. Η χρήση τους μπορεί να γίνει με μακροχρόνιο τρόπο για προληπτικούς σκοπούς χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά. Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η δράση των πρεβιοτικών στην εξάλειψη παθογόνων είναι πιο περιορισμένη σε σύγκριση με τα αντιβιοτικά. (Crittenden & Playne, 2009). Ωστόσο, οι πολλαπλές θετικές ιδιότητες των πρεβιοτικών τα καθιστούν μια φυσική και χρήσιμη επιλογή για τη διατήρηση της υγείας του εντερικού συστήματος.

Οι διαιτητικές ίνες και οι πρεβιοτικές ουσίες είναι δύο διαφορετικά αλλά συνδεδεμένα μεταξύ τους συστατικά που παίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία του εντερικού συστήματος. Ο όρος "πρεβιοτικές ουσίες" αναφέρεται σε συστατικά τροφίμων που δεν αφομοιώνονται στο γαστρεντερικό σωλήνα αλλά διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη και δραστηριότητα ωφέλιμων βακτηρίων στο παχύ έντερο. Ορισμένα πρότυπα πρεβιοτικά συμπεριλαμβάνουν την ινουλίνη, τη φρουκτοολιγοσακχαρίτη, τους γαλακτοολιγοσακχαρίτες και άλλες δομές που ωφελούν την υγεία των εντερικών βακτηρίων. Από την άλλη πλευρά, οι διαιτητικές ίνες είναι μη απορροφώμενα συστατικά τροφίμων που υποστηρίζουν την υγεία του πεπτικού συστήματος. Η βασική διαφορά τους είναι ότι τα πρεβιοτικά ζυμώνονται από αυστηρά καθορισμένες ομάδες μικροοργανισμών, ενώ οι διαιτητικές ίνες χρησιμοποιούνται από την πλειοψηφία των μικροοργανισμών του παχέος εντέρου (Ouwehand A., et al., 2005). Οι διαιτητικές ίνες περιλαμβάνουν διάφορα συστατικά όπως η κυτταρίνη, η πηκτίνη, οι ουσίες από θαλάσσια φύκια και άλλα. Και οι δύο κατηγορίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην υποστήριξη της υγείας του εντερικού συστήματος, και η κατανάλωσή τους συχνά συσχετίζεται με οφέλη για την υγεία.

Με βάση τον αριθμό των μονομερών που σχηματίζουν συνδέσμους μεταξύ τους, τα πρεβιοτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως δισακχαρίτες, ολιγοσακχαρίτες (με 3–10 μονομερή) και πολυσακχαρίτες. Οι κύριοι εκπρόσωποι των ολιγοσακχαριτών, σύμφωνα με

πλήρεις ερευνητικές μελέτες *in vitro* και *in vivo*, περιλαμβάνουν τους φρουκτοολιγοσακχαρίτες (FOS), τους γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS), τους ισομαλτοολιγοσακχαρίτες (IMO), τους διαξύλινους ολιγοσακχαρίτες (XOS), τους διαγαλακτοολιγοσακχαρίτες (TOS) και τους ολιγοσακχαρίτες σόγιας (SBOS), συμπεριλαμβανομένων (Patterson & Burkholder, 2003), (Annison G., κ.ά., 2003). Επιπλέον, πολυσακχαρίτες όπως η ινουλίνη, το άμυλο παλινδρόμησης, η κυτταρίνη, η ημικυτταρίνη ή η πηκτίνη μπορεί ενδεχομένως να λειτουργούν ως πρεβιοτικά.

Τα κριτήρια που περιγράφει ο Wang (2009) για την ταξινόμηση των πρεβιοτικών είναι σημαντικά για την κατανόηση της λειτουργίας και της αποτελεσματικότητας αυτών των συστατικών. (Wang Y., 2008). Συνοπτικά τα πέντε βασικά κριτήρια είναι τα εξής:

1. **Αντοχή στην πέψη:** Τα πρεβιοτικά πρέπει να παραμένουν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της πέψης, δηλαδή να μην πέπτονται ή να χωνεύονται εν μέρει στα ανώτερα τμήματα του πεπτικού σωλήνα. Αυτό εξασφαλίζει ότι τα πρεβιοτικά φτάνουν στο κόλον, όπου μπορούν να ασκήσουν τη λειτουργία τους. (Macfarlane G.T., et al., 2008).
2. **Ζύμωση από βακτήρια:** Η ζύμωση των πρεβιοτικών στο κόλον από δυνητικά ωφέλιμα βακτήρια είναι σημαντική. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην παραγωγή σημαντικών συστατικών όπως τα SCFAs, τα οποία έχουν ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία. (Crittenden R., et al., 2009)
3. **Επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα:** Η επιλεκτική διέγερση της ανάπτυξης και/ή της δραστηριότητας των εντερικών βακτηρίων θεωρείται σημαντική για την υποστήριξη της υγείας και της ευημερίας του ξενιστή. (Gibson G.R., et al., 2004).
4. **Αντοχή στις συνθήκες επεξεργασίας τροφίμων:** Τα πρεβιοτικά πρέπει να είναι ανθεκτικά και να παραμένουν αμετάβλητα κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας τροφίμων, ώστε να διατίθενται διαθέσιμα για βακτηριακό μεταβολισμό στο έντερο.
5. **Συνέπεια και αναλλοίωση:** Το τελευταίο κριτήριο προϋποθέτει ότι τα πρεβιοτικά πρέπει να παραμένουν αμετάβλητα, μη αποικοδομημένα ή χημικά αναλλοίωτα και διαθέσιμα για μεταβολισμό από τα βακτήρια του εντέρου. (Wang Y., 2008).

Τα τελικά προϊόντα που προκύπτουν από τον μεταβολισμό των υδατανθράκων κυρίως αποτελούνται από SCFA. Αυτά περιλαμβάνουν το οξικό οξύ, το βουτυρικό οξύ και το προπιονικό οξύ, τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας από τον ξενιστή (Grajek W., κ.ά., 2005). Κατά τη ζύμωση των υδατανθράκων, τα *Bifidobacterium* ή τα *Lactobacillus* μπορεί να παράγουν ουσίες που αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ επίσης ενισχύουν την οξύτητα του εντέρου (Gibson & Wang, 1994). Επιπλέον, τα βακτήρια του γένους *Bifidobacterium* φαίνεται να αντέχουν στα παραγόμενα σύντομα αλύκα και τη μείωση του pH. Μελέτες το 1997 και το 2003 από τον Bovee-Oudenhoven και συνεργάτες εξέτασαν τη χρήση της λακτουλόζης στην πρόληψη λοιμώξεων από *Salmonella Enteritidis* σε μοντέλο αρουραίου. Τα αποτελέσματα υποδήλωσαν ότι η οξίνιση του εντέρου λόγω της ζύμωσης της λακτουλόζης οδήγησε σε μειωμένη ανάπτυξη παθογόνων και αυξημένη μετατόπιση τους από το έντερο (Bovee-Oudenhoven I.M.J., κ.ά., 1997). Επίσης, αποδείχθηκε ότι η παροχή πρεβιοτικών αυξάνει την απορρόφηση μετάλλων, ιδίως μαγνησίου και ασβεστίου (De Preter V., κ.ά., 2011), (Demigne C., κ.ά., 2008).

Σχετικές έρευνες με το ορθοκολικό καρκίνωμα έχουν δείξει ότι η εμφάνιση της νόσου είναι λιγότερο συχνή σε άτομα που καταναλώνουν συχνά λαχανικά και φρούτα, τα οποία περιέχουν ινουλίνη και ολιγοφρουκτόζη (πρεβιοτικά) (Mojka K., 2014). Επιπλέον, ανάμεσα στα πλεονεκτήματα αυτών των πρεβιοτικών, σημειώνεται η μείωση των επιπέδων LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) στο αίμα, η ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος, η αυξημένη απορροφητικότητα του ασβεστίου, η διατήρηση της σωστής τιμής του εντερικού pH, η χαμηλή θερμοδική αξία και η ανακούφιση από συμπτώματα του πεπτικού έλκους και της κολπικής μυκητίασης (Socha P., et al., 2002). Η ινουλίνη και η ολιγοφρουκτόζη, ως πρεβιοτικά που συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία των διαιτητικών ίνων, έχουν επιπλέον επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία όπως την πρόληψη της καρκινογένεσης, την υποστήριξη της δυσανεξίας στη λακτόζη και τη θεραπεία της τερηδόνας (Jakubczyk & Kosikowska, 2000). Η μείωση των επιπέδων τριακυλογλυκερόλης στο αίμα με τη χορήγηση ινουλίνης σε αρουραίους υποδεικνύει άλλο ένα πιθανό θετικό αποτέλεσμα στην υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος. (Mojka K., 2014). Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η καθημερινή χρήση 12 g ινουλίνης για ένα μήνα οδήγησε σε μείωση των επιπέδων VLDL (λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας) στο αίμα (μείωση των τριακυλογλυκερών κατά 27% και της χοληστερόλης κατά 5%). Αυτή η επίδραση σχετίζεται με την επίδραση του πρεβιοτικού στον ηπατικό μεταβολισμό και την αναστολή της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης και της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Υποτίθεται επίσης ότι η ολιγοφρουκτόζη επιταχύνει τον καταβολισμό των λιπιδίων (Socha P., et al., 2002).

## 1.5. Ρόλος του εντερικού μικροβιώματος για την υγεία του ανθρώπου και σε συγκεκριμένα νοσήματα

### 1.5.1. Εντερικό μικροβίωμα και αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος αναφέρεται στην ανάπτυξη βλαβών στο τοίχωμα των αρτηριών λόγω της υπερβολικής παρουσίας LDL χοληστερόλης, οδηγώντας στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Οι παράγοντες που συνδέονται κυρίως με την εμφάνιση αυτής της νόσου περιλαμβάνουν την κακή διατροφή (πλούσια σε ζωικά λίπη, υψηλά τριγλυκερίδια), την παχυσαρκία, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και το κάπνισμα. Άλλοι παράγοντες που ενδέχεται να προκαλέσουν τη νόσο περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την προχωρημένη ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό. Η αθηροσκλήρωση αποτελεί σοβαρή απειλή για την υγεία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, ρήξη ανευρύσματος ή θρόμβωση αρτηριών.

Ο μεταβολισμός της εντερικής μικροχλωρίδας της χολίνης/φωσφατιδυλοχολίνης παράγει την τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω σε τριμεθυλαμινο-N-οξειδίο (TMAO), το οποίο επιταχύνει την αθηροσκλήρωση. Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει άμεσα τα υψηλά επίπεδα TMAO με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της σοβαρότητάς του. (Fernández-Ruiz I., 2017), (Organ C.L., et al., 2016). Αντίστοιχα, τα επίπεδα TMAO έχουν συσχετιστεί τόσο με το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας όσο και με τα καρδιαγγειακά συμβάντα. (Wang Z., et al., 2011).

Στα ποντίκια, μια δίαιτα πλούσια σε χολίνη αύξησε τα επίπεδα TMAO και την αθηροσκλήρωση, ανάλογα με τη δραστηριότητα του μικροβίου του εντέρου, όπως φαίνεται από τη θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. (Yang S., et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή, αλλάζοντας τη λειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση του ξενιστή. Η παραγωγή SCFAs από τη μικροχλωρίδα του εντέρου σχετίζεται με την υπέρταση, ως αποτέλεσμα της επίδρασης των SCFA στον αγγειακό τόνο. (Natarajan N., et al., 2016), (Cani P.D., et al., 2007), (Mell B., et al., 2015).

Σε άνδρες με αθηρωματική πλάκα στο τοίχωμα της καρωτίδας, η κατανάλωση ενός ροφήματος πλούσιου σε *Lactobacillus plantarum* (DSM9843) δείχνει να προκαλεί αυξημένη ποικιλομορφία στα βακτήρια, σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ένα εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα ορισμένων βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων (SCFA) (Karlsson C., et al., 2010), υπονοώντας ότι η κατανάλωση αυτού του στελέχους μπορεί να αποτελεί στρατηγική για την προώθηση της ποικιλομορφίας των εντερικών βακτηρίων σε ασθενείς με αθηρωματική πλάκα στο τοίχωμα της καρωτίδας.

Επιπλέον, οι μεταγονιδιωματικές αναλύσεις έχουν καταδείξει ότι η σύνθεση του μικροβιώματος παρουσιάζει μεταβολή σε ασθενείς με ασταθείς πλάκες συγκριτικά με αυτούς που έχουν σταθερές πλάκες. Οι ασταθείς πλάκες συσχετίζονται με μειωμένα επίπεδα κοπράνων *Roseburia* και με αυξημένη θεωρητική ικανότητα του μικροβιώματος να παράγει προφλεγμονώδεις πεπτιδογλυκάνες, καθώς και με μειωμένη παραγωγή αντιφλεγμονωδών καροτενίων (Karlsson F.H., et al., 2012).

Άλλα παραδείγματα της σχέσης μεταξύ μικροχλωρίδας και αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση μετφορμίνης και την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως. Η μετφορμίνη, ένα διγουανιδικό αντιδιαβητικό φάρμακο που ευρέως χρησιμοποιείται σε ενήλικες, έχει αποδειχθεί ότι έχει θετικά αποτελέσματα για την πρόληψη του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και να μειώσει την εμφάνιση ή τη θνησιμότητά της, όχι μόνο με άμεσες επιδράσεις αλλά και λόγω των πιθανών επιπτώσεων που προκύπτουν από την αναδιαμόρφωση της μικροχλωρίδας του εντέρου (Dziubak A., et al., 2018), (McCreight L.J., et al., 2016). Επιπλέον, η διατροφή φαίνεται να αποτελεί μια πιθανή θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων. Μια μελέτη σε συγκεκριμένο πληθυσμό ενηλίκων Δανών έδειξε ότι μια δίαιτα πλούσια σε δημητριακά ολικής αλέσεως, σε σύγκριση με τα επεξεργασμένα δημητριακά, μειώνει τη μάζα του σώματος και τη συστηματική φλεγμονή (Munch Roager H., et al., 2019), (Sanchez-Rodriguez E, et al., 2020).

Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε L-καρνιτίνη (κυρίως κόκκινο κρέας) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα ανθρώπινης L-καρνιτίνης στο πλάσμα νηστείας (Delany JP, et al., 1986). Ο μεταβολισμός της εντερικής μικροχλωρίδας της διατροφικής L-καρνιτίνης, μιας τριμεθυλαμίνης που είναι άφθονη στο κόκκινο κρέας, παράγει επίσης TMAO. Τα κρέατα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, αποτελούν κυρίαρχα συστατικά στη Δυτική διατροφή και συνήθως συνδέονται με την καρδιαγγειακή νόσο. Μαζί, η L-καρνιτίνη και τα λιπίδια που περιέχουν χολίνη μπορούν να αποτελέσουν έως και 2% (Demarqouoy J, et al., 2004), (Rigault C, et al., 2008), (Zeisel SH, et al., 2003) μιας δυτικής διαίτας.

Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει μείωση του κινδύνου αθηροσκλήρωσης σε άτομα που ακολουθούν φυτοφαγική δίαιτα ή είναι χορτοφάγοι σε σύγκριση με όσους καταναλώνουν κρέας, με το υπονοούμενο μηχανισμό να είναι η μείωση της διαιτητικής χοληστερόλης και των κορεσμένων λιπαρών.(Fraser GE., 2009), (Key TJ, et al., 1999). Είναι ενδιαφέρον που πρόσφατη διατροφική έρευνα, που διήρκεσε 4,8 χρόνια, ανέδειξε μείωση κατά 30% στα περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα που ακολούθησαν μεσογειακή διατροφή (με ειδική έμφαση στον περιορισμό της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος), σε σύγκριση με άτομα που ακολούθησαν μια δίαιτα ελέγχου (Estruch R, et al., 2013), (Koeth RA, et al., 2013).

### 1.5.2. Μικροβίωμα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και μεταμόσχευση μικροβίων

Με τον όρο “Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΦΝΕ)” περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων του εντέρου που προκαλούν χρόνια φλεγμονή του πεπτικού συστήματος. Οι δύο πιο κοινοί τύποι φλεγμονωδών νόσων του εντέρου είναι η νόσος του Crohn και η Ελκώδης κολίτιδα. Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχουν συχνά σημαντικές ελλείψεις σε μικροθρεπτικά συστατικά, λόγω της διαταραχής στην απορρόφηση των θρεπτικών στοιχείων. Παρόλο που οι ΦΝΕ δεν είναι θανατηφόρες, μπορούν να απειλήσουν την ζωή του ανθρώπου με συμπτώματα όπως μείωση του σωματικού βάρους, διάρροια, αιμοραγικές κενώσεις, κόπωση και κοιλιακό άλγος. (Krisner, 1998).

Διάφορες αλλοιώσεις του μικροβιώματος του εντέρου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΦΝΕ. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μειωμένη ποικιλία του μικροβιώματος του εντέρου σε άτομα που πάσχουν από ΦΝΕ (Frank DN, et al., 2007), (Manichanh C, et al., 2006), (Willing BP, et al., 2010), (Tong M, et al., 2013). Οι πιο σταθερές παρατηρήσεις για αλλοιωμένη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου σε ασθενείς με ΦΝΕ είναι η μείωση των *Firmicutes* και η αύξηση των *Proteobacteria*. (Frank DN, et al., 2007), (Manichanh C, et al., 2006), (Gophna U, et al. 2006), (Scanlan PD, et al., 2006), (Peterson DA, et al., 2008). Η μειωμένη ποικιλία του μικροβιώματος του εντέρου που παρατηρείται σε ασθενείς οφείλεται κυρίως σε μείωση της ποικιλίας των *Firmicutes*. Στα *Firmicutes*, έχει αναφερθεί μείωση στις ομάδες *Clostridium leptum*, κυρίως στο *Faecalibacterium prausnitzii*, σε πολλές μελέτες (Manichanh C, et al., 2006), (Sokol H, et al., 2008), (Wang W, et al., 2014). Οι ερευνητικές εργασίες που αναφέρονται στα *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, είδη *Bifidobacteria*, είδη *Lactobacillus* και το *Escherichia coli* δεν παρουσιάζουν ομοιόμορφα αποτελέσματα σε όλες τις μελέτες. (Andoh A, et al., 2011), (Takaishi H, et al., 2008).

Ενώ η μικροχλωρίδα του εντέρου σε υγιή άτομα παρουσιάζει μικρές παροδικές αλλαγές, η μικροχλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι ασταθής. Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου διαφέρει μεταξύ φάσεων δραστηριότητας και αδρανών σταδίων. Μια μελέτη που διερεύνησε τη μικροχλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΦΝΕ) για ένα χρόνο ανέδειξε την αστάθεια της μικροχλωρίδας ακόμη και σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) σε περίοδο ύφεσης (Martinez C, et al., 2008). Προτού εμφανιστεί υποτροπή της ΕΚ, τα φυσιολογικά αναερόβια βακτήρια όπως τα *Bacteroides*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus* μειώνονται, ενώ η ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου μειώνεται επίσης (Ott SJ, et al., 2008). Σε ασθενείς με νόσο Crohn (NK), παρατηρείται δυσβίωση ακόμη και σε ασθενείς με περίοδο ύφεσης. Επιπλέον, η φαρμακευτική αγωγή επηρεάζει επίσης τη

σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η μεσαλαζίνη, για παράδειγμα, μειώνει τον συνολικό αριθμό βακτηρίων σχεδόν στο μισό. (Andrews CN, et al., 2011). Η ανάπαυση του εντέρου, η οποία είναι μια θεραπευτική επιλογή στη CD, αλλάζει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Τα αντιβιοτικά ενισχύουν δραματικά τη δυσβίωση της CD. (Gevers D, et al., 2014).

Μια εξέταση της μικροβιακής κοινότητας στο εντερικό σύστημα απέδειξε μειωμένη έκφραση γονιδίων που ελέγχουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των αμινοξέων, καθώς και αυξημένη έκφραση σε γονίδια που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (Morgan XC, κ.ά., 2012). Αυτό δημιουργεί την υπόθεση ότι το οξειδωτικό στρες από τη μικροβιακή κοινότητα του εντέρου μπορεί να προκαλεί φλεγμονή στο εντερικό σύστημα των ασθενών. Ένας συγκεκριμένος μεταβολίτης της μικροβιακής κοινότητας ενδέχεται επίσης να συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της ΦΝΕ. Η μικροβιακή κοινότητα στο εντερικό σύστημα μεταβολίζει τις μη απορροφητικές διαιτητικές ίνες και παράγει λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας όπως το βουτυρικό και το προπιονικό. Το βουτυρικό, που προέρχεται από βακτήρια της κοινής ωφέλειας, επηρεάζει τη διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ κυττάρων στο παχύ έντερο των ποντικών (Furusawa Y, κ.ά., 2013). Το βουτυρικό αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και ενισχύει την παραγωγή βλεννίνης και αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs) (Sokol H, κ.ά., 2008). Οι συγκεντρώσεις βουτυρικού στα κόπρανα σταθερά μειώνονται σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Ως αποτέλεσμα, το *F. prausnitzii*, ένα βακτήριο που παράγει βουτυρικό, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνεται επίσης στην ΙΦΝΕ (Takaishi H, κ.ά., 2008). Είναι πιθανό ότι η χαμηλή συγκέντρωση βουτυρικού στο έντερο συντελεί στην πρόκληση φλεγμονής του εντερικού συστήματος. Ένα άλλο παράδειγμα δυσλειτουργίας στη μικροχλωρίδα του εντέρου στην ΙΦΝΕ είναι η αύξηση των βακτηρίων που μειώνουν τα θειικά (SRB) στην ελκώδη κολίτιδα (UC) (Pitcher MC, κ.ά., 2000). Το SRB παράγει υδροθείο, το οποίο είναι τοξικό για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του βλεννογόνου.

Η μεταμόσχευση μικροβιώματος από κόπρανα (Fecal Microbiota Transplantation - FMT) είναι ένας τρόπος θεραπείας για την αποκατάσταση της ανωμαλίας στη σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου, με την εισαγωγή μικροβιώματος από υγιές δότη σε ένα άτομο με νόσο. Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης που συγκρίνει την μεταμόσχευση μικροβιώματος (FMT) με τη χρήση αντιβιοτικών για τη θεραπεία της επαναλαμβανόμενης λοίμωξης από *Clostridium difficile* ήταν εντυπωσιακά (Van Nood E, κ.ά., 2013). Παρατηρήθηκε επίλυση της διάρροιας που σχετίζεται με το *C. difficile* σε 13 από τους 16 ασθενείς (81%) στην ομάδα FMT, συγκριτικά με 4 από τους 13 ασθενείς (31%) στην ομάδα που χρησιμοποίησε αντιβιοτικά. (Matsuoka and Kanai, 2015).

### *1.5.3. Μικροβίωμα και καρκίνος της γαστρεντερικής οδού*

Ο καρκίνος του οισοφάγου (ΕΚ) είναι ο έβδομος πιο συχνός καρκίνος και η έκτη κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο παγκοσμίως. (Sung H, et al., 2021). Το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (ESCC) και το αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου (EAC) είναι οι δύο κύριοι υποτύποι της ΕΚ. Τα συμπτώματα της ΕΚ συσχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου. Στα

αρχικά στάδια, οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παραπονιούνται για δυσφαγία, ενώ στα προχωρημένα στάδια οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν προοδευτική δυσφαγία, επίμονο οπισθοστερνικό ή οσφυαλγία και έντονη καχεξία. Πρόσφατα, οι ερευνητές μελέτησαν αλλοιώσεις στη μικροχλωρίδα του οισοφάγου που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΕΚ.

Ο οισοφάγος χρησιμεύει ως κρίσιμος αγωγός που συνδέει τη στοματική κοιλότητα με το στομάχι και το μικροπεριβάλλον του οισοφάγου υφίσταται δυναμικές διακυμάνσεις (Gall A, et al., 2015). Η σύνθεση των μικροβιακών κοινοτήτων εντός του οισοφάγου μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως οι διατροφικές συνήθειες. Οι αστικοί πληθυσμοί, που χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση λιπαρών και επεξεργασμένων τροφίμων, έχουν αυξημένα επίπεδα *Bacteroides*, μαζί με μειωμένα επίπεδα *Firmicutes*. Οι αγροτικοί πληθυσμοί που ακολουθούν μια καλά ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες έχουν αυξημένα επίπεδα *Prevotella*, *Treponema* και *Succinobacterium*, τα οποία βοηθούν στη διάσπαση των πολυσακχαριτών και των διαιτητικών ινών. Η παρατεταμένη συμμόρφωση σε μια δίαιτα αστικού τύπου μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή και δυσβίωση του οισοφάγου, συμβάλλοντας δυνητικά στην εξέλιξη των παθήσεων του οισοφάγου. (Nobel YR, et al., 2018).

Οι αλλαγές στη σύνθεση και την αφθονία της μικροχλωρίδας του οισοφάγου θα μπορούσαν να προάγουν την ανάπτυξη της ΕΚ με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, αρκετά βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ, όπως ο σταφυλόκοκκος και ο γαλακτοβάκιλλος, έχουν αυξημένη αφθονία στους ιστούς του αδενοκαρκινώματος του εγκεφάλου (EAC), που μετατρέπει το υψηλό φορτίο γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τα καρκινικά κύτταρα σε γαλακτικό, υποστηρίζοντας έτσι την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων. (Deshrande NP, et al., 2018). Παρόλο που η εκτεταμένη έρευνα επικεντρώνεται επί του παρόντος στη διερεύνηση των ακριβών μηχανισμών με τους οποίους η μικροχλωρίδα του οισοφάγου συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΕΚ, μια επικρατούσα παρατήρηση είναι ότι η παρουσία χρόνιας φλεγμονής και διακυβευμένων ανοσολογικών αποκρίσεων δημιουργεί ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον για αυτόν τον κακοήθη μετασχηματισμό. Η εμπλοκή της διαταραγμένης αλληλεπίδρασης μεταξύ της μικροχλωρίδας του οισοφάγου και των ανοσοκυττάρων έχει εμπλακεί σε διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης που είναι γνωστό ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΕΚ.

Η ανώμαλη ενεργοποίηση της οδού Wnt/ $\beta$ -κατενίνης έχει εμπλακεί στην καρκινογένεση και τη θεραπευτική αντίσταση του EC. (Das PK, et al., 2020). Το *Fusobacterium nucleatum*, ένα βακτήριο ικανό να ενεργοποιεί την οδό  $\beta$ -κατενίνης μέσω της παραγωγής προσκόλλησης FadA και να ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση, έχει αναφερθεί ότι υπάρχει σε περίπου 23% των ασθενών με EC. Οι ιστοί όγκου αυτών των προσβεβλημένων ασθενών έχουν αυξημένη παραγωγή χημειοκινών, γεγονός που συμβάλλει σε μια πιο επιθετική πορεία της νόσου και σε μειωμένη επιβίωση. (Yamamura K, et al., 2016). Επιπλέον, οι αλλαγές στο μικροβίωμα του οισοφάγου έχει αποδειχθεί ότι διευκολύνουν την ενεργοποίηση πολλαπλών υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) μέσω διαφορετικών προσεγγίσεων. Η ενεργοποίηση του TLR4 οδήγησε σε αυξημένες δραστηριότητες NF- $\kappa$ B και έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Η πρώτη προάγει την έκκριση αρκετών χημειοκινών, όπως IL-6,

IL-8 και TNF, ενώ η δεύτερη είναι γνωστό ότι σχετίζεται με διαφορετικούς κακοήθεις κυτταρικούς φαινοτύπους, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης, της διεισδυτικότητας και της μειωμένης απόπτωσης (Abdel-Latif MM, et al., 2009). Οι TLR1, 2 και 6 επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις, η ανοδική ρύθμιση των οποίων όπως αναφέρθηκε σε ιστούς EAC. Αξίζει να σημειωθεί ότι το δίκτυο TLR1, 2 και 6 έχει επίσης εμπλακεί στον εντοπισμό δυσβιοτικών μικροβιακών συστατικών (Verbeek RE, et al., 2016). Τρίτον, τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια διεγείρουν την επαγωγίμη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS), η έκφραση της οποίας έχει αποδειχθεί ότι είναι αυξημένη στους ιστούς EAC σε σύγκριση με τον φυσιολογικό οισοφάγο. (Clemons NJ, et al., 2010). Η εξάντληση της πρωτεΐνης 3 του υποδοχέα τύπου Nod (NLRP3), ενός συστατικού των φλεγμονωδών σωμάτων, προκαλεί ανώμαλες βακτηριοκτόνες δραστηριότητες. Αντίθετα, η ενεργοποίηση NLRP3 επιτρέπει στο Tregs να διατηρήσει την ομοιόσταση ενισχύοντας την έκκριση της IL-1β για να εξουδετερώσει τη φλεγμονώδη απόκριση. (Nadatani Y, et al., 2016). Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν μια στενή σχέση μεταξύ της οισοφαγικής δυσβίωσης και των ανώμαλων ανοσοαποκρίσεων, που τελικά οδηγεί στον κακοήθη μετασχηματισμό της ΕΚ, όπως ανασκοπείται από τους Sharma et al. (Sharma T, et al., 2022). (Yi Li, et al., 2023).

#### 1.5.4. Μικροβίωμα και ηπατοχολικές παθήσεις

Οι ασθένειες του ήπατος των χοληφόρων αποτελούνται από μείζονες ηπατικές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης της μεταβολικής σχετιζόμενης λιπώδους νόσου του ήπατος (MAFLD), της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH), της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας, της ηπατικής νόσου που σχετίζεται με το αλκοόλ (ALD), της κίρρωσης του ήπατος με αλκοόλ, του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC), και παθήσεις των χοληφόρων οδών (πέτρες στη χολή, χολοχολιθίαση, χολαγγειίτιδα, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) και ούτω καθεξής). Κατά την εξέλιξη της νόσου των προαναφερθέντων ασθενειών, συνήθως υπάρχουν ταυτόχρονες αλλοιώσεις τόσο της μικροχλωρίδας του εντέρου όσο και των αντίστοιχων μεταβολιτών, όπως αύξηση επιβλαβών βακτηρίων μαζί με μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων. (Guo X., et al., 2021).

Οι διαταραχές της μικροχλωρίδας του εντέρου σχετίζονται με την εμφάνιση και την ανάπτυξη πολυάριθμων ασθενειών του ήπατος και της χοληφόρου οδού. Η χολοχολιθίαση και οι πέτρες στη χολή είναι ασθένειες που σχετίζονται με το μεταβολισμό. Η σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του χολικού οξέος (BA) σχετίζεται στενά με το σχηματισμό χολόλιθων. Ανατομικά, ο χοληδόχος πόρος, ο οποίος χρησιμεύει ως μέρος του πεπτικού σωλήνα, συνδέει το ήπαρ και τα έντερα. Το BA, το οποίο επηρεάζει την κατανομή και τη δομή της μικροχλωρίδας, συντίθεται από το ήπαρ και αποβάλλεται στο έντερο μέσω της χοληφόρου οδού, όπου μεταβολίζεται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Η σύνθεση και η απέκκριση των BA είναι κύριες οδοί καταβολισμού της χοληστερόλης και των λιπιδίων, και ως εκ τούτου, η διαταραχή του μεταβολισμού της BA είναι ένας σημαντικός παράγοντας στο σχηματισμό λίθων. (Rao A, et al., 2016). Σε ένα φυσιολογικό περιβάλλον, η χολή είναι πλούσια σε *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* και *Proteobacteria*. Τα μικρόβια στο έντερο και τη χολή ασθενών με πέτρες στη χοληδόχο κύστη διαφέρουν σημαντικά από αυτά σε υγιή άτομα και εκδηλώνονται με σημαντική αύξηση στις



οικογένειες *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* και *Veillonellaceae*, και μείωση στην οικογένεια *Propionibacteriaceae* (Molinero N, et al., 2019). Επιπλέον, η χολοκυστεκτομή μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη μικροχλωρίδα του εντέρου, όπως η αύξηση του φύλου *Bacteroides*. Αυτή η διαταραχή μπορεί να δημιουργήσει νέες προκλήσεις στις υπάρχουσες θεραπείες για χολόλιθους. (Keren N, et al., 2015). Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε ανάδρομο αποικισμό ή μόλυνση, η οποία μπορεί να βλάψει τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων και να επηρεάσει τη σύνθεση, το μεταβολισμό και την επαναρρόφηση της χοληστερόλης και των χολικών οξέων και τη ρύθμιση της ανοσίας του ήπατος και των χοληφόρων. Ωστόσο, οι σχετικοί μηχανισμοί της μικροχλωρίδας του εντέρου με ορισμένες ασθένειες της χοληφόρου οδού, συμπεριλαμβανομένης της νόσου των χολόλιθων, παραμένουν ασαφείς.

#### 1.5.5. Μικροβίωμα και αλλεργίες

Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου συνδέεται εγγενώς με την ωρίμανση και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, επομένως τυχόν διαταραχές αυτής της ευαίσθητης ισορροπίας, όπως αυτές που προκαλούνται από δυσβίωση, μπορούν ενδεχομένως να οδηγήσουν σε ανώμαλες ανοσοαποκρίσεις και, στη συνέχεια, σε αλλεργικές ασθένειες. (Belkaid and Hand, 2014), (Johnson and Ownby, 2016). Η «υπόθεση για την υγιεινή» προβάλλει ότι η μειωμένη έκθεση σε συμπαθητικούς και παθογόνους μικροοργανισμούς κατά την πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη επαρκούς διέγερσης και ωρίμανσης του ανοσοποιητικού συστήματος. (Strachan D.P., 1989).

Σε μία μελέτη που διεξήχθη από τους οι Melli et al. αναλύθηκε έρευνα που δημοσιεύτηκε μεταξύ 2007 και 2013 και περιλάμβανε 21 μελέτες που εξέτασαν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε αλλεργικές καταστάσεις. (Melli L.C.F.L., et al., 2016). Παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με τα μη αλλεργικά παιδιά, εκείνα με αλλεργίες παρουσίασαν χαμηλότερο επίπεδο βιοποικιλότητας στη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου, που χαρακτηρίζεται από υπερβολική αφθονία Firmicutes και υψηλότερο αριθμό Bacteroidaceae. Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Azad et al. το 2013 διαπίστωσε ότι τα βρέφη με μικρότερη ποικιλία μικροχλωρίδας του εντέρου διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν αλλεργίες αργότερα στη ζωή τους. (Azad M.B., et al., 2013). Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2022 διαπίστωσε ότι ο θηλασμός σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο τροφικών αλλεργιών στα παιδιά, λόγω των ευεργετικών επιδράσεων του μητρικού γάλακτος στο μικροβίωμα του εντέρου. (Wang S., et al., 2022).

Ορισμένα βακτηριακά είδη, συμπεριλαμβανομένων των Bifidobacteria και των Lactobacilli, παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού. (Ruiz L., et al., 2017), (Van Baarlen P., et al., 2013). Η συμβολή τους στη διέγερση των ρυθμιστικών T-κυττάρων που μπορούν να μετριάσουν τις αλλεργικές αποκρίσεις, μαζί με την προώθηση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10, είναι σημαντική. (Liang H., et al., 2020). Η δυσβίωση οδηγεί συχνά σε μείωση αυτών των κρίσιμων ειδών, γεγονός που μπορεί να διαταράξει την ανοσολογική ισορροπία και να προδιαθέσει τα άτομα σε αλλεργικές αντιδράσεις.

Ακόμη, η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της απορρύθμισης του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας στα αλλεργιογόνα να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος και να πυροδοτήσουν μια ανοσολογική απόκριση που πιστεύεται ότι συμβαίνει λόγω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών και κυτοκινών (π.χ. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) που οδηγούν σε υποβάθμιση του εντερικού φραγμού. (Salinas E., et al., 2021), (Heyman and Desjeux, 2006). Τέλος, μια ενδιαφέρουσα νέα υπόθεση πρότεινε ότι η δυσβίωση που προκύπτει από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της καισαρικής τομής και της χρήσης αντιβιοτικών, οδηγεί σε μείωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ (BAPB), γεγονός που οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων του εντερικού βουτυρικού οξέος. (Akagawa and Kaneko, 2022). Η μείωση της συγκέντρωσης του βουτυρικού οξέος μπορεί να καταστείλει τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων σε ρυθμιστικά T-κύτταρα (Tregs). Ο μειωμένος αριθμός Tregs βλάπτει την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να ελέγχει τις υπερβολικές ανοσολογικές αποκρίσεις, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση αλλεργικών ασθενειών. (Akagawa and Kaneko, 2022). Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, με μια μελέτη να δείχνει ότι τα παιδιά με υψηλά επίπεδα βουτυρικού οξέος στα δείγματα κοπράνων τους σε ηλικία 18 μηνών τείνουν να έχουν λιγότερα ευαίσθητοποιημένα αλλεργιογόνα. (Roduit C., et al., 2018), (Pantazi AC, et al., 2023).

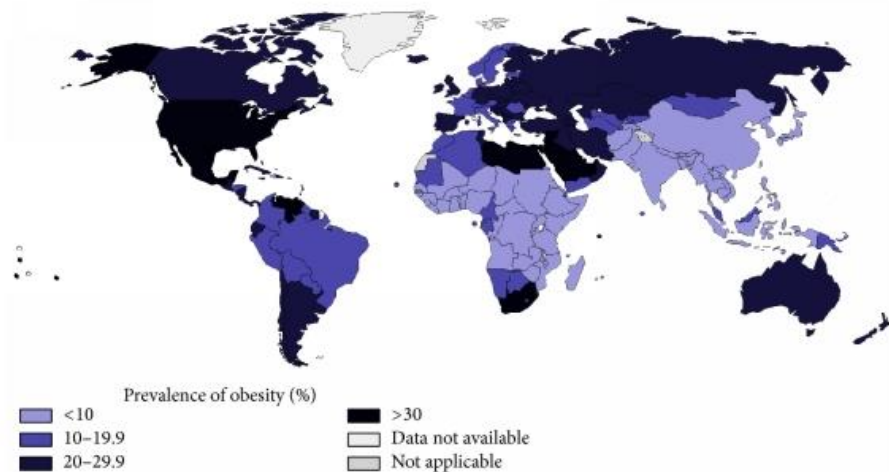
## 2<sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Παχυσαρκία

### 2.1. Ορισμός και περιγραφή προβλήματος

Παχυσαρκία ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα. Έχει δύο τύπους: την κεντρική παχυσαρκία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω μέρος του σώματος και την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς. Από αυτές τις δύο μορφές, η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί την νοσογόνο παχυσαρκία, η οποία έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την νοσηρότητα και την θνησιμότητα. (Δ. Φλωράκης, 2009). Το σωματικό βάρος είναι άμεσα εξαρτώμενο από το ισοζύγιο ενέργειας δηλαδή από την πρόσληψη θερμίδων μέσω της τροφής και την κατανάλωση θερμίδων μέσω της σωματικής άσκησης. Όταν η πρόσληψη ενέργειας είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την κατανάλωσή της τότε αυξάνεται το σωματικό βάρος, ενώ σε αντίθετη περίπτωση το αποτέλεσμα είναι η απώλεια του σωματικού βάρους. Το λίπος το οποίο αποτελεί φυσιολογικό συστατικό του ανθρώπινου σώματος αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό, ο οποίος εκκρίνει διάφορες ορμόνες. Η ηλικία και το φύλο αποτελούν βασικοί παράγοντες του ποσοστού του σωματικού λίπους και στο φυσιολογικό ποσοστό λίπους, υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των ατόμων. Στα νεογέννητα, το λίπος αυξάνεται στο 25% της σύστασης του σώματος τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια πέφτει στο 15% μέχρι την ηλικία των 10 ετών. (Beunders VAA, et al., 2021). Οι διαφορές μεταξύ των φύλων αρχίζουν να γίνονται εμφανείς πριν από την εφηβεία, με τα κορίτσια να παίρνουν σωματικό λίπος (25%), ενώ τα αγόρια διατηρούν το ίδιο ποσοστό λίπους (περίπου 15%). (Taylor R.W., et al., 1997). Μετά την εφηβεία, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες παρουσιάζουν αύξηση του ποσοστού σωματικού λίπους, αν και δεν είναι σαφές εάν αυτό είναι φυσιολογικό ή οφείλεται σε αυξημένη πρόσληψη τροφής ή στον καθιστικό τρόπο ζωής. Σε έναν ενήλικο άνδρα, το φυσιολογικό ποσοστό λίπους είναι 15-20% της σύστασης του σώματος, ενώ σε μια ενήλικη γυναίκα είναι υψηλότερο, γύρω στο 25-30%.

Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, που χαρακτηρίζεται από διαταραχές στον μεταβολισμό και τον ενδοκρινικό σύστημα. Δύο βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνισή της είναι το περιβάλλον (40%) και ο γενετικός παράγοντας (60%). Η παχυσαρκία θεωρείται ως μια υποτροπιάζουσα και χρόνια ασθένεια, καθιστώντας τη διαχείρισή της μία πρόκληση. Είναι συνδεδεμένη με πολλές χρόνιες παθήσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, το σύνδρομο άπνοιας ύπνου, και καρκίνοι που σχετίζονται με τις ορμόνες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η παχυσαρκία αποτελεί το δεύτερο κύριο αίτιο θανάτου μετά το κάπνισμα. Λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής, της έλλειψης φυσικής δραστηριότητας, και της υπερβολικής κατανάλωσης θερμίδων, ιδιαίτερα από παιδιά και εφήβους, η επιδημία της παχυσαρκίας έχει φτάσει σε ανησυχητικά ύψη. (Δ. Φλωράκης, 2009).

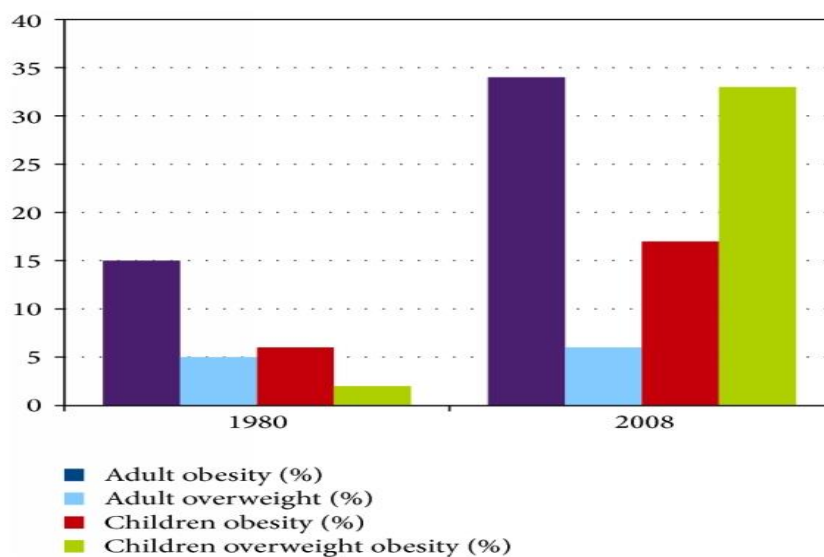
Επιπλέον, τα τελευταία 20-30 χρόνια έχει ανιχνευθεί αυξημένος παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν σε κάθε μέρος του κόσμου (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Worldwide Overall percentage of obesity prevalence (2008). ( Noce Annalisa, et al., 2014).

Data source: WHO

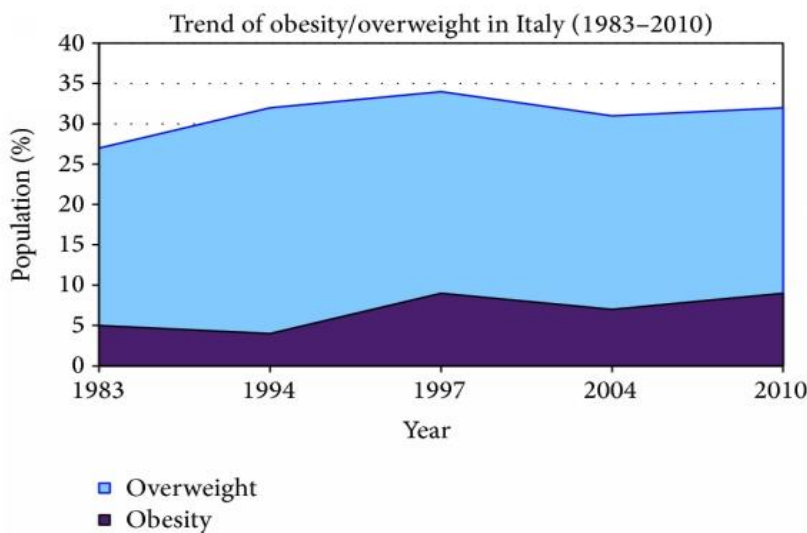
Ειδικά στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί πολύ από το 1980, όταν το 15% των ανθρώπων ήταν παχύσαρκοι. Σε περίπου 25 χρόνια ο επιπολασμός έφτασε το 34%. Το 2006 μια μελέτη σε παιδιά ηλικίας από 2 έως 19 ετών στις ΗΠΑ έδειξε ότι το 31,9% από αυτά ήταν στο 85ο εκατοστημόριο των διαγραμμάτων αύξησης του ΔΜΣ για την ηλικία του CDC του 2000 και το 16,3% ήταν στο 95ο εκατοστημόριο του ΔΜΣ ή πάνω από αυτό, για την ηλικία τους. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το 1980 τα παιδιά που ήταν στο 85ο εκατοστημόριο ή άνω ήταν 5,5%, αυτή η μελέτη αποκαλύπτει μια τεράστια αύξηση στα ποσοστά παχυσαρκίας και υπέρβαρου στις ΗΠΑ, αν και από το 2006 δεν έχει παρατηρηθεί σχετική περαιτέρω αύξηση της παχυσαρκίας που δηλώνεται με ΔΜΣ (Εικόνα 2). (Noce Annalisa, et al., 2014).



Εικόνα 2: Prevalence's trend of overweight and obesity in USA population (1980-2008)

Αρκετές ευρωπαϊκές μελέτες έδειξαν παρόμοια δεδομένα. Παρά τις αξιοσημείωτες διαφορές στον τρόπο ζωής, έχει εντοπιστεί συνολικά συχνή εμφάνιση υπερβαρίας και παχυσαρκίας, ακόμη και σε έθνη με γνωστό χαμηλό επιπολασμό υψηλών τιμών ΔΜΣ (κυρίως σε όλες τις πολιτείες της Νότιας Ευρώπης).

Μια ομάδα ερευνητών μελέτησε την τάση της παχυσαρκίας/υπέρβαρου στην Ιταλία την περίοδο 1983–2010, διαπιστώνοντας μια συνολική σταθερή αύξηση του επιπολασμού και των δύο παθήσεων μέχρι το 1997, με σημαντική σταθεροποίηση των τιμών από τότε. (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Trend of overweight and obesity in Italian population (1983–2010). ( Noce Annalisa, et al., 2014).

Συγκεκριμένα, ο αυξημένος επιπολασμός υψηλών τιμών ΔΜΣ έχει παρατηρηθεί στις πιο πλούσιες χώρες, αλλά οι υψηλότερες τιμές έχουν καταγραφεί μεταξύ των πιο μειονεκτικά κοινωνικών τάξεων. Παρόλο που και σε αυτές τις υποομάδες τα δεδομένα έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων εθνοτικών ομάδων, έχει καταγραφεί υψηλός επιπολασμός υπερβαρίας/παχυσαρκίας σε όλες τις ομάδες, τονίζοντας τη σημασία ορισμένων παραγόντων του τρόπου ζωής (π.χ. ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα, μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η βελτίωση των μηχανοκίνητων μεταφορών).

Ορισμένες μελέτες απέδειξαν επίσης ότι παίζει σημαντικό ρόλο το μορφωτικό επίπεδο των γονέων, ιδιαίτερα των μητέρων. Τις τελευταίες δεκαετίες η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος έχουν γίνει επιδημικά ακόμη και στη Βραζιλία, την Ρωσία, την Ινδία, την Κίνα (BRIC) και στις αναπτυσσόμενες χώρες, επιβεβαιώνοντας την παγκόσμια αυξητική τάση. (Noce Annalisa, et al., 2014).

## 2.2. Ταξινόμηση παχυσαρκίας

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) είναι ένας χρήσιμος δείκτης που επιτρέπει τη σύγκριση βαρών ανεξάρτητα από το ανάστημα μεταξύ των πληθυσμών. Εκτός από άτομα που έχουν αυξημένο άπαχο βάρος λόγω έντονης άσκησης ή προπόνησης με αντίσταση (όπως bodybuilders), ο ΔΜΣ συσχετίζεται καλά με το ποσοστό σωματικού λίπους, παρά την επίδραση από φύλο, ηλικία και φυλή (Jackson AS, et al., 2002). Αυτή η σχέση είναι ειδικά αναγνωρίσιμη στους κατοίκους της Νότιας Ασίας, όπου τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το σωματικό λίπος προσαρμοσμένο με ΔΜΣ είναι υψηλότερο από άλλες εθνοτικές ομάδες (Jackson AS, et al., 2009). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η παχυσαρκία στους ενήλικες ορίζεται συνήθως ως ΔΜΣ  $27,3 \text{ kg/m}^2$  ή περισσότερο για τις γυναίκες και ΔΜΣ  $27,8 \text{ kg/m}^2$  ή περισσότερο για τους άνδρες, όπως καθορίζεται από τη δεύτερη Εθνική Έρευνα Εξέτασης Υγείας και Διατροφής (NHANES II) (Najjar and Rowland, 1987).

Το 1998, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH) των Ηνωμένων Πολιτειών, ως αποτέλεσμα της εργασίας της ομάδας εμπειρογνομόνων για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία στους ενήλικες, υιοθέτησε την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία (ΠΙΝΑΚΑΣ 3) (National Institutes of Health, 1998). Η ταξινόμηση του ΠΟΥ λαμβάνει υπόψη τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και αποδίδει αυξανόμενο κίνδυνο για συννοσηρές παθήσεις σε άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με άτομα κανονικού βάρους (ΔΜΣ  $18,5 - 25 \text{ kg/m}^2$ ). Αυτή η προσέγγιση, που εφαρμόζεται κυρίως σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, στοχεύει στην αξιολόγηση του κινδύνου για παθήσεις όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και οι καρδιαγγειακές παθήσεις σε σχέση με το ΔΜΣ.

Οι ασιατικοί πληθυσμοί έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά και προδιαθέτουν για αυξημένο κίνδυνο διαβήτη και υπέρτασης σε χαμηλότερα επίπεδα Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) σε σύγκριση με άλλες εθνοτικές ομάδες. Ως αποτέλεσμα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει προτείνει διαφορετικά όρια ΔΜΣ για τους Ασιάτες:

ΔΜΣ:  $18,5 - 23 \text{ kg/m}^2$ : Αντιπροσωπεύει αποδεκτό κίνδυνο.

ΔΜΣ:  $23 - 27,5 \text{ kg/m}^2$ : Προσδίδει αυξημένο κίνδυνο.

ΔΜΣ:  $27,5 \text{ kg/m}^2$  ή υψηλότερο: Αντιπροσωπεύει υψηλό κίνδυνο.

Αυτά τα όρια χρησιμοποιούνται για την εξέταση της θεραπευτικής παρέμβασης, λαμβάνοντας υπόψη τις ειδικές χαρακτηριστικές ανάγκες και χαρακτηριστικά των Ασιατικών πληθυσμών (WHO, 2004), (Nitin SVMK, et al., 2022).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 : Ταξινόμηση Δ.Μ.Σ

Ταξινόμηση	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Κίνδυνος νοσηρότητας
Ελλιποβαρής	<18,5	Χαμηλός
Φυσιολογικός	18.5-24.9	Χαμηλός
Υπέρβαρος	25-29.9	Μέτριος
Παχυσαρκία 1 <sup>ου</sup> βαθμού	30-34.9	Αυξημένος
Παχυσαρκία 2 <sup>ου</sup> βαθμού	35-39.9	Πολύ αυξημένος
Παχυσαρκία 3 <sup>ου</sup> βαθμού	≥40	Πάρα πολύ αυξημένος
Υπερνοσογόνος παχυσαρκία	≥60	Υπερβολικά αυξημένος

Πηγή: Π.Ο.Υ. 2004

## 2.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

### 2.3.1. Περιβάλλον και τρόπος ζωής

Η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων συνδυαστικά με την έλλειψη σωματικής άσκησης οδηγεί στην εμφάνιση πολλών περιπτώσεων παχυσαρκίας. Το «παχυσαρκογόνο» περιβάλλον που ενθαρρύνει την υψηλή κατανάλωση θερμίδων παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας παγκοσμίως. Ο σύγχρονος, απαιτητικός τρόπος ζωής, μαζί με στρες, κακές διατροφικές επιλογές, έλλειψη ύπνου και ψυχολογικά προβλήματα, δημιουργούν ένα περιβάλλον που ευνοεί την έκφραση της γενετικής προδιάθεσης για αύξηση του βάρους. Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο συχνά παρεκκλίνει τα άτομα από ισορροπημένες διατροφικές επιλογές, οδηγώντας τα σε τρόφιμα χαμηλού κόστους, ανεπαρκών θερμίδων και θρεπτικών ουσιών. Επιπλέον, άτομα με χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο ενδέχεται να μην αντιλαμβάνονται τους λόγους για τους οποίους θα έπρεπε να ακολουθήσουν ένα υγιεινό πρόγραμμα διατροφής. (Γιάγκου Ελευθερία, 2020).

### 2.3.2. Κληρονομικότητα και γενετική βάση της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία προκύπτει από μια αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Υπάρχει ένα ισχυρό γενετικό στοιχείο που βρίσκεται πίσω από τη μεγάλη διακύμανση του σωματικού βάρους, το «παχύσαρκο» περιβάλλον. Μελέτες διδύμων, οικογένειών και υιοθεσιών έχουν δείξει ότι η κληρονομικότητα της παχυσαρκίας κυμαίνεται μεταξύ 40% και 70% (Maes H.H., et al., 1997), (Elks C. E. et al., 2012). Κατά συνέπεια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν γενετικές προσεγγίσεις για τον χαρακτηρισμό των

υποκείμενων φυσιολογικών και μοριακών μηχανισμών για τον έλεγχο του σωματικού βάρους (Loos and Yeo, 2022).

Τα τελευταία 10 χρόνια, οι μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWASs) ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικές στον εντοπισμό γενετικών τόπων που σχετίζονται με τα αποτελέσματα της παχυσαρκίας. Ωστόσο, η μετάφραση αυτών των τόπων στη νέα βιολογία ήταν απαιτητική. Το 2007, ανακαλύφθηκε ο πρώτος γενετικός τόπος στο FTO που έδειξε ισχυρή συσχέτιση του ΔΜΣ με τον κίνδυνο παχυσαρκίας (Elks CE *et al.*, 2012), (Silventoinen K. *et al.*, 2017). Από τότε έχουν εντοπιστεί περισσότεροι από 500 γενετικοί τόποι, για μια σειρά από χαρακτηριστικά λιπώδους ιστού. Η συντριπτική πλειονότητα αυτών (92%) αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, n = 341 τόποι). Ιστορικά, τα γενετικά τεστ έχουν χρησιμοποιηθεί για την παροχή γενετικής διάγνωσης σε ασθενείς με σπάνιες μορφές ακραίας και πρώιμης παχυσαρκίας που μπορεί να οφείλεται σε μία μόνο μετάλλαξη. Για ορισμένους ασθενείς, μια τέτοια γενετική διάγνωση ήταν καθοριστική για τη θεραπεία τους. Καθώς ανακαλύπτονται περισσότερες παραλλαγές και η αλληλουχία του γονιδιώματος γίνεται κυρίαρχη, υπάρχει μια αυξανόμενη προσδοκία ότι οι γενετικές εξετάσεις θα βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να προβλέψουν και να διαγνώσουν κινδύνους περίπλοκων ασθενειών. (Loos RJF., 2018).

Ακόμη ένα συσσωρευμένο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι η μητρική παχυσαρκία έχει επίσης επίμονες επιπτώσεις στη μακροπρόθεσμη υγεία των απογόνων (Godfrey KM, *et al.*, 2017). Μια μετα-ανάλυση δημοσιευμένων μελετών έδειξε τριπλάσιο κίνδυνο υπέρβαρου σε παιδιά μητέρων με παχυσαρκία πριν από την εγκυμοσύνη, σε σύγκριση με εκείνα των μητέρων με φυσιολογικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη (Yu Z, *et al.*, 2013). Παραμένει ασαφές εάν αυτοί οι κίνδυνοι διαφέρουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας και εάν αυτές οι επιπτώσεις περιορίζονται στα άκρα του μητρικού ΔΜΣ ή υπάρχουν σε όλο το φάσμα. Εκτός από την παχυσαρκία της μητέρας πριν από την εγκυμοσύνη, η υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση φαίνεται επίσης να σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους παιδικού υπερβολικού βάρους και παχυσαρκίας (Gaillard R, *et al.*, 2016). Προηγούμενες μετα-αναλύσεις δημοσιευμένων μελετών έδειξαν 30%-40% αυξημένο κίνδυνο παιδικού υπέρβαρου σε παιδιά μητέρων με υπερβολική αύξηση βάρους κατά την κύηση (Nehring I, *et al.*, 2013), (Tie HT, *et al.*, 2014), (Mamun AA, *et al.*, 2014). Από τη μεριά της πρόληψης, απαιτείται μία εικόνα των συνδυασμένων επιπτώσεων του μητρικού ΔΜΣ και της αύξησης βάρους κατά την κύηση στον κίνδυνο παχυσαρκίας των απογόνων και στον αντίκτυπό τους στον πληθυσμό σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. (Voerman E, *et al.*, 2019).

Συμπερασματικά, υπάρχει γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία. Όμως η πλήρη κατανόηση του συνόλου των γονιδίων, που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και ο ακριβής τρόπος αλληλεπίδρασής τους δεν είναι ακόμη σαφής.

### 2.3.3. Ενδοκρινικά αίτια παχυσαρκίας

Μία κοινή πεποίθηση είναι ότι η παχυσαρκία οφείλεται σε διαταραχές των ενδοκρινών αδένων, ειδικότερα του θυρεοειδούς αδένου. Ωστόσο, στην πραγματικότητα, οι ενδοκρινολογικές ευθύνονται μόνο για περίπου 1% των περιπτώσεων παχυσαρκίας. Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες δευτεροπαθούς παχυσαρκίας:

- ενδοκρινικές παθήσεις



- γενετικά σύνδρομα
- φάρμακα

Οι κύριες ενδοκρινικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ενήλικες είναι το σύνδρομο Cushing, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, η εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός. (Δ. Φλωράκης, 2009). Πιο αναλυτικά:

- **Σύνδρομο Cushing:** Το σύνδρομο Cushing είναι μια σπάνια κατάσταση που προκαλείται από μακροχρόνια έκθεση σε υπερβολικά γλυκοκορτικοειδή. Επηρεάζει περίπου 10 έως 15 άτομα ανά εκατομμύριο στις Ηνωμένες Πολιτείες (Guaraldi and Salvatori, 2012). Ασθενείς που παρουσιάζουν παχυσαρκία με ήπιο υπερκορτιζολισμό, διαβήτη και υπέρταση μπορεί να έχουν αυτό το σύνδρομο (Boscaro M, et al., 2000). Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν ξαφνική αύξηση βάρους και κεντρική παχυσαρκία (Kirk LF Jr, et al., 2000). Σε έναν έλεγχο ασθενών που ήταν παχύσαρκοι (N = 150), το 9,33% εντοπίστηκε να πάσχει από σύνδρομο Cushing (Tiryakioglu O, et al., 2010).

- **Υποθυρεοειδισμός:** Η σχέση μεταξύ υποθυρεοειδισμού και παχυσαρκίας είναι πολύπλοκη, καθώς ο υποθυρεοειδισμός επηρεάζει το βάρος, και το αντίστροφο. Οι θυρεοειδικές ορμόνες συνδέονται στενά με τη σύσταση του σώματος, τον βασικό μεταβολισμό, και άλλες μεταβολικές λειτουργίες. Επηρεάζουν επίσης τη ρύθμιση της γλυκόζης και των λιπιδίων, την οξειδωση του λίπους και την πρόσληψη τροφής (Pearce EN., 2012; Longhi and Radetti, 2013).

- **Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ):** Το ΣΠΩ χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες περιόδους, υπερβολική τριχοφυΐα, στειρότητα, ακμή, λιπαρό δέρμα, κύστες ωοθηκών και παχυσαρκία. Περίπου 80% των γυναικών με ΣΠΩ είναι παχύσαρκες, σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας. (Escobar-Morreale HR, et al., 2005).

- **Εμμηνόπαυση:** Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, παρατηρείται ανακατανομή του λιπώδους ιστού και αύξηση του σωματικού βάρους. Η κεντρική εναπόθεση του λίπους επηρεάζεται από τη μείωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η ορμονική υποκατάσταση μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην ανακατανομή του λίπους κατά την εμμηνόπαυση (Haarbo J, et al., 1991), (Reubinoff BE, et al., 1995).

- **Υπογοναδισμός:** Στους άνδρες, ο υπογοναδισμός συνοδεύεται από μείωση της μυϊκής μάζας και αύξηση του λιπώδους ιστού λόγω της ελάττωσης της τεστοστερόνης. Η θεραπεία με υποκατάσταση τεστοστερόνης σε άνδρες με υπογοναδισμό επιφέρει μείωση του λίπους του σώματος και αύξηση της μυϊκής μάζας (Dandona P, et al., 2010).

#### 2.3.4 Γενετικά σύνδρομα:

Αρκετά γενετικά σύνδρομα έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία. Μια συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι 79 σύνδρομα παχυσαρκίας έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με τα 19 να έχουν πλήρως διευκρινιστεί γενετικά, τα 11 να έχουν αποσαφηνιστεί εν μέρει, τα 27 να έχουν χαρτογραφηθεί σε μια χρωμοσωμική περιοχή και τα υπόλοιπα 22 να μην έχουν ακόμη γονίδια ή αναγνωρισμένες χρωμοσωμικές θέσεις. Μερικά από τα σύνδρομα με γενετικές ή χρωμοσωμικές διαταραχές που σχετίζονται με την

παχυσαρκία περιλαμβάνουν το σύνδρομο Prader-Willi, το σύνδρομο WAGR, το σύνδρομο SIM1, το σύνδρομο Bardet-Biedl, το σύνδρομο Alström, την ανεπάρκεια POMC, την ανεπάρκεια LEPR και την ανεπάρκεια PCSK1. (Kaur Y, et al., 2017), (Tirthani E, et al., 2023), (Rare Genetic Diseases of Obesity). Αυτά τα σύνδρομα συνήθως περιλαμβάνουν μια σειρά από άλλα συμπτώματα και θέματα υγείας εκτός από την παχυσαρκία, όπως νοητική υστέρηση, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και ανωμαλίες ειδικών οργάνων. (Kaur Y, et al., 2017), (Tirthani E, et al., 2023). Οι γενετικοί και χρωμοσωμικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυτά τα σύνδρομα συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, υπογραμμίζοντας την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων στην εκδήλωση αυτής της πάθησης. (Beales, et al., 2012), (CDC).

### 2.3.5 Φάρμακα:

Αρκετές κατηγορίες φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με την αύξηση βάρους, συμπεριλαμβανομένων των αντικαταθλιπτικών, των άτυπων αντιψυχωσικών και των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

**Αντικαταθλιπτικά:** Οι συνήθεις θεραπείες της MDD μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Ο Grundy και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι οι γυναίκες που έπαιρναν αντικαταθλιπτικά ήταν πιο πιθανό να είναι παχύσαρκες (OR, 1,71; 95% CI, 1,16-2,52). (Grundy A, et al., 2014). Αύξηση βάρους φαίνεται να εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά. Μια μελέτη με 362 ασθενείς (κυρίως γυναίκες) έδειξε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών προώθησε την αύξηση βάρους στο 55,2% των ασθενών, με μέση αύξηση  $4,97 \pm 6,16$  kg, που συνήθως συμβαίνει τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Η θεραπεία με εσιταλοπράμη, σερτραλίνη ή ντουλοξετίνη σχετίζεται με σημαντική αύξηση βάρους. Οι ασθενείς κερδίζουν 7% ή περισσότερο από το βασικό βάρος τους κατά τους πρώτους 3 μήνες χρήσης. Η μιρταζαπίνη, η σιταλοπράμη, η βενλαφαξίνη ή η παροξετίνη σχετίζονται με αύξηση βάρους 20% ή μεγαλύτερη. (Uguz F, et al., 2015).

**Αντιψυχωσικά:** Τα αντιψυχωσικά που χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία στην MDD (Major Depressive Disorder) σχετίζονται με αύξηση βάρους, διαβήτη και διαταραχές λιπιδίων. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα των άτυπων αντιψυχωσικών ανέφερε αύξηση βάρους περισσότερο από 7% από την αρχική τιμή στο 30% των ασθενών που λάμβαναν ολανζαπ-ίνη, 16% των ασθενών που έπαιρναν κουετιαπίνη, 14% των ασθενών που έπαιρναν ρισπεριδόνη, 12% των ασθενών που έπαιρναν περφαιναζίνη και το 7% των ασθενών που λαμβάνουν ζιπρασιδόνη. (Lieberman JA, et al., 2005). Η μακροχρόνια θεραπεία, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των λιπιδίων, των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης του αίματος, οδηγώντας τελικά σε αύξηση βάρους. (Wang and Si, 2013). Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή αύξηση βάρους κατά την επιλογή ενός αντιψυχωσικού και οι ασθενείς να ενημερώνονται για την εκτιμώμενη αύξηση βάρους για τα φάρμακα. (Aronian CM, et al., 2015). Μόλις συνταγογραφηθεί ένα αντιψυχωσικό, οι κλινικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν στους κλινικούς ιατρούς να παρακολουθούν το ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ και το ΔΜΣ του ασθενούς. περιφέρεια μέσης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με αντιψυχωσικά. εάν ο ασθενής κερδίσει το 5% ή περισσότερο του αρχικού του βάρους, ο

κλινικός ιατρός θα πρέπει να εξετάσει ένα διαφορετικό αντιψυχωσικό. (American Diabetes Association).

**Αντιεπιληπτικά Φάρμακα:** Το βαλπροϊκό οξύ, η καρβαμαζεπίνη και η γκαμπαπεντίνη είναι αντιεπιληπτικά φάρμακα που σχετίζονται με την αύξηση βάρους. Η πιο σημαντική αύξηση βάρους έχει αναφερθεί με το βαλπροϊκό οξύ, στην περιοχή από 5 έως 49 kg. (Ness-Abramof R, et al., 2005).

## 2.4. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η κεντρική (σπλαχνική) εναπόθεση λίπους συνδέεται με διάφορα νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, η δυσλιπιδαιμία και άλλα, που επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (ΠΙΝΑΚΑΣ 4). (Δ. Φλωράκης, 2009).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ορμονο-εξαρτώμενοι (ενδομήτριο, μαστός, ωοθήκες, χοληδόχος κύστη, προστάτης, παχύ έντερο)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παθολογική ανοχή γλυκόζης, υπερινσοουλιναιμία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρτηριακή Υπέρταση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Υπογονιμότητα</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαιμία)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διαταραχές εμμηνορρυσιακού κύκλου (ολιγομηνόρροια, συχνομηνόρροια)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δερματικές εκδηλώσεις (υπερτρίχωση)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νεφρολιθίαση</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Γαστρεντερικά νοσήματα (Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, πεπτικό έλκος)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πρώιμη ήβη (στα παιδιά)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χολολιθίαση, λιπώδης διήθηση ήπατος</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ψευδο-όγκος εγκεφάλου (στα παιδιά)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ψυχολογικά νοσήματα (κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλεβικοί κιρσοί, αιμορροειδπάθεια</li> </ul>

• Αναπνευστικά νοσήματα (σύνδρομο άπνοιας ύπνου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια)	
---	--

#### 2.4.1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει γίνει σταδιακά ένα ολοένα και πιο σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα υγείας σε όλο τον κόσμο. Το 2017, η όγδοη έκδοση του Άτλαντα Διαβήτη της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF) έδειξε ότι υπήρχαν περίπου 425 εκατομμύρια διαβητικοί παγκοσμίως. Υπολογίστηκε ότι ο αριθμός των διαβητικών ασθενών θα αυξηθεί σε 700 εκατομμύρια έως το 2045 (Cho N.H., et al., 2018). Η επίπτωση του διαβήτη στην Κίνα είναι περίπου 10% (Wang L., et al., 2017), και ο αριθμός των διαβητικών έχει φτάσει τα 114 εκατομμύρια, αντιπροσωπεύοντας το 1/3 του συνολικού αριθμού των διαβητικών παγκοσμίως. Ο ΣΔ2 αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% του συνολικού αριθμού ασθενών με διαβήτη (Holman N., et al., 2015), (Bruno G., et al., 2005). Ως εκ τούτου, η μελέτη των παθολογικών μηχανισμών και των αποτελεσματικών μεθόδων για την πρόληψη και τη θεραπεία του ΣΔ2 είναι ιδιαίτερα σημαντική και επείγουσα.

Ο ΣΔ2 είναι μια ομάδα μεταβολικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης και μειωμένη ευαισθησία των οργάνων-στόχων στην ινσουλίνη, ακολουθούμενη από λίπος, πρωτεΐνες, νερό, ηλεκτρολύτες και άλλες μεταβολικές διαταραχές. Αν και η αιτιολογία και η παθογένεια του ΣΔ2 είναι ακόμα ασαφής, η εμφάνισή του σχετίζεται με ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης ή αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) και το IR συχνά σχετίζεται με την παχυσαρκία. Σύγχρονες φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εντερική χλωρίδα παίζει ζωτικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη του ΣΔ2, όπως και για γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες. (Song S. and Lee J., 2019), (Jeon J., et al., 2019), (Quanta Ma, et al., 2019).

#### 2.4.2. Καρδιαγγειακές παθήσεις

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων λόγω καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών (WHO, 2017b). Το ΚΝ αντιπροσωπεύει ένα ευρύ φάσμα καρδιακών και αγγειακών παθήσεων, το οποίο αποδίδεται κυρίως στην παρουσία αθηρωματικών πλακών που οδηγούν σε στένωση της διαμέτρου του αυλού των αρτηριών, καθώς και σε μειωμένη αρτηριακή ελαστικότητα (Libby et al., 2011). Ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας είναι μια προοδευτική και χρόνια διαδικασία που ξεκινά νωρίς στη ζωή, μπορεί να αναπτυχθεί σιωπηλά για πολλά χρόνια και συχνά παρουσιάζει συμπτώματα στην ενήλικη ζωή (Skilton et al., 2019).

Υπάρχουν πολυάριθμες δυσμενείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γενική και ιδιαίτερα στην καρδιαγγειακή (CV) υγεία (Lavie and Milani, 2003). Αν και η παχυσαρκία έχει ενοχοποιηθεί ως ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για υπέρταση (HTN), καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και στεφανιαία νόσο (CHD), στοιχεία από κλινικές κοόρτες ασθενών με εγκατεστημένες καρδιαγγειακές παθήσεις υποδεικνύουν ένα παράδοξο παχυσαρκίας λόγω του υπέρβαρου και του παχύσαρκου. Οι ασθενείς με υπερτατική

καρδιακή νόσο (HTN), HF, CHD και περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) τείνουν να έχουν πιο ευνοϊκή βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση.

Σε μια μελέτη 5.881 συμμετεχόντων στο Framingham Heart Study, οι Kenchaiah et al. (S. Kenchaiah S., et al., 2002), έδειξε ότι κατά τη διάρκεια μιας 14χρονης παρακολούθησης, για κάθε 1 kg/m<sup>2</sup> αύξηση του ΔΜΣ, ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας αυξανόταν 5% στους άνδρες και 7% στις γυναίκες. Στην πραγματικότητα, παρατηρήθηκε μια διαβαθμισμένη αύξηση του κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας σε όλες τις κατηγορίες ΔΜΣ. Σε μια μελέτη με 74 νοσογόνους παχύσαρκους ασθενείς, σχεδόν το ένα τρίτο είχε κλινικές ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας και η πιθανότητα καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε δραματικά με την αύξηση της διάρκειας της νοσογόνου παχυσαρκίας (Alpert M.A., et al., 1997). Επίσης πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του εγκεφαλικού (Poirier P., et al., 2006). Πράγματι, για κάθε 1-U αύξηση του ΔΜΣ, υπήρχε αύξηση 4% στον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού και 6% για αιμορραγικό εγκεφαλικό (Poirier P., et al., 2006), (Kurth T., et al. 2002). Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού μπορεί να αποδοθεί σε υψηλότερο επιπολασμό της HTN, μιας προθρομβωτικής/προφλεγμονώδους κατάστασης που συνοδεύει την υπερβολική συσσώρευση λιπώδους ιστού, καθώς και σε αυξημένη κολπική μαρμαρυγή. Συνοπτικά, η διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφής είναι ζωτικής σημασίας για να προληφθεί η εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Lavie MD, et al., 2009).

#### 2.4.3.Υπνοαπνοϊκό Σύνδρομο και άλλες αναπνευστικές παθήσεις

Το υπνοαπνοϊκό σύνδρομο (ΥΑΣ) είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής έχει παύσεις στην αναπνοή ή έχει πολύ χαμηλό ρυθμό αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό συνήθως συμβαίνει λόγω της χαλάρωσης των μυών του λαιμού και του αναπνευστικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η παχυσαρκία είναι συχνά συνδεδεμένη με το υπνοαπνοϊκό σύνδρομο, καθώς τα περισσότερα κιλά μπορεί να επηρεάσουν την ελεύθερη ροή του αέρα. Το ήμισυ των ασθενών που πάσχουν από παχυσαρκία παρουσιάζουν σύνδρομο υπνικής άπνοιας, και ο κίνδυνος για αυτήν την κατάσταση είναι δέκα φορές υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Τα πρώιμα στάδια του συνδρόμου εκδηλώνονται με ροχαλητό, αλλά στη συνέχεια εξελίσσονται σε παρατεταμένη άπνοια, απαιτώντας τη χρήση μάσκας θετικής πίεσης αεραγωγών. Κύριος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της διαταραχής είναι η παχυσαρκία στην περιοχή της κοιλιάς, καθιστώντας το σύνδρομο πιο συχνό στους άνδρες. Πέρα από το υπνοαπνοϊκό σύνδρομο, η παχυσαρκία σχετίζεται και με άλλες αναπνευστικές παθήσεις. Άτομα με παχυσαρκία έχουν αυξημένο κίνδυνο για άσθμα, καθώς και για χρόνια πνευμονοπάθεια. Επιπλέον, οι παχύσαρκοι άνθρωποι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για πνευμονική εμβολή, που είναι μια σοβαρή κατάσταση που συμβαίνει όταν ένα αγγείο πνεύμονα φράζεται από ένα θρόμβο. (Λάσκη Δέσποινα, 2008).

#### 2.4.4. Πεπτικές δυσλειτουργίες και μυοσκελετικά προβλήματα

Πεπτικές δυσλειτουργίες και προβλήματα στον μυοσκελετικό σύστημα αποτελούν συχνές συνέπειες της παχυσαρκίας. Στον τομέα του πεπτικού συστήματος, προβλήματα όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η ηπατική στεάτωση και η χολολιθίαση είναι συχνά παρατηρούμενα. Περίπου το 50% των παχύσαρκων ατόμων επηρεάζονται από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Επιπλέον, με την αύξηση του βάρους, οι αρθρώσεις των οστών υποφέρουν, αυξάνοντας τον κίνδυνο οστεοαρθρίτιδας για τους παχύσαρκους. (Λάσκη Δέσποινα, 2008).

#### 2.4.5. Ενδοκρινικές ανωμαλίες και υπογονιμότητα

Ο λιπώδης ιστός σε παχύσαρκες γυναίκες εκκλύει ορμόνες που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των ωοθηκών και του ενδομητρίου, καθώς και τη σύνθεση και απελευθέρωση ορμονών που ρυθμίζουν τον εμμηνορροϊκό κύκλο. Αυτές οι ορμόνες πρόσφατα έχουν εντοπιστεί ως παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα, την εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη του εμβρύου (Λάσκη Δέσποινα, 2008).

Οι μητέρες που είναι παχύσαρκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο προγεννητικών και περιγεννητικών επιπλοκών τόσο για τις ίδιες, όσο και για τα νεογνά. Οι προγεννητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν συγγενείς δυσπλασίες, προεκλαμψία, υπέρταση της εγκυμοσύνης (PIH), σακχαρώδη διαβήτη κύησης (GDM), φλεβική θρομβοεμβολή, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, μακροσωμία του εμβρύου, αιφνίδιο και ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο (Athukorala et al., 2010; Vinturache et al., 2014; Lashen et al., 2004; Bogaerts et al., 2013; Jungheim et al., 2012; Bellver et al., 2006; Nohr et al., 2009; Davies, 2006). Οι υπέρβαρες γυναίκες είναι πιθανότερο να γεννήσουν πρόωρα ή να υπερβούν τις 41 εβδομάδες κύησης και να οδηγηθούν σε πρόκληση τοκετού όπου όμως εμφανίζουν σημαντικά πιο αργή πρόοδο του πρώτου σταδίου κατά 2-4 φορές συχνότερα από τις φυσιολογικές (Athukorala et al., 2010; Bogaerts et al., 2013). Ως συνέπεια παρατηρείται μεγαλύτερη διάρκεια τοκετού, ενώ παράλληλα οι ανάγκες για καισαρική τομή αυξάνονται αυξανόμενου του δείκτη μάζας σώματος της μητέρας (Athukorala et al., 2010; Vinturache et al., 2014; Bogaerts et al., 2013).

Σε παχύσαρκες γυναίκες παρατηρείται επίσης αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αρρενογεννητικών φαινομένων και κλινικών εκδηλώσεων συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Η συνεχής διέγερση των γυναικολογικών οργάνων από τα οιστρογόνα οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κακοηθειών του μαστού και των γυναικολογικών οργάνων. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου και των ωοθηκών και διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Έρευνες δείχνουν ότι η απώλεια βάρους είναι απαραίτητη και θα πρέπει να θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής όταν αντιμετωπίζουμε προβλήματα γονιμότητας σε παχύσαρκες γυναίκες ή με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. (Λάσκη Δέσποινα, 2008).

Αλλά εκτός από την επίδραση της παχυσαρκίας στη γυναικεία αναπαραγωγή, μια νέα μελέτη ρίχνει επίσης φως στον αντίκτυπο του υπερβολικού βάρους στην ανδρική

γονιμότητα. Η ανδρική παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για την πρόκληση μεταβολών στις παραμέτρους του σπέρματος, ιδιαίτερα στη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (Jensen et al., 2004; McPherson & Lane, 2015; Kort et al., 2006; Håkonsen et al., 2011; Andersen et al., 2015; Tsao et al., 2015; Cui et al., 2016; Hammoud et al., 2008), τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (Jensen et al., 2004; Katib, 2015; McPherson & Lane, 2015; Palmer et al., 2012; Håkonsen et al., 2011; Andersen et al., 2015; Cui et al., 2016; Hammoud et al., 2008; Paasch et al., 2010), τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων με προωθητική κινητικότητα, τον συνολικό αριθμό ζώντων σπερματοζωαρίων (McPherson & Lane, 2015; Håkonsen et al., 2011; Andersen et al., 2015; Hammoud et al., 2008), τη μορφολογία του σπέρματος και τον κατακερματισμό του DNA (McPherson & Lane, 2015; Palmer et al., 2012; Håkonsen et al., 2011; Andersen et al., 2015; Tsao et al., 2015; Cui et al., 2016; Hammoud et al., 2008).

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη με σκοπό να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ BMI και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος. Σε αυτή συλλέχθηκαν δεδομένα από 520 άνδρες, τα οποία έδειξαν πως ο δείκτης BMI συσχετίζεται αρνητικά με αριθμό των κινούμενων σπερματοζωαρίων, ενώ αντίθετα η αύξηση του ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη κατακερματισμού DNA (DFI) (Kort et al., 2006). Σύμφωνα με μια έρευνα, έχει διαπιστωθεί ότι η πρόληψη της παχυσαρκίας ενδέχεται να συμβάλει όχι μόνο στη συνολική υγεία των ανδρών, αλλά επίσης να επηρεάσει θετικά τη γονιμότητά τους. Αυτό επισημαίνει τη σημασία της αποτροπής της παχυσαρκίας όχι μόνο για τη γενική ευεξία, αλλά και για την αποφυγή υποκείμενων θεμάτων στη γονιμότητα, αποφεύγοντας τα υψηλά έξοδα που συνδέονται με τη θεραπεία της στειρότητας (Gautam, et al., 2023).

#### 2.4.6. Καρκίνος και πρόωρη θνησιμότητα

Επιπλέον, από την ανάλυση των δεδομένων που προέρχονται από το Σύνδεσμο Δεδομένων για την Έρευνα Κλινικής Πρακτικής του Ηνωμένου Βασιλείου, προκύπτει ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν προβλήματα παχυσαρκίας εκτίθενται σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου. Η αξιολόγηση κάλυψε μια ευρεία γκάμα δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των τιμών ΔΜΣ και του επιπολασμού 22 διαφορετικών τύπων καρκίνου 5,2 εκατομμυρίων ανθρώπων. Ο μέσος ΔΜΣ του πληθυσμού ήταν 25,5 kg/m<sup>2</sup>. Το 3,8% ανέπτυξε οποιοδήποτε καρκίνο και το 3,2% ανέπτυξε 1 από τους 22 καρκίνους που καταγράφηκαν στη μελέτη. Δεκατρείς από τους 22 καρκίνους σχετίστηκαν με υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Το 41% των περιπτώσεων καρκίνου της μήτρας και περισσότερο από το 10% των καρκίνων της χοληδόχου κύστης, των νεφρών, του ήπατος και του παχέος εντέρου αναφέρεται ότι οφείλονται σε υπέρβαρο ή παχύσαρκο. Επιπλέον, ο υψηλότερος ΔΜΣ συσχετίζεται θετικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων της μήτρας, της χοληδόχου κύστης, των νεφρών, του τραχήλου της μήτρας και του θυρεοειδούς, καθώς και με λευχαιμία. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις με καρκίνους του ήπατος, του παχέος εντέρου, των ωθηκών και του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. (Bhaskaran K, et al., 2014). Αναφορικά με τους θανάτους που σχετίζονται με καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, η παχυσαρκία ενέχει υψηλότερο κίνδυνο, καλύπτοντας ποσοστά από 4,2% έως 14,2% για άνδρες και από 14,3% έως 19,8% για γυναίκες. Εάν οι άνθρωποι καταφέρναν να διατηρήσουν το ΔΜΣ κάτω από 25 kg/m<sup>2</sup>, θα μπορούσαν πιθανώς να αποφύγουν περίπου 90.000 θανάτους ετησίως από καρκίνο (Calle EE, et al., 2003).

#### 2.4.7. Ψυχολογικές επιπτώσεις

Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρών περιπτώσεων καταθλιπτικής διαταραχής (MDD). Σε γυναίκες με Δείκτη Μάζας Σώματος 30 ή υψηλότερο, παρατηρείται σημαντική αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης MDD, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων όπως η ηλικία, η εκπαίδευση, τα προηγούμενα συμπτώματα κατάθλιψης, οικογενειακή κατάσταση, χρόνιες ασθένειες, χαμηλή κοινωνική στήριξη και οικονομική πίεση (Kasen S, et al., 2008). Άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ εμφάνισαν μια ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης κατά τη διάρκεια εξαετούς περιόδου μελέτης (Gibson-Smith D, et al., 2016). Ωστόσο, δεν έχει παρατηρηθεί σχέση μεταξύ ΔΜΣ και επίμονης κατάθλιψης. Επιπλέον, έχει αναφερθεί χρονική σύνδεση ανάμεσα στην παχυσαρκία και τη γενική αγχώδη διαταραχή (GAD). Οι γυναίκες με  $\Delta\Sigma \geq 30$  εμφάνιζαν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης γενικής αγχώδους διαταραχής (GAD). Αυτό το εύρημα δεν επαληθεύτηκε για τις γυναίκες με  $\Delta\Sigma \geq 25$  (Kasen S, et al., 2008). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι το αρχικό υπερβολικό βάρος σχετιζόταν με την εμφάνιση κατάθλιψης σε άτομα ηλικίας 20 ετών και άνω, αλλά όχι σε νεότερα άτομα (Lurripino FS, et al., 2010). Άτομα με παχυσαρκία είχαν 55% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, ενώ άτομα με κατάθλιψη είχαν 58% υψηλότερο κίνδυνο να εξελιχθούν σε παχύσαρκα. Στον ΠΙΝΑΚΑ 5 παρουσιάζεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών σε πληθυσμούς παχύσαρκων ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5: Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών σε πληθυσμούς παχύσαρκων ασθενών.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
Μείζων κατάθλιψη	6.4
Δυσθυμία	2.2
Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή	0.7
Κοινωνική φοβία	4.1
Κρίση πανικού	8.6
Αγοραφοβία	1.5
Χρήση ναρκωτικών	1.6
Κατάχρηση αλκοόλ	1.5
Οποιαδήποτε εξάρτηση ουσιών	3.0

(Σοφοκλής Χατζημωυσής, 2013).



## 2.5. ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

### 2.5.1. Απώλεια βάρους με άσκηση και δίαιτα

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορεί να βασιστεί σε συνδυασμό μίας κατάλληλης ισορροπημένης διατροφής και της σωματικής άσκησης. Μία δίαιτα βασιζόμενη στην αρχή της μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης και αύξησης της ενεργειακής δαπάνης με κύριο στόχο την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, για να είναι ασφαλής πρέπει να καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε θρεπτικά συστατικά, να εξασφαλίζει βαθμιαία απώλεια βάρους, να διατηρεί αποθέματα πρωτεϊνών και να υποστηρίζει την τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς. Η απώλεια του σωματικού βάρους πρέπει να γίνεται σταδιακά και να αποφεύγονται οι μεγάλες αυξομειώσεις του, οι οποίες μπορεί να είναι επικίνδυνες για την υγεία. Ο ιδανικός ρυθμός απώλειας βάρους σε μία δίαιτα είναι 0,5 με 1 kg την εβδομάδα. Ένα ισορροπημένο διαιτολόγιο για τους μη αθλούμενους θα πρέπει να αποτελείται από 55% υδατάνθρακες, 12-15% πρωτεΐνες και 25-30% λίπη και για τους αθλητές αντίστοιχα να αποτελείται από 58-70% υδατάνθρακες, 12% πρωτεΐνες και 20-25% λίπη. Οι παρατεταμένες δίαιτες που παρέχουν λιγότερες από 1000 kcal ανά ημέρα πρέπει να εφαρμόζονται μόνο κάτω από ιατρική επίβλεψη. Προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη ρύθμιση του βάρους ενός παχύσαρκου ατόμου επιβάλλεται η επίσκεψη σε έναν γιατρό προκειμένου να εκτιμηθούν και άλλοι παράμετροι που σχετίζονται με την παχυσαρκία όπως αυξημένη χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, αυξημένη πίεση ή ενδοκρινολογικά προβλήματα. (Jakicic JM, et al., 2001).

Ο ρόλος της άσκησης είναι πολύ σημαντικός για τον έλεγχο του βάρους. Συνιστάται μία διαρκής, μέτριας έντασης, επαναλαμβανόμενη σωματική δραστηριότητα, για τον μακροπρόθεμο έλεγχο του βάρους και για την βελτίωση των μεταβολικών διαταραχών. Πρωτίστως συνιστάται αύξηση της σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινή ζωή αλλά και στον ελεύθερο χρόνο, για παράδειγμα μία προγραμματισμένη δραστηριότητα 2-3 φορές την εβδομάδα. Η απουσία της σωματικής δραστηριότητας είναι κακός προγνωστικός παράγοντας για την διατήρηση του βάρους (ACSM, 2001). Ο συνδυασμός αερόβιας και αναερόβιας άσκησης φαίνεται ότι φέρνει τα καλύτερα αποτελέσματα. Η αερόβια άσκηση εξασφαλίζει την αύξηση των καύσεων, ενώ η αναερόβια συμβάλει στην διατήρηση και αύξηση της άλιπης σωματικής μάζας. Αντίθετα με την αερόβια άσκηση, στην αναερόβια η κατανάλωση ενέργειας δεν είναι τόσο αυξημένη αλλά βοηθά στην αύξηση του βασικού μεταβολισμού, στην ενδυνάμωση του μυοσκελετικού συστήματος και στην προστασία του από τραυματισμούς. (Slentz, et al., 2004).

### 2.5.2. Φαρμακευτική Αγωγή

Εκτός από την καταπολέμηση του υπερβολικού βάρους μέσω της διατροφής και της άσκησης, πολλοί άνθρωποι καταφεύγουν στη φαρμακευτική αγωγή, η οποία συχνά εφαρμόζεται στην ήπια παχυσαρκία.

Η βουπροπιόνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (bupropion SR) είναι ένας παράγοντας εγκεκριμένος από τον FDA για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης και για τη διακοπή του καπνίσματος. Η βουπροπιόνη SR φαίνεται να έχει ουδέτερη ως προς το βάρος αποτέλεσμα για τα περισσότερα καταθλιπτικά άτομα κανονικού βάρους. Ωστόσο, ελεγχόμενες δοκιμές

με άτομα με κατάθλιψη υποδηλώνουν ότι η βουπροπιόνη SR μπορεί να σχετίζεται με απώλεια βάρους σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα (Settle E., et al., 1999), (Croft H., et al., 2000). Επιπλέον, η αύξηση βάρους μετά τη θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος ήταν μικρότερη σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με βουπροπιόνη SR από ό,τι σε άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Jorgenby D., et al., 1999). Μια μικρή τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη πρότεινε ότι η βουπροπιόνη SR μπορεί να ενισχύσει την απώλεια βάρους για μη καταθλιπτικά, παχύσαρκα άτομα που συνταγογραφούσαν μια δίαιτα περιορισμένης ενέργειας (Gadde K., et al., 2001).

Αυτή η πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων τυχαίοποίησε παχύσαρκους ενήλικες σε εικονικό φάρμακο, βουπροπιόνη SR 300 ή 400 mg/ημέρα. Τα άτομα έλαβαν συμβουλές σχετικά με δίαιτες περιορισμένης ενέργειας, υποκατάστατα γευμάτων και άσκηση. Κατά τη διάρκεια μιας παράτασης 24 εβδομάδων, τα άτομα με εικονικό φάρμακο τυχαίοποιήθηκαν σε βουπροπιόνη SR 300 ή 400 mg/ημέρα με διπλά τυφλό τρόπο. Από 327 άτομα που συμμετείχαν, 227 συμπλήρωσαν 24 εβδομάδες και 192 συμπλήρωσαν 48 εβδομάδες. Οι ποσοστιαίες απώλειες αρχικού σωματικού βάρους για άτομα που συμπλήρωσαν 24 εβδομάδες ήταν 5,0%, 7,2% και 10,1% για εικονικό φάρμακο, βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι καθαρές απώλειες βάρους ήταν 2,2% και 5,1% για τη βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Τα ποσοστά των ατόμων που έχασαν  $\geq 5\%$  του αρχικού σωματικού βάρους ήταν 46%, 59% και 83% για εικονικό φάρμακο, βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Οι απώλειες βάρους  $\geq 10\%$  ήταν 20%, 33% και 46% για εικονικό φάρμακο, βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Τα άτομα που συμπλήρωσαν 48 εβδομάδες διατήρησαν μέση απώλεια αρχικού σωματικού βάρους 7,5% και 8,6% για βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η βουπροπιόνη SR 300 και 400 mg/ημέρα ήταν καλά ανεκτή από παχύσαρκους ενήλικες και συσχετίστηκε με παρατεταμένες απώλειες βάρους στις 48 εβδομάδες (Anderson JW, et al., 2002).

Η ορλιστάτη αποτελεί μια νέα προσέγγιση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Αυτό το φάρμακο εμποδίζει τις λιπάσες στο γαστρεντερικό σύστημα, αναστέλλοντας την απορρόφηση περίπου 30% των λιπών από τη διατροφή. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ορλιστάτη βελτιώνει τα λιπιδικά προφίλ σε άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία, εμποδίζοντας την αύξηση των συνολικών επιπέδων χοληστερόλης και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης. Σε ένα πείραμα με ασθενείς παχυσαρκίας που επίσης είχαν διαβήτη τύπου 2, όσοι χρησιμοποίησαν ορλιστάτη χάνανε περισσότερο βάρος και εμφάνιζαν βελτιωμένα λιπιδικά προφίλ σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Σε ελεγχόμενες μελέτες, παρατηρήθηκε ότι η ορλιστάτη, σε δόση 120 mg τρεις φορές την ημέρα για έναν χρόνο, σε συνδυασμό με μια υποθερμιδική δίαιτα, οδηγεί σε μείωση του βάρους κατά 7,9% έως 10,2% σε παχύσαρκα άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη. Σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η μείωση ήταν 6,2%. Σε αυτές τις μελέτες, η ορλιστάτη στη δοσολογία των 120 mg τρεις φορές την ημέρα ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο που χορηγείται με υποθερμιδική δίαιτα. Επιπλέον, η ορλιστάτη ήταν αποτελεσματικότερη από το εικονικό σε τυχαίοποιημένες

διπλές-τυφλές μελέτες διάρκειας 2 ετών με περισσότερους από 2000 ασθενείς. Στο δεύτερο έτος θεραπείας, οι λήπτες ορλιστάτης διατήρησαν σημαντικά λιγότερο βάρος από τους λήπτες του εικονικού φαρμάκου, ακόμη και όταν οι ασθενείς άλλαξαν από υποθερμιδική σε ευθερμιδική δίαιτα.

Μακροπρόθεσμα (1 έως 2 χρόνια) δεδομένα ανοχής από 2038 ασθενείς σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές αποκάλυψαν ότι το φάρμακο ήταν γενικά καλά ανεκτό. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόνταν με μειωμένη απορρόφηση λίπους και περιελάμβαναν κηλίδες με λιπαρά κόπρανα, πτερύγια με έκκριμα, επείγοντα κόπρανα και λιπαρά κόπρανα. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην ορλιστάτη ήταν αμελητέες. Συνοψίζοντας, η ορλιστάτη συνδυαστικά με μια υποθερμιδική δίαιτα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική κλινική απώλεια βάρους, συμπιπτοντας με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Η αποδεκτή ανεκτικότητα και η έλλειψη συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών καθιστούν την ορλιστάτη ελκυστική επιλογή για τη θεραπεία της παχυσαρκίας (Hvizdos και Markham, 1999).

Η λιραγλουτίδη, ένα ανάλογο πεπτιδίου-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνο με ομολογία 97% με το ανθρώπινο GLP-1, έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ημερήσιες δόσεις έως και 1,8 mg. (Blonde and Russell-Jones, 2009). Το Liraglutide έλαβε πρόσφατα έγκριση κυκλοφορίας για διαχείριση βάρους στη δόση των 3,0 mg. (Summary of Product Characteristics), (U.S. Prescribing Information), (Canada Product Monograph). Ο μηχανισμός απώλειας βάρους της λιραγλουτίδης στους ανθρώπους οφείλεται στη μείωση της όρεξης με επακόλουθη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και όχι στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (van Can J, et al., 2013). Μη κλινικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κορεσμό, μειωμένη πρόσληψη τροφής και επακόλουθες μειώσεις στο σωματικό βάρος μετά τη χορήγηση του GLP-1 (Young T, et al., 2004), (Young T, et al., 2005).

Η λιραγλουτίδη στη δόση των 3,0 mg εξετάζεται επί του παρόντος για τη μακροχρόνια διαχείριση του βάρους. Τα αποτελέσματα από μια φάση 2 τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμή με τη λιραγλουτίδη (1,2–3,0 mg) σε 564 μη διαβητικούς ενήλικες με παχυσαρκία έδειξαν ότι η δόση των 3,0 mg ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική από την ορλιστάτη ή τη δίαιτα και την άσκηση μόνο, στη μείωση βάρους κατά τη διάρκεια 20 και 52 εβδομάδων. Επιπλέον, η απώλεια βάρους φάνηκε να εξαρτάται από τη δόση (Astrup A, et al., 2009), (Astrup A, et al., 2011). Στην διάρκεια 52 εβδομάδων, τα άτομα που τράφηκαν με λιραγλουτίδη 2,4 ή 3,0 mg παρουσίασαν εκτιμώμενη μέση απώλεια βάρους 7,8 kg από τον έλεγχο (Astrup A, et al., 2011), (Van Can J., et al., 2014).

### 2.5.3. Διατροφικά Συμπληρώματα Για Απώλεια Βάρους

Τα διατροφικά συμπληρώματα είναι προϊόντα που σχεδιάστηκαν για να ενισχύσουν ή να συμπληρώσουν τη διατροφή, προσφέροντας ένα ή περισσότερα συστατικά όπως μέταλλα, βιταμίνες, αμινοξέα, μεταβολίτες, βότανα ή εκχυλίσματα. Αυτά τα προϊόντα, που συνήθως λαμβάνονται στο στόμα, είναι διαθέσιμα σε μορφές όπως δισκία, κάψουλες, σκόνες ή υγρά. Σκοπός τους είναι να παρέχουν υποστήριξη στην διατροφή και να βελτιώσουν τη διατροφική κατάσταση. Τα συμπληρώματα διατροφής δεν προτείνονται μόνο τους για τη

θεραπεία μιας ασθένειας, αλλά θα πρέπει να δρουν συνεργικά με άλλες θεραπείες για να διευκολύνουν την επούλωση ή την ανάρρωση. Αν και τα διατροφικά συστατικά μπορεί να παρουσιάζουν ορισμένες επιδράσεις σε προκλινικά και κλινικά περιβάλλοντα, τα στοιχεία μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντικά σε κλινικές δοκιμές. (Batsis JA, et al., 2021), (Gregg EW., 2005), (Walter S, et al., 2009). Επομένως, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα ενός συμπληρώματος διατροφής. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφοροι παράγοντες κατά την επιλογή των συμπληρωμάτων διατροφής, μεταξύ των οποίων η καθαρότητα του συμπληρώματος, ο συνολικός τρόπος ζωής του ασθενούς (όπως διατροφικές συνήθειες και άσκηση), άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την υγεία του ασθενούς (όπως συνυπάρχουσες ασθένειες και διατροφική κατάσταση). Η ακριβής δοσολογία, οι αλληλεπιδράσεις τροφής-φαρμάκου, τα προφίλ απορρόφησης και οι πιθανές παρενέργειες είναι οι πιο σχετικές. (Ríos-Hoyo and Gutiérrez-Salmeán).

Ο νόμος για τα συμπληρώματα διατροφής στις ΗΠΑ, γνωστός και ως "Νόμος για την Υγεία και την Εκπαίδευση του 1994," απελευθέρωσε τη βιομηχανία των συμπληρωμάτων διατροφής. Το Γραφείο Συμπληρωμάτων Διατροφής (ODS) στα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (NIH) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη βελτίωση της κατανόησης και της γνώσης σχετικά με τα συμπληρώματα διατροφής. Μέσω της αξιολόγησης επιστημονικών πληροφοριών, το ODS υποστηρίζει την επιστημονική έρευνα και παρέχει εκπαίδευση στο κοινό σχετικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής. Απαιτείται ένα προφίλ ακεραιότητας προϊόντος για ερευνητικά έργα που χρηματοδοτούνται από το ODS, συμπεριλαμβανομένης μιας συνεργατικής προσέγγισης για την τεκμηρίωση του εμπορικού προϊόντος. Η Εταιρεία Παχυσαρκίας πιστεύει ότι είναι χρήσιμο να διεξαχθεί μια ποιοτική ανάλυση θεραπειών που δεν έχουν εγκριθεί από τον FDA για την παροχή έγκυρων επιστημονικών στοιχείων για την καθοδήγηση των μελών. (Batsis JA, et al., 2021), (Bonetti G, et al., 2022).

#### *2.5.3.1. Πικρό πορτοκάλι (synephrine)*

Το πικρό πορτοκάλι, κατά τον επιστημονικό όρο *Citrus aurantium*, περιέχει υψηλή ποσότητα *p-synephrine*, ένα πρωτογενές πρωτοαλκαλοειδές που έχει ευρεία χρήση στη διαχείριση της απώλειας βάρους. Η *p-synephrine* αποτελεί κατασταλτικό της όρεξης και ενθαρρύνει την ενεργειακή δαπάνη και τη λιπόλυση (Stohs S.J., 2017), (Gutierrez-Hellin J., 2018). Παρουσιάζει ομοιότητα με την εφεδρίνη, αλλά διαφέρει λόγω της παρουσίας μιας ομάδας υδροξυλίου στη θέση παραστάσεως στον δακτύλιο βενζολίου (Stohs S.J., et al., 2020).

Η αποτελεσματικότητα των εκχυλισμάτων πικρού πορτοκαλιού στην πρόκληση απώλειας βάρους έχει αποδειχθεί σε ορισμένες κλινικές μελέτες (Cardile V., et al., 2015), (Cho Y.G., et al., 2017) και οι αναθεωρήσεις της βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα που έλαβαν προϊόντα που περιείχαν μόνο *p-synephrine* ή σε συνδυασμό με άλλα συμπληρώματα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση αυτού του συμπληρώματος διατροφής είναι συνολικά ασφαλές και μπορεί να προκαλέσει μέτρια απώλεια βάρους (Stohs S.J., et al., 2012), (Stohs S.J., et al., 2011). Μία πρόσφατη

ανασκόπηση, που περιελάμβανε περίπου 30 ανθρώπινες μελέτες και πάνω από 600 άτομα, επιβεβαίωσε ότι τα στοιχεία που υποστηρίζουν τον αντιπαχυσαρκικό ρόλο των εκχυλισμάτων πικρού πορτοκαλιού είναι περιορισμένα και αβέβαια, καθώς συχνά μελετώνται σε συνδυασμό με άλλα μόρια. Η P-synephrine δεν φαίνεται να προκαλεί καρδιαγγειακά αποτελέσματα σε δόσεις έως και 100 mg (Stoohs S.J., 2017). Ανθρώπινες κλινικές δοκιμές που αξιολογούν τις επιδράσεις των εκχυλισμάτων πικρού πορτοκαλιού στα αποτελέσματα βάρους δεν έχουν δημοσιευθεί από το 2016, αν και κάποια πρόσφατη προκλινική μελέτη έδειξε ότι τα εκχυλίσματα φλούδας εσπεριδοειδών μετριάζουν την παχυσαρκία και ρυθμίζουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου σε ποντίκια με παχυσαρκία που προκαλείται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Tung Y.C., et al., 2018) και ρυθμίζεται in vitro λιπογένεση και θερμογένεση μέσω ενεργοποίησης AMPK (Park J., et al., 2019).

Προς το παρόν, το πικρό πορτοκάλι δεν πρέπει να συνιστάται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, καθώς η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν την εφαρμογή του για το σκοπό αυτό είναι χαμηλή.

#### *2.5.3.2. Καφές, καφεΐνη και χλωρογενικά οξέα*

Ο καφές είναι ένα από τα πιο δημοφιλή ροφήματα που καταναλώνονται παγκοσμίως και παρασκευάζεται από καβουρδισμένους κόκκους καφέ. Οι επιστημονικές μελέτες συχνά δεν διαθέτουν επαρκή διαφοροποίηση μεταξύ των επιδράσεων των μεμονωμένων ενώσεων του, των οποίων οι πιο σημαντικές είναι η καφεΐνη, το χλωρογενικό οξύ (CGA), τα διτερπένια και η τριγωνελίνη. Η καφεΐνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές με καθιερωμένες διεγερτικές ιδιότητες. Ως λιποδιαλυτή ένωση, διαπερνά ελεύθερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Nehlig A., et al., 1992) και ως εκ τούτου επηρεάζει τη νευρική λειτουργία. Η καφεΐνη φαίνεται να καταστέλλει την πείνα και να διεγείρει τη δαπάνη ενέργειας (EE) μέσω της αυξημένης διεγερσιμότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS), της αυξημένης οξειδωσης του λίπους και της ενεργοποίησης του καφέ λιπώδους ιστού. (Velickovic K., et al., 2019), (Yoshioka K., et al., 1990). Το CGA είναι ένα αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες φαινολικό οξύ που παίζει ρόλο στη νευρο- και ηπατοπροστασία και διαθέτει ιδιότητες μείωσης των λιπιδίων και της γλυκόζης (Naveed M., et al., 2018), (Stefanello N., et al., 2019).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση δόσης-απόκρισης τόνισε τις θετικές επιδράσεις της κατανάλωσης καφεΐνης στην απώλεια βάρους και λίπους, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1999 και 2014. (Tabrizi R., et al., 2019). Ωστόσο, μεταξύ των 13 μελετών που επιλέχθηκαν, οι περισσότερες είχαν τη χορήγηση καφεΐνης σε συνδυασμό με άλλες ενώσεις, όπως εφεδρίνη ή πράσινο τσάι, ή με τη μορφή ροφήματος καφέ, καθιστώντας τις επιδράσεις της καφεΐνης από το CGA και άλλα στοιχεία δυσδιάκριτα. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 30 άτομα με παχυσαρκία και διήρκεσε 12 εβδομάδες έδειξε μεγαλύτερη απώλεια βάρους κατά την κατανάλωση στιγμιαίου καφέ πλούσιου σε CGA και καφεΐνη σε σύγκριση με ντεκαφεϊνέ με παρόμοιες ποσότητες CGA. (Thom E., 2007). Ομοίως, οι Davoodi et al. έδειξαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε 15 γυναίκες με παχυσαρκία που λάμβαναν πόσιμο διάλυμα 5 mg καφεΐνης/Kg/ημέρα για

τέσσερις εβδομάδες σε σύγκριση με μάρτυρες που ακολουθούσαν την ίδια δίαιτα χωρίς κατανάλωση καφεΐνης. Η ομάδα που έλαβε καφεΐνη έδειξε κατασταλαμένη πείνα και συνέχισε να χάνει βάρος κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ενός μήνα, ενώ οι μάρτυρες αύξησαν ελαφρώς το σωματικό βάρος (Davoodi S.H., et al., 2014).

Πολλές επιστημονικές μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα των εκχυλισμάτων πράσινου καφέ, τα οποία περιέχουν τόσο υψηλή περιεκτικότητα σε χλωρογενικό οξύ (CGA) όσο και σε καφεΐνη, στην προώθηση της απώλειας βάρους (Stefanello N., et al., 2019). Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που περιλάμβανε 20 εθελοντές που κατανάλωναν πράσινο καφέ (πλούσιο σε CGA) και μαύρο καφέ, με περίοδο έκπλυσης ανάμεσα, δείχνοντας ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μειώθηκε σημαντικά όχι μόνο με την κατανάλωση πράσινου καφέ. Και τα δύο ποτά μείωσαν σημαντικά το λίπος στην κοιλιά, παρά τη συνεχή λήψη ενέργειας και τη σωματική δραστηριότητα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τα υπάρχοντα στοιχεία, που χαρακτηρίζονται ως μέτριας ποιότητας, υποδεικνύουν ότι ο μαύρος και ο πράσινος καφές, καθώς και η καφεΐνη και το χλωρογενικό οξύ (CGA), ενδέχεται να συμβάλουν στην απώλεια βάρους, καθιστώντας τα πιθανά εργαλεία για τη θεραπεία της παχυσαρκίας. Ωστόσο, είναι αναγκαίες περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη αξιολόγηση των επιδράσεων των μεμονωμένων συστατικών στο σωματικό βάρος.

### 2.5.3.3.Χρήση Ασβεστίου

Η χρήση του ασβεστίου στον ανθρώπινο οργανισμό είναι πολύ σημαντική, καθώς συμμετέχει σε πολλούς βασικούς ρόλους. Πέραν της συμβολής του στη διατήρηση της υγείας των οστών και των δοντιών, αποτελεί απαραίτητο συστατικό για την ορθή λειτουργία των μυών, τη σύστολη και διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, καθώς και τη σύνθεση και έκκριση ορμονών και ενζύμων. Παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη μετάδοση πληροφοριών μεταξύ των διαφόρων δομών των νευρικών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Το ασβέστιο κάνει περισσότερα από την ενίσχυση των οστών στη μέση ηλικία. Φαίνεται ότι βοηθά στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Επιπλέον, η πρόληψη της παχυσαρκίας φαίνεται να συνδέεται με τη χρήση του ασβεστίου. Η λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου ενδέχεται να συμβάλλει στη διατήρηση του βάρους χωρίς να αυξάνει τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και μπορεί ακόμη να βοηθήσει στη μείωση του υπερβάρους που επιβαρύνει το σώμα.

Σε πολλές ερευνητικές μελέτες, παρατηρήθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου σχετίζεται με μικρότερο σωματικό βάρος ή περιορισμένη αύξηση βάρους με την πάροδο του χρόνου (Davies et al., 2000. Heaney, 2003. Parikh et al., 2003. Zemel et al., 2000). Υπάρχουν δύο πιθανές εξηγήσεις για αυτό το φαινόμενο. Καταρχάς, υψηλές προσλήψεις ασβεστίου μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις ασβεστίου στα λιποκύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής παραθυροειδούς ορμόνης και της ενεργού μορφής της βιταμίνης D. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της διάσπασης του λίπους και στη μείωση της συσσώρευσης λίπους στα λιποκύτταρα (Parikh et al., 2003). Δεύτερον, το ασβέστιο από τρόφιμα ή συμπληρώματα μπορεί να συνδεθεί με μικρές ποσότητες

διαιτητικού λίπους στο πεπτικό σύστημα, εμποδίζοντας την απορρόφηση αυτού του λίπους (Parikh et al., 2003. Jacobsen et al., 2005. Christensen et al., 2009).

Η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, ιδίως για τις γυναίκες, σύμφωνα με μια μελέτη διάρκειας 12 ετών με 10.591 άνδρες και γυναίκες μεσήλικας ηλικίας 53 έως 57 ετών. Η έρευνα εξέτασε την κατανάλωση διατροφικού ασβεστίου, τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου, καθώς και το συνολικό ασβέστιο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το διατροφικό ασβέστιο μόνο του δεν είχε σημαντική επίδραση στις αλλαγές του σωματικού βάρους. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους στις γυναίκες που πήραν συμπληρώματα ασβεστίου (Li K, et al., 2018).

Με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν, είναι πρόωρο να διατυπωθούν συστάσεις σχετικά με τη συστηματική χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου για σκοπούς απώλειας βάρους. Η έρευνα αυτή επιτρέπει τον συμπεριληπτικό ισχυρισμό ότι συμπληρώματα ασβεστίου που λαμβάνονται για άλλους λόγους, όπως η πρόληψη της οστεοπόρωσης, μπορεί να έχουν μια μικρή ευεργετική επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους, ειδικά σε μεσήλικες γυναίκες (Li K, et al., 2018).

#### 2.5.3.4. Συζευγμένο λινολεϊκό οξύ

Το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) αποτελεί μια ομάδα ισομερών του λινολεϊκού οξέος, που ανήκει στην κατηγορία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Αυτά τα οξέα βρίσκονται φυσικά στο κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα των μηρυκαστικών ζώων. Τα Cis-9, trans-11 CLA και trans-10, cis-12 CLA είναι μερικά από τα κύρια ενεργά ισομερή (Steck S.E., et al., 2007). Η περιεκτικότητα των προϊόντων διατροφής σε CLA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος της τροφής (French P., et al., 2000), (Kelly M.L., et al., 1998), το είδος και η ηλικία του ζώου (Daley C.A., et al., 2010), το pH της μεγάλης κοιλίας (Scollan N.D., et al., 2017) και η εποχή του έτους (Duckett S.K., et al., 1993). Το CLA έχει αναφερθεί ότι ασκεί αντικαρκινογόνα αποτελέσματα, βελτιώνει τη σύσταση του σώματος και βοηθά στην απώλεια βάρους (Kim J.H., et al., 2016), ρυθμίζει τις ανοσολογικές και/ή φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Hassan Eftekhari M., et al., 2013) ενώ μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mozaffarian D., et al., 2006), (Jakobsen M.U., et al., 2008). Το CLA είναι GRAS (γενικά αναγνωρισμένο ως ασφαλές) στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2008 (Kim J.H., et al., 2016), χωρίς σημαντικές παρενέργειες που αναφέρθηκαν σε αρκετές μελέτες, εκτός από την εμφάνιση περιστασιακών παραπόνων γαστρεντερικού συστήματος (Blankson H., et al., 2000).

Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί που πιθανώς βοηθούν στην απώλεια βάρους σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους. Πρώτον, η συμπλήρωση με CLA στην διατροφή αποδείχθηκε ότι μειώνει το μέγεθος των λιποκυττάρων, μεταβάλλει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, διεγείρει τις αποπτωτικές οδούς και ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπιδίων (Kim B., et al., 2016). Επιπλέον, ορισμένες εργασίες έδειξαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση υποδοχέων PPAR-γ και προφλεγμονωδών κυτοκινών (Steck S.E., et al., 2007), (Hassan Eftekhari M., et al., 2013), οξείδωση λιπαρών οξέων (Den Hartigh L.J., et al., 2013) και αμαύρωση λευκού λιπώδους ιστού ως μηχανισμός κινητοποίησης λίπους (Shen W., et al., 2013), (Shen W., et al., 2015). Τέλος, η προσθήκη CLA στη δίαιτα θα μπορούσε επίσης να

αλλάξει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και τους σχετικούς μεταβολίτες του εντέρου. (Marques T.M., et al., 2015), (Den Hartigh L.J., et al., 2018), αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να δείξουν ότι αυτές οι αλλαγές παίζουν ρόλο στην απώλεια βάρους.

Οι μελέτες πάνω στο CLA σε ανθρώπους παρουσιάζουν δυσκολίες στην ερμηνεία τους λόγω ποικιλίας παραγόντων, όπως τα μικρά μεγέθη δειγμάτων, οι διαφορετικές δόσεις και οι ισομερείς του CLA, η ευρεία διάρκεια των συμπληρωμάτων, και τα διάφορα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών. Μια μετα-ανάλυση του 2018 κατέληξε ότι το CLA σε δόση 3,4 γραμμάρια ή περισσότερο ανά ημέρα, για τουλάχιστον 12 εβδομάδες, είχε τη μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους σε άτομα άνω των 44 ετών (Namazi N., et al., 2019). Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η συμπλήρωση με CLA είχε αποτέλεσμα μόνο 1,3 kg μείωση του σωματικού βάρους, σχεδόν καθόλου κλινικής σημασίας (Namazi N., et al., 2019). Πρόσφατες εκτιμήσεις υπογραμμίζουν ότι το CLA, κυρίως το ισομερές 10,12 CLA, φαίνεται να παρέχει σταθερή μείωση του σωματικού λίπους με διάφορες επιδράσεις σε διαφορετικές κατηγορίες, ανεξαρτήτως των πρώτων συμπτωμάτων μεταβολικού συνδρόμου, χωρίς σημαντική μείωση της άλιπης μάζας. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν πολλές μελέτες που δεν καταφέρνουν να επιβεβαιώσουν την επίδραση του συνδυασμού CLA στις μετρήσεις του σώματος και προτείνουν ποικίλες εξηγήσεις, όπως η σημασία στρατηγικής δοσολογίας για την αποτελεσματικότητα στον άνθρωπο, η ανάγκη υψηλότερων δοσών του ενεργού ισομερούς του CLA, καθώς και οι διαφορές στον βασικό μεταβολικό ρυθμό μεταξύ ζώων και ανθρώπων (Den Hartigh L.J., 2019).

Συμπερασματικά, τα ως τώρα ευρήματα στη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι το CLA, και ειδικότερα το ισομερές 10,12 CLA, ενδέχεται να ενθαρρύνει την απώλεια βάρους και λίπους στους ανθρώπους. Αν και η αποτελεσματικότητά του φαίνεται να είναι κλινικά περιορισμένη και η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων χαμηλή, το CLA θα μπορούσε να θεωρηθεί ως θεραπεία της παχυσαρκίας και επιπλέον ως ένα διατροφικό πρόγραμμα, δεδομένων των ισχυρών προκλινικών ενδείξεων, της μικρής επίδρασης του στην απώλεια βάρους και του πολύ καλού προφίλ ασφάλειας του. (Watanabe M, et al., 2020).



# 3<sup>ο</sup> ΜΕΡΟΣ: Συσχέτιση εντερικού μικροβιόκοσμου με παχυσαρκία ( και πιθανοί μηχανισμοί)

## 3.1. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

### 3.1.1. Βακτήρια του εντέρου

Τα βακτήρια του εντέρου παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη της παχυσαρκίας. Ακολουθώντας την ίδια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (HFD), τα ποντίκια άγριου τύπου ανέπτυξαν παχυσαρκία, ενώ τα ποντίκια χωρίς μικρόβια όχι, υποδεικνύοντας ότι τα ποντίκια χωρίς μικρόβια ήταν σε θέση να αντισταθούν στην παχυσαρκία που προκαλείται από HFD (Rabot S., et al., 2010). Το *Enterobacter cloacae*, που συνδέεται στενά με την παχυσαρκία, προκάλεσε μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, αυξημένη συγκέντρωση πρωτεΐνης δέσμευσης λιποπολυσακχαρίτη (LBP), διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη και αύξηση βάρους κατά την εισαγωγή σε ποντίκια που δεν έχουν μικρόβια (Fei N., κ.ά., 2012). Επιπλέον, τα ποντίκια χωρίς μικρόβια ανέπτυξαν παχυσαρκία όταν μεταμοσχεύθηκαν με μικροχλωρίδα κοπράνων από παχύσαρκα ποντίκια (Turnbaugh P.J., et al., 2008), (Backhed F., et al., 2007). Αντιθέτως, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκα ποντίκια μετά τη λήψη μικροβιακής κοινότητας κοπράνων από αδύνατα ποντίκια (Vrieeze A., κ.ά., 2012). Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι βακτηρίδια του εντέρου σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Ένα συσσωρευμένο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι η σύνθεση και η βιοποικιλότητα των βακτηρίων του εντέρου σε παχύσαρκες ομάδες διέφερε σημαντικά από εκείνες σε υγιείς ομάδες. (Million M., et al., 2013), (Yun Y., et al., 2017). Σε σύγκριση με τους ελέγχους, η ποικιλομορφία των βακτηρίων του εντέρου είναι μειωμένη σημαντικά σε παχύσαρκα άτομα (Yun Y., et al., 2017). Η ταξινομική ανάλυση των βακτηρίων στα κοπράνα από παχύσαρκα και αδύνατα άτομα απέδειξε ότι, σε επίπεδο φυλής, η πληθώρα των Firmicutes αυξάνεται σημαντικά σε παχύσαρκα άτομα, ενώ η αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes επίσης αυξάνεται, ενώ η πληθώρα των Bacteroidetes μειώνεται σημαντικά σε σχέση με τα αδύνατα άτομα (Koliada A., κ.ά., 2017). Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σε ποντίκια, που εξέτασαν το μικροβίωμα στα κοπράνα ανάλογα με τη διατροφή με αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπη (HFD) (Ley RE., κ.ά., 2005). Η μείωση των Bacteroidetes πιστεύεται ότι συσχετίζεται με την απώλεια λίπους, ενώ η αύξηση των Firmicutes σχετίζεται θετικά με την πρόσληψη εύπεπτης ενέργειας και την αποθήκευση λίπους (Murga-Garrido SM, et al., 2022). Ωστόσο, σε αρκετές πρόσφατες μελέτες, ορισμένοι ερευνητές βρήκαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα παχύσαρκα και αδύνατα άτομα όσον αφορά την αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes και την αφθονία των Bacteroidetes (Andoh A., et al., 2016), (Murga-Garrido SM., et al., 2022). Τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα απαιτούν περαιτέρω έρευνα.

Άλλα είδη βακτηρίων του εντέρου που συνδέονται με την παχυσαρκία είναι τα ακόλουθα (Depommier et al., 2019; Crovesy et al., 2017; Million et al., 2012; Amabebe et al., 2020):

- “*Christensenellaceae*”: αύξησή τους σχετίζεται με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος.
- “*Prevotellaceae*” : είναι αυξημένα σε αρκετές περιπτώσεις παχυσαρκίας.
- “*Methanobacterilles*”: συμβάλλουν στη διατήρηση του φυσιολογικού βάρους. Σε παχύσαρκα άτομα παρουσιάζονται μειωμένοι πληθυσμοί στο εντερικό μικροβίωμα.
- “*Lactobacillus*”: συμβάλλουν στην ισορροπία μεταξύ των μικροβίων του εντέρου, ενώ παράλληλα μπορούν να βοηθήσουν στην απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα. Συνήθως, είναι μειωμένα σε περιπτώσεις παχυσαρκίας.
- “*Bifidobacteria*”: διαδραματίζουν κι αυτά σημαντικό ρόλο για τη διατήρηση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος και όταν είναι αυξημένα συμβάλλουν στη μείωση του βάρους. Οι μειωμένοι πληθυσμοί τους συναντώνται σε παχύσαρκα άτομα ή υποδηλώνουν κίνδυνο παχυσαρκίας.
- “*Akkermansia*”: η αυξημένη συγκέντρωσή τους συμβάλλει στη απώλεια βάρους, ενώ συνήθως στα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν μειωμένη συγκέντρωση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6 :Οι μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος σε περιπτώσεις παχυσαρκίας (εικόνα προσαρμοσμένη από Kobyliak et al., 2016)**

ΦΥΛΛΟ	ΓΕΝΟΣ	ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ
Firmicutes	Bacillus	↑
	Clostridium	↑
	Lactobacillus	↓
Bacteroidetes	Bacteroides	↓
	Prevotella	↑
Actinobacteria	Bifidobacterium	↓
Verrucomicrobia	Akkermansia	↓
Euryarchaeota ( domain archaea)	Methanobrevibacter	↑

Επιπλέον, συγκεκριμένα είδη είχαν στενή σχέση με τον βαθμό παχυσαρκίας και τα επίπεδα των σχετικών μεταβολικών δεικτών. Τα γένη *Lactobacillus* συσχετίζονται αρνητικά με έναν δείκτη μάζας σώματος, ο οποίος λειτουργεί ως αναπαράσταση του λίπους, και συσχετίζονται θετικά με τη λεπτίνη, ανεξάρτητα από την πρόσληψη θερμίδων (Kong LC., κ.ά., 2013). Σε πολλές μελέτες, το γένος *Christensenellaceae* συσχετίζεται αρνητικά με την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια στον ορό, τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας και την απολιποπρωτεΐνη Β, ενώ έχει θετική συσχέτιση με τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (Waters & Ley 2019).

### 3.1.2. Εντερικές μη βακτηριακές κοινότητες

Εκτός από τα βακτήρια, τα αρχαία, οι μύκητες και οι ιοί έχουν συμβάλει στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Οι Zhang et al. διαπίστωσαν ότι σε σύγκριση με άτομα που είχαν υποβληθεί σε γαστρική παράκαμψη ή είχαν φυσιολογικό βάρος, η πληθώρα των

μεθανογόνων Archaea που χρησιμοποιούν H<sub>2</sub> είχε αυξηθεί σημαντικά σε άτομα με παχυσαρκία. Όταν αυτή η κατηγορία αρχαίων συνυπήρχε με βακτήρια που παράγουν H<sub>2</sub> στον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα, το μεθανογόνο Archaea που χρησιμοποιεί H<sub>2</sub> είχε την ικανότητα να διευκολύνει τη μεταφορά μεταξύ των ειδών H<sub>2</sub> μεταξύ βακτηρίων και αρχαίων. Αυτή η διαδικασία θεωρήθηκε ως μία από τις κρίσιμες προσεγγίσεις για την ενίσχυση της πρόσληψης ενέργειας σε άτομα με παχυσαρκία (Zhang H., κ.ά., 2009). Επιπλέον, η αύξηση των μεθανογόνων Archaea που χρησιμοποιούν H<sub>2</sub> συσχετίστηκε επίσης θετικά με την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs), διευκολύνοντας τη ζύμωση, η οποία έπαιξε σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της παχυσαρκίας (Zhang H., et al., 2009).

Επιπλέον, η πληθώρα του μυκητιακού είδους *Saccharomyces cerevisiae* έχει αυξηθεί σημαντικά σε παχύσαρκα ποντίκια που προκαλούνται από υψηλή περιεκτικότητα σε λίπη διατροφή (HFD), σε αντίθεση με τα αδύνατα ποντίκια (Turnbaugh PJ., et al., 2009). Αντίθετα, η ποσότητα των ειδών *Saccharomyces* σε παχύσαρκα άτομα έχει μειωθεί σημαντικά σε σύγκριση με τους ελέγχους, σύμφωνα με πρόσφατη έκθεση (Borgo F., et al., 2017). Το ερώτημα εάν αυτή η μεταβολή στα είδη μυκήτων επηρεάζει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και τους σχετικούς μηχανισμούς παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστο.

Έχει παρατηρηθεί ότι το ποσό της αύξησης βάρους των παχύσαρκων ποντικών μειώθηκε μετά τη μεταμόσχευση ικών κοινοτήτων του τυφλού από αδύνατα άτομα, τα οποία υποστήριξαν τη στενή σύνδεση μεταξύ του ιού του εντέρου και της παχυσαρκίας (Rasmussen TS., et al., 2020). Σε σύγκριση με φυσιολογικά ποντίκια, οι ποσότητες ικού RNA και DNA σε δείγματα κοπράνων από παχύσαρκα ποντίκια έχουν αυξηθεί σημαντικά, υποδηλώνοντας τη σημαντική αύξηση των ικών κοινοτήτων RNA και DNA σε άτομα με παχυσαρκία (Yadav H., et al., 2016). Επιπλέον, έχει επιβεβαιωθεί ότι το περιεχόμενο ικών στα κοπράνα συσχετίζεται θετικά με βακτήρια που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως το Firmicutes, ενώ ο πληθυσμός των ικών στα κοπράνα συσχετίζεται αρνητικά με τα άπαχα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των Bacteroidetes και Bifidobacteria (Ley RE., et al., 2006). Μία υπόθεση είναι ότι, οι ιογενείς κοινότητες του εντέρου πιθανώς συμμετέχουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας αλληλεπιδρώντας με βακτήρια που σχετίζονται με την παχυσαρκία του εντέρου, ειδικά βακτηριοφάγους. Επίσης η αύξηση των ικών κοινοτήτων των κοπράνων ευνοεί την απελευθέρωση ικών πρωτεϊνών (Yadav H., et al., 2016), οι οποίες έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα ξενιστές και να συμμετέχουν στη ρύθμιση βιολογικών διεργασιών, όπως ο μεταβολισμός του ξενιστή και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Ponterio E., et al., 2015), συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη της παχυσαρκίας.

## 3.2. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει την παχυσαρκία

### 3.2.1. Διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης

#### 3.2.1.1. Πρόσληψη εύπεπτης ενέργειας

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αλλοιωμένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα εμφάνισε πιο ισχυρές ιδιότητες πρόσληψης ενέργειας από την τροφή που καταναλώθηκε σε σύγκριση με τους ελέγχους, κυρίως με την προώθηση της παραγωγής μεταφορέων

θρεπτικών ουσιών και διαφόρων ενζύμων πρωτογενούς ζύμωσης (Woting A. Et al., 2014), (Turnbaugh PJ., et al., 2006). Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του *Clostridium ramosum* (Firmicutes phylum), αύξησε την αποτελεσματικότητα της πρόσληψης εύπεπτης ενέργειας μέσω υψηλότερης έκφρασης Glut2 (ένας μεταφορέας γλυκόζης) και CD36 (μια τρανσλοκάση λιπαρού οξέος) (Woting A., et al., 2014).

Η αυξημένη παρουσία των βακτηριδίων Firmicutes και η αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes σε άτομα με παχυσαρκία συσχετίζεται με τη διαδικασία πέψης δύσπεπτων πολυσακχαριτών. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην παραγωγή μονοσακχαριτών και συντονίζεται με την παραγωγή βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων (SCFAs), ιδίως οξικού και βουτυρικού. Επιπλέον, η διαδικασία αυτή επιτρέπει την εξαγωγή ενέργειας από ουσίες που θα είχαν μειωθεί εναλλακτικά μέσω των κοπράνων. Οι αυξημένοι όγκοι α-αμυλασών και αμυλοματάσης σε βακτήρια του εντέρου, εμπλουτισμένα με παχυσαρκία, προκαλούν αυτές τις διεργασίες (Turnbaugh PJ., et al., 2006). Οι μονοσακχαρίτες και τα SCFAs που παράγονται μπορούν να απορροφηθούν από τον ξενιστή στο πεπτικό σύστημα, παρέχοντας ένα σημαντικό ποσοστό των θερμίδων που απαιτούνται. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι τα SCFAs μπορούν να συνιστούν από 5% έως 15% των συνολικών θερμίδων που χρειάζονται οι άνθρωποι, με τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου να απορροφούν περίπου 60-70% των απαιτούμενων θερμίδων (Brake LK., et al., 2013).

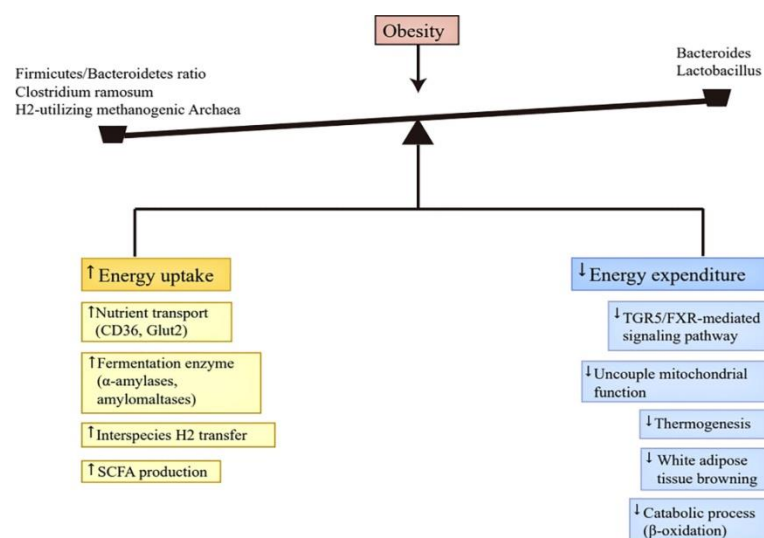
Επιπλέον, η μεταφορά μεταξύ των ειδών H<sub>2</sub> μεταξύ βακτηρίων και αρχαίων αύξησε επίσης σημαντικά την πρόσληψη εύπεπτης ενέργειας σε παχύσαρκα άτομα (Zhang H., et al., 2009). Η παράλληλη αύξηση των μεθανογόνων Archaea που χρησιμοποιούν H<sub>2</sub> και βακτηρίων που παράγουν H<sub>2</sub> στο εντερικό σύστημα παχύσαρκων ατόμων συνέβαλε στη μετατροπή των πολυσακχαριτών σε SCFAs, κυρίως μέσω της ανακούφισης των θερμοδυναμικών περιορισμών, καθώς τα μεθανογόνα Archaea που χρησιμοποιούν H<sub>2</sub> είχαν την ικανότητα να διασπείρουν τη ζύμωση. (Zhang H., et al., 2009).

### *3.2.1.2. Δαπάνες ενέργειας*

Η αλλαγμένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα οδηγεί σε μεταβολές του μεταβολισμού του περιεχομένου του αυλού, όπως τα χολικά οξέα και τα SCFAs, τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης. (Εικόνα 4). Ο ενεργοποιημένος συζευγμένος με πρωτεΐνη Takeda G υποδοχέας 5 (TGR5) από το χολικό οξύ στον καφέ λιπώδη ιστό (BAT) επάγει την έκφραση του συνενεργοποιητή PPAR $\gamma$ -1 $\alpha$  (Broeders EP., et al., 2015) και της ιωδοθυρονίνης-αποϊωδινάσης τύπου 2. Ο πρώτος αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή για τη διαδικασία δημιουργίας μιτοχονδρίων, ενώ το τελευταίο υποστηρίζει τη μετάβαση από ανενεργή θυροξίνη σε 3,5,3'-τριιωδοθυρονίνη. Αυτή η μετάβαση ενισχύει την αποσύνδεση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και ενθαρρύνει τη θερμογένεση μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της θυροειδικής ορμόνης, συμβάλλοντας στην ενεργειακή δαπάνη. Επιπλέον, στο έντερο, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας Farnesoid X (FXR) ενισχύει την έκκριση του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (FGF) 15/19. Αυτός ο παράγοντας μπορεί να αυξήσει την παραγωγή του συνδέτη TGR5 και να προκαλέσει αλλαγές στη σύνθεση της δεξαμενής χολικού οξέος. Αυτές οι διεργασίες καταλήγουν σε μαύρισμα του λευκού λιπώδους ιστού, ενεργοποίηση των βραχείας αλυσίδας του λεπτού (BAT) και αυξημένη θερμογένεση (Fang S., κ.ά., 2015). Όλες αυτές οι αλλαγές είναι ευνοϊκές για τις ενεργειακές δαπάνες. Επομένως, η μείωση των χολικών οξέων που προκαλείται από

τη δυσβίωση του εντέρου στην παχυσαρκία, όπως τα μειωμένα *Bacteroides* και *Lactobacillus* (Ridlon JM., et al., 2006), υπονομεύει την ενεργειακή δαπάνη κυρίως με την αδρανοποίηση των προαναφερθέντων οδών σηματοδότησης με τη μεσολάβηση των χολικών οξέων, επιδεινώνοντας έτσι την εξέλιξη της νόσου.

Τα SCFAs δημιουργούνται μέσω της ζύμωσης από τη μικροχλωρίδα του εντέρου κατά την αναγωγή των αναποτελεσματικών διαιτητικών ινών. Αυτά αποτελούνται κυρίως από οξικά οξέα, προπιονικά οξέα και βουτυρικά οξέα. Η συγκέντρωση των SCFAs έχει αυξηθεί σε παχύσαρκα άτομα κυρίως λόγω των αυξημένων επιπέδων Firmicutes και των μεθανογόνων Archaea που χρησιμοποιούν H<sub>2</sub> (Zhang H., et al., 2009), (Cuevas-Sierra A., et al., 2019). Τα SCFA συμμετέχουν επίσης στη ρύθμιση των ενεργειακών δαπανών, αλλά η λειτουργία της φαίνεται αμφιλεγόμενη. Από τη μία πλευρά, η παρουσία SCFAs καταστέλλει την έκκριση του επαγόμενου από τη νηστεία λιπώδους παράγοντα (FIAF) από το έντερο (Mandard S., et al., 2006), (Long & Zierath 2006). Η FIAF ενισχύει τη δραστηριότητα της ενεργοποιημένης με AMP κινάσης σε σκελετικούς μύες, ήπαρ και κόλον, προάγοντας καταβολικές διαδικασίες όπως η β-οξείδωση (Woting & Blaut 2016), προσφέροντας έτσι προστασία από την παχυσαρκία. Από την άλλη πλευρά, το βουτυρικό οξύ, ως κύριο συστατικό των SCFAs, επηρεάζει θετικά την ενεργοποιημένη με AMP κινάση σε μυς και ήπαρ, ενισχύοντας επίσης την έκφραση της μιτοχονδριακής μη συζευγμένης πρωτεΐνης 1 και του συνενεργοποιητή 1α PPAR- $\gamma$  σε λευκά λιπώδη ιστά, προωθώντας έτσι τη θερμογένεση και την οξείδωση λιπαρών οξέων (Lin HB., et al., 2012). Συνολικά, τα SCFAs φαίνεται να διαδραματίζουν διττό ρόλο στη ρύθμιση των ενεργειακών δαπανών, καθώς απαιτούν περαιτέρω ερευνητική διερεύνηση.



Εικόνα 4: Διαταραχή της ενεργειακής ομοιόστασης. (Cheng Z., et al., 2022).

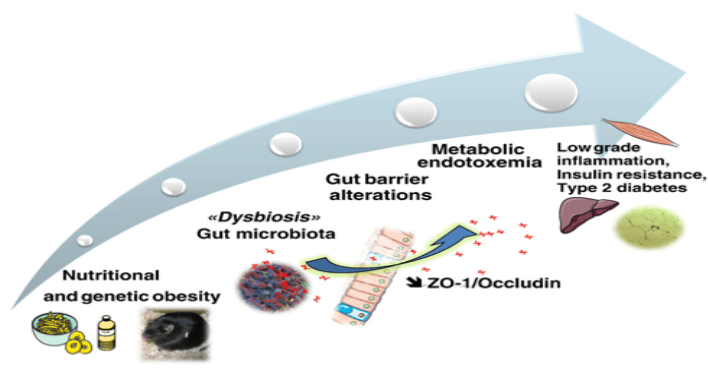
### 3.2.2. Σύνθεση και αποθήκευση λιπιδίων

Η αλλοιωμένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα ασκεί επίδραση στη σύνθεση των λιπιδίων μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η συγκέντρωση των χολικών οξέων είναι μειωμένη σε παχύσαρκα άτομα λόγω των μειωμένων *Bacteroides* και *Lactobacillus* (Ridlon JM., et al., 2006). Τα χολικά οξέα παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης των λιπιδίων. Ο ενεργοποιημένος FXR από το

χολικό οξύ στο ήπαρ περιορίζει την έκφραση του ομολόγου 1 του ηπατικού υποδοχέα με έναν μικρό ετεροδιμερή τρόπο που διαμεσολαβείται από τον συνεργάτη και περαιτέρω αναστέλλει τη μετενεργοποίηση της ρυθμιστικής δέσμευσης στερόλης πρωτεΐνης 1c (SREBP1c), η οποία έχει στενή σχέση με τα γονίδια που εμπλέκονται στη λιπογένεση (καταστολή της ηπατικής de novo λιπογένεσης) (Trauner M., et al., 2010). Επιπλέον, η απελευθέρωση του FGF19 που προκαλείται από το FXR στο έντερο μπορεί να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα FGFR4 στα ηπατοκύτταρα και στη συνέχεια να αναστέλλει το SREBP1c απευθείας καταστέλλοντας τον ενεργοποιημένο από τον πολλαπλασιαστικό υπεροξισώματος υποδοχέα-γ συνενεργοποιητή 1β και επάγοντας τον μετατροπέα σήματος και τον ενεργοποιητή, την έκφραση και τον ενεργοποιητή του trashP. (Bhatnagar S., et al., 2009). Επομένως, τα μειωμένα χολικά οξέα ευνοούν την ηπατική de novo λιπογένεση. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου επιφέρει πιο αποτελεσματική απορρόφηση ενέργειας και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στον ορό λόγω της υψηλότερης έκφρασης του Glut2. Αυτό αποτελεί αφορμή για την ενεργοποίηση δύο βασικών μεταγραφικών παραγόντων, του SREBP1 και της πρωτεΐνης σύνδεσης στοιχείου απόκρισης υδατανθράκων (ChREBP), με αποτέλεσμα την προώθηση της σύνθεσης ηπατικών λιπιδίων (Backhed F., et al., 2004). Επιπλέον, τα αυξημένα SCFA σε παχύσαρκα άτομα μπορούν γρήγορα να αφομοιωθούν σε λιπίδια και υδατάνθρακες του ξενιστή, ιδιαίτερα οξικά, τα οποία αναγνωρίζονται ως πρόδρομοι για τη σύνθεση λιπαρών οξέων ή χοληστερόλης (Amabebe E., et al, 2020). Το βουτυρικό οξύ επιδρά θετικά στη σύνθεση λιπιδίων από κετονικό σώμα ή ακετυλο-CoA, κυρίως μέσω της ενεργοποίησης της οδού β-υδροξυ-β-μεθυλγλουταρυλ-CoA (Birt DF., et al., 2013). Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται μείωση των ποσοτήτων λιπολυτικών ενζύμων και ενίσχυση της έκφρασης λιπογονικών γονιδίων στους απογόνους μετά από μητρική συμπλήρωση βουτυρικού (Huang Y., et al., 2017). Ωστόσο, σε άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι το βουτυρικό οξύ μείωνε τη δραστηριότητα και την έκφραση του PPAR-γ, διευκολύνθηκε δηλαδή η μετάβαση από τη λιπογένεση στην οξειδωση των λιπιδίων (den Besten G., et al., 2015).

Ακόμη, η δυσβίωση του εντέρου στην παχυσαρκία συμβάλλει σημαντικά στην αποθήκευση λιπιδίων. Η αλλοιωμένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα επιφέρει υψηλότερη συγκέντρωση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) (Yun Y., et al., 2017), ο οποίος πυροδοτεί μια σειρά φλεγμονωδών αποκρίσεων και προκαλεί μεταβολική ενδοτοξαμία (Neal MD., et al., 2006), (Vijay-Kumar M., et al., 2010). (Εικόνα 5). Σε αυτό το πλαίσιο, η έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στους λιπώδεις ιστούς ενισχύεται σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης (IL)-6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF)-α (Weisberg SP., et al., 2003), που μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη κυρίως μέσω της αδρανοποίησης του υποδοχέα ινσουλίνης από φωσφορυλίωση της σερίνης σε αυτό (Hotamisligil GS., et al., 1996). Η αντίσταση στην ινσουλίνη ευνοεί την υπερβολική αποθήκευση λιπιδίων στους λιπώδεις ιστούς και στο ήπαρ. Επιπλέον, η μεταβολική ενδοτοξαμία αυξάνει την υπερπλασία των λιποκυττάρων, διευκολύνοντας τη διαδικασία αυτή μέσω του CD14, και προωθεί την παραγωγή ακτιβίνης A. Η ακτιβίνη A, με τη σειρά της, συντελεί στην πολλαπλασιαστική διαδικασία των πρόδρομων κυττάρων του λιποκυττάρου (Gomes AC., et al., 2018). Σε μια πρόσφατη μελέτη, η μικροχλωρίδα του εντέρου προκαλεί αποθήκευση λίπους αναστέλλοντας την έκφραση των Gcg και Bdnf, τα οποία κωδικοποιούν τα νευροπεπτίδια που καταστέλλουν το σωματικό λίπος και

προκαλώντας αντίσταση στη λεπτίνη με τη μεσολάβηση Socs3 (Schele E., et al., 2013). Σε παχύσαρκα ποντίκια που προκλήθηκαν από υψηλό λιπαρό διαιτητικό πρόγραμμα, παρατηρήθηκε ότι το *Lactobacillus paracasei* επηρέασε την έκφραση της ANGPTL4 στο ήπαρ. Αυτή η επίδραση οδήγησε στην αναστολή της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), η οποία συνήθως συμβάλλει στη μεταφορά των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στη συστηματική κυκλοφορία και στην απορρόφησή τους από τα λιποκύτταρα. Συνεπώς, η μείωση του *Lactobacillus paracasei* σε παχύσαρκα άτομα συμβάλλει στην αποθήκευση λιπιδίων, αφού απελευθερώνεται η αναστολή της LPL (Aronsson L., et al., 2010).



Εικόνα 5: Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την δράση του εντερικού μικροβιοκόσμου στην εμφάνιση μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας και παχυσαρκίας. (Cani P.D. and Delzenne N.M., et al., 2011).

### 3.2.3. Κεντρική όρεξη και συμπεριφορά σίτισης

#### 3.2.3.1. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου αναφέρεται στη στενή και αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ του εντέρου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το έντερο μεταδίδει πληροφορίες σχετικά με τη διατροφική κατάσταση στον εγκέφαλο μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως το ενδοκρινικό σύστημα του εντέρου, το νευρικό σύστημα του εντέρου και το πνευμονογαστρικό νεύρο (van Son J, et al., 2021). Αυτή η συνεχής αλληλεπίδραση είναι πολύπλοκη και συμβάλλει στη ρύθμιση διάφορων φυσιολογικών λειτουργιών και συμπεριφορών. Πολλοί ερευνητές παρατήρησαν ότι έπαιξε καθοριστικό ρόλο σε αυτή τη αμφίδρομη επικοινωνία, το εντερικό μικροβίωμα. Αυξανόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο άξονας μικροχλωρίδας-έντερου σχετίζεται στενά με διάφορες ασθένειες του γαστρεντερικού και του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και της νόσου του Πάρκινσον (Vascellari S, et al., 2020), (Rao SSC, et al., 2020). Δεδομένου ότι ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου συμμετείχε στη ρύθμιση της κεντρικής όρεξης και της συμπεριφοράς σίτισης (Wall R, et al., 2014), (Meng F, et al., 2016), (Delgado TC., 2013), (Dinan and Cryan, 2016), (Schellekens H, et al., 2012), (Byrne CS, et al., 2016), η δυσβίωση του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να ασκήσει επίδραση στην πρόσληψη τροφής, συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη της παχυσαρκίας.

#### 3.2.3.2. Ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου στη ρύθμιση της κεντρικής όρεξης και της συμπεριφοράς σίτισης

Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τη ρύθμιση της κεντρικής όρεξης και της συμπεριφοράς σίτισης με διάφορους τρόπους. Κάποια βακτήρια, όπως το *Bifidobacterium*

και το *Lactobacillus*, παράγουν γαλακτικό, το οποίο λειτουργεί ως υπόστρωμα για τα νευρωνικά κύτταρα, παρατείνοντας τον μεταγευματικό κορεσμό. (Silberbauer CJ, et al., 2000). Τα οξικά και βουτυρικά άλατα που παράγονται από τη βακτηριακή ζύμωση των άπεπτων διαιτητικών ίνων έχουν επίσης σημαντικό ρόλο. Το οξικό οξύ, για παράδειγμα, ενεργοποιεί τον κύκλο του κιτρικού οξέος στον υποθάλαμο, επηρεάζοντας το προφίλ έκφρασης των νευροπεπτιδίων που ρυθμίζουν τον κορεσμό (Zhou J, et al., 2008). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συνεισφέρουν στη συνολική ρύθμιση της κεντρικής όρεξης και της συμπεριφοράς σίτισης από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Το βουτυρικό οξύ επηρεάζει την όρεξη του ξενιστή και τη συμπεριφορά σίτισης με διάφορους τρόπους. Ένα από τα μηχανισμούς είναι η ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου και του υποθαλάμου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το βουτυρικό οξύ έχει την ικανότητα να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επιτρέποντας την επίδρασή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Wong and Beiko, 2015). Επιπλέον, οι ορμόνες του εντέρου, όπως το πεπτίδιο ΥΥ (PYY) και το πεπτίδιο 1 που μοιάζει με γλυκογόνο (GLP-1), εκκρίνονται από εντεροενδοκρινικά κύτταρα που βρίσκονται σε όλο το επιθήλιο του εντέρου. Αυτές οι ορμόνες επηρεάζουν την όρεξη και τη συμπεριφορά σίτισης. (Gribble and Reimann, 2016) (Worthington JJ, et al., 2018). Επιπλέον, τα χολικά οξέα, τα SCFA και οι ινδόλες, που παράγονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, συνδέονται στενά με την έκκριση αυτών των ορμονών του εντέρου από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα, συμβάλλοντας έτσι στη ρύθμιση της κεντρικής όρεξης και της συμπεριφοράς σίτισης (Chimerel C, et al., 2014), (Tolhurst G, et al., 2012). Το GLP-1 και το PYY ανήκουν σε ισχυρές ανορεξιογονικές ορμόνες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την όρεξη του ξενιστή και τη συμπεριφορά σίτισης δεσμεύοντας τους υποδοχείς τους τοπικά στους εντερικούς νευρώνες, στους προσαγωγούς του πνευμονογαστρικού, τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος (De Silva and Bloom, 2012), (Richards P, et al., 2014). Η μικροχλωρίδα του εντέρου οδηγεί επίσης στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένου του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και της σεροτονίνης (Wall R, et al., 2014), που συσχετίζονται με τον κεντρικό έλεγχο της όρεξης (Meng F, et al., 2016), (Delgado TC., 2013). Πιο συγκεκριμένα, το GABA, ως οι κυρίαρχοι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές του νευρικού συστήματος του ξενιστή, έχει την ικανότητα να διεγείρει τη σίτιση (Delgado TC., 2013). Η σεροτονίνη μπορεί κυρίως να καταστείλει την όρεξη ρυθμίζοντας τους νευρώνες της μελανοκορτίνης, οι οποίοι συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του σωματικού βάρους (Heisler LK, et al., 2006), (Xu Y, et al., 2008).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου φαίνεται να επηρεάζει την κεντρική όρεξη και τη συμπεριφορά σίτισης μέσω ποικίλων μηχανισμών. Ένας από αυτούς είναι η ρύθμιση της διάθεσης και των οδών ανταμοιβής. Η μικροχλωρίδα του εντέρου αλλάζει τη διάθεση μέσω των μικροβιακών μεταβολιτών, προκαλώντας ανοσολογικές αποκρίσεις και ενεργοποιώντας το πνευμονογαστρικό νεύρο (Dinan and Cryan, 2016). Όταν η ψυχολογική πίεση αυξάνεται, η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τις ηδονικές οδούς σηματοδότησης, αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής υψηλής θερμιδικής αξίας από τον ξενιστή (Schellekens H, et al., 2012). Η διάθεση, συνεπώς, επηρεάζει τα κυκλώματα του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη συμπεριφορά σίτισης. Μια μελέτη απεικόνισης στον άνθρωπο έδειξε ότι η αυξανόμενη ποσότητα προπιονικού, που παράγεται από τη ζύμωση βακτηρίων, σχετίζεται με τη μείωση



της προβλεπόμενης απόκρισης ανταμοιβής σε τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, επηρεάζοντας έτσι τη συμπεριφορά σίτισης. (Byrne CS, et al., 2016)

### 3.3. ΠΙΘΑΝΟΙ Η ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΥ

#### 3.3.1. Μεταμόσχευση μικροβιώματος μέσω κοπράνων (FMT)

Η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (FMT) είναι μια θεραπευτική διαδικασία όπου το εναιώρημα κοπράνων από υγιείς δότες μεταφέρεται στην εντερική οδό των ασθενών. Αυτό στοχεύει στην ανασύσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου και στη θεραπεία ασθενειών (Milosevic I, et al., 2019). Το FMT προσφέρει στους λήπτες όχι μόνο την πλήρη μικροχλωρίδα του εντέρου αλλά και τα παράγωγά της από υγιείς δότες, καθιστώντας το έναν πιο αποτελεσματικό τρόπο θεραπείας (Lee P, et al., 2019). Επιπλέον, η επιτυχής χρήση του FMT στη θεραπεία λοιμώξεων από *Clostridium difficile* δείχνει ότι μπορεί να αποτελέσει υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για πολλαπλές ασθένειες που συνδέονται με προβλήματα στο έντερο, όπως χρόνια δυσκοιλιότητα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και ελκώδη κολίτιδα (Bron PA, et al., 2017). Σε μια μελέτη σε ζώα, το FMT από υγιείς δότες βελτίωσε σημαντικά τα μεταβολικά προφίλ παχύσαρκων ποντικών, ανοίγοντας τον δρόμο για τη μεταφορά ευεργετικών επιδράσεων από άσκηση και διαίτα (Lai ZL, et al., 2018). Επίσης, σε ένα προκαταρκτικό πείραμα σε ανθρώπους, 9 άτομα με παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο βελτίωσαν σημαντικά την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων από λεπτούς δότες (Vrieze A, et al., 2012). Ωστόσο, σε πολλές πρόσφατες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, το FMT δεν είχε σημαντική επίδραση στα μεταβολικά προφίλ και την απώλεια βάρους (Leong KSW, et al., 2020), (Yu EW, et al., 2020). Αυτές οι αμφιλεγόμενες αναφορές απαιτούν περαιτέρω έρευνα. Επιπλέον, μερικές μελέτες έχουν αναφέρει αρκετά επιζήμια συμβάντα που σχετίζονται με το FMT, όπως έμετο, δυσκοιλιότητα, διάρροια και κοιλιακή δυσφορία (Cammara G, et al., 2017), διεγείροντας ανησυχίες για την ασφάλεια του FMT.

#### 3.3.2. Υπερτροφές-Superfoods

Οι υπερτροφές, γνωστές και ως *superfoods*, αναφέρονται σε τρόφιμα που ξεχωρίζουν για την υψηλή τους συγκέντρωση σε ένα ή περισσότερα θρεπτικά συστατικά ή βιοδραστικές ουσίες. Τα χαρακτηρίζει η εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα τους, και η κατανάλωσή τους πιθανότατα συνδέεται με οφέλη για την υγεία σε σύγκριση με συμβατικά τρόφιμα (Κρυωνά & Μυλωνάκη, 2017; Ζαχαρού & Σταμούλη, 2015).

Πιο συγκεκριμένα, οι υπερτροφές θεωρείται ότι συμβάλλουν στην προάσπιση της υγείας του ανθρώπου, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα, προωθώντας την ομαλή λειτουργία των διαφόρων οργάνων και ρυθμίζοντας την έκκριση ορμονών. Ορισμένα από αυτά μπορούν να συμβάλλουν και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Είναι αναγκαίο οι υπερτροφές να ενσωματώνονται στη διατροφή με μέτρο, εντός ενός γενικού πλαισίου ισορροπημένης διατροφής και χωρίς υπερβολική κατανάλωση. Η υπερκατανάλωση τους μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες συνέπειες (Proestos, 2018). Σημαντικό είναι επίσης να

σημειωθεί ότι λόγω του υψηλού ποσοστού βιοδραστικών συστατικών, η απορρόφησή τους μέσω της πέψης είναι υψηλή. Ως εκ τούτου, συνήθως δεν απαιτείται μεγάλη ποσότητα για να επιτευχθούν οι ευεργετικές τους επιδράσεις, με αποτέλεσμα να μην επηρεάζεται σημαντικά το ενεργειακό ισοζύγιο (Κρυωνά & Μυλωνάκη, 2017).

### 3.3.2.1 Παραδείγματα υπερτροφών

Παρακάτω παρουσιάζονται δεδομένα από σύγχρονες ερευνητικές μελέτες της επιστημονικής βιβλιογραφίας για επιλεγμένες υπερτροφές, συγκεκριμένα για τη σπιρουλίνα, το αβοκάντο και το λιναρόσπορο, αναφορικά με την διατροφική τους αξία και την επίδραση που έχουν στους βακτηριακούς πληθυσμούς του εντέρου.

#### ΑΒΟΚΑΝΤΟ



Εικόνα 6: Φρέσκο φρούτο αβοκάντο

Το αβοκάντο είναι ένα πράσινο φρούτο που προέρχεται από την Κεντρική και Νότια Αμερική και διακρίνεται για τη βουτυρώδη υφή του. Ανήκει στο γένος *Persea* της οικογένειας *Lauraceae* και περιλαμβάνει τρία είδη, με το *Persea americana* να είναι το πιο κοινό. Εκτός από τη φρέσκια σάρκα του, το αβοκάντο είναι διαθέσιμο και σε μορφή λυοφιλοποιημένης σκόνης, που προστίθεται σε άλλα τρόφιμα για να προσδώσει γεύση. Επίσης, από τα υποπροϊόντα του όπως τη φλούδα, το κουκούτσι και τα φύλλα παράγονται διάφορα εδώδιμα έλαια και εκχυλίσματα. Σε ό,τι αφορά τη διατροφική του αξία, το αβοκάντο είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, μέταλλα (Mg, K), βιταμίνες (A, B2, B9, K, C, E, συνένζυμο Q10), πολυφαινόλες (προανθοκυανιδίνες, κατεχίνες, φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή), καρτενοειδή (ξανθοφύλλες όπως λουτεΐνη, ζεαξανθίνη, β-κρυπτοξανθίνη) και φυτοστερόλες (καμπεστερόλη, σιγμαστερόλη). (Jimenez et al., 2020).

Πρόσφατες επιστημονικές έρευνες έχουν δείξει ότι τόσο η σάρκα όσο και τα υποπροϊόντα του αβοκάντο μπορούν να προσφέρουν πολλά οφέλη στην υγεία. Εμφανίζουν αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική, αντιδιαβητική και αντιυπερτασική δράση. (Jimenez et al., 2020). Η τακτική κατανάλωση αβοκάντο συνδέεται με μείωση του βάρους και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να επηρεάσει θετικά την ισορροπία των μικροβιακών πληθυσμών στο εντερικό σύστημα, ιδίως μετά από υψηλή πρωτεϊνική διατροφή που μπορεί να προκαλέσει ελκώδη κολίτιδα ή καρκίνο του εντέρου. Σύμφωνα με τη μελέτη των Henning και συνεργατών του (2019), διάρκειας 12 εβδομάδων, η συνδυαστική κατανάλωση ενός ολόκληρου αβοκάντο καθημερινά με μια διατροφή χαμηλή σε θερμίδες, σε άτομα που αντιμετώπιζαν προβλήματα παχυσαρκίας (n=24) αποδείχθηκε ότι αυτή η διατροφική πρακτική οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και των επιπέδων τριγλυκεριδίων στο αίμα. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των πληθυσμών *Bacteroides* και *Methanosphaera*, και αύξηση των

Firmicutes, Dialister, Holdemanelle, Acetivibrio, Sutterella, Bilophila, Herbaspirillum, Prevotella και Ruminococcus (Henning et al., 2019). Σύμφωνα με τη μελέτη των Thompson και συνεργατών (2021), η καθημερινή κατανάλωση συγκεκριμένων ποσοτήτων αβοκάντο (175g για άνδρες, 140g για γυναίκες) από άτομα που αντιμετωπίζουν προβλήματα παχυσαρκίας (n=55) οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και σε αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση στους πληθυσμούς των Faecalibacterium, Lachnospira και Alistipes, ενώ μειώθηκαν οι πληθυσμοί των Ruminococcus και Roseburia. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων των χολικού και χηνοδεοξυχολικού οξέος, ενώ αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις των οξικού, στεατικού και παλμιτικού οξέος στο έντερο. (Thompson et al., 2021). Στις δύο αυτές μελέτες, οι αλλαγές που προκλήθηκαν από το αβοκάντο πιθανόν να οφείλονταν στις υψηλές περιεκτικότητές του σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και διαιτητικές ίνες. Επιπλέον, οι έρευνες των Cires και συνεργατών του (2019a, 2019b) έδειξαν ότι οι προανθοκυανιδίνες που περιέχονται στη φλούδα του αβοκάντο έχουν ευεργετική επίδραση στις αλλαγές που προκαλεί μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την πρώτη μελέτη (in vitro), παρατηρήθηκε αύξηση των πληθυσμών των Actinobacteria, Coriobacteriaceae, Ruminococcaceae, Faecalibacterium και Lachnospira. Αυτή η αύξηση προκάλεσε μείωση των παραγόμενων ποσοτήτων αμμωνίας και υδροθείου (τοξικοί μεταβολίτες) και αύξηση του παραγόμενου βουτυρικού οξέος και ινδόλης. (Cires, et al., 2019b). Στη δεύτερη μελέτη (in vivo), που διεξήχθη σε ποντίκια (n=10) και συνδύασε την κατανάλωση 300mg/kg πολυφαινολικού εκχυλίσματος φλούδας αβοκάντο με υψηλή πρωτεΐνη διατροφή για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση των παραγόμενων τοξικών μεταβολιτών και αύξηση της παραγόμενης ινδόλης. Επιπλέον, αποκαταστάθηκαν οι μικροβιακές ισορροπίες, με μείωση των πληθυσμών των Firmicutes και Lactobacillus, και αύξηση των Actinobacteria, Paraprevotellaceae και Prevotella. (Cires, et al., 2019a).

## ΣΠΙΡΟΥΛΙΝΑ



Εικόνα 7: Σπιρουλίνα υπό τις μορφές σκόνης και ταμπλέτας

Η σπιρουλίνα είναι ένα γαλαζοπράσινο φωτοσυνθετικό μικροφύκη που ανήκει στο γένος *Arthrospira*, με δύο πιο γνωστά είδη, τα *Arthrospira platensis* και *Arthrospira maxima*. (Lafarga et al., 2020). Είναι πολυκύτταρη, νηματοειδής κυανοβακτήριο και χαρακτηρίζεται ως υπερτροφή λόγω της υψηλής διατροφικής της αξίας. Η σπιρουλίνα είναι δημοφιλής όχι μόνο ως συμπλήρωμα διατροφής αλλά και ως συστατικό πολλών τροφίμων, όπως ζυμαρικά, αρτοποιήματα, γλυκίσματα, ροφήματα και άλλα. (Vrenna et al., 2021). Η χρήση της σπιρουλίνας έχει επεκταθεί σε πολλούς τομείς, ενώ πολλοί θεωρούν τη σπιρουλίνα ως ένα υγιεινό συστατικό στη διατροφή τους λόγω των πολυάριθμων θρεπτικών οφελών που προσφέρει.

Η διατροφική της αξία είναι υψηλή, περιλαμβάνοντας:

- Πρωτεΐνες: Η σπιρουλίνα περιέχει περίπου 55-70% πρωτεΐνης επί ξηρού βάρους, καθιστώντας την μια εξαιρετική πηγή πρωτεΐνης.
- Υδατάνθρακες: Περιλαμβάνει περίπου 12-25% υδατάνθρακες επί ξηρού βάρους.
- Λιπαρά οξέα: Περιέχει πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το γ-λινολενικό και το λινολεϊκό οξύ.
- Βιταμίνες: Περιλαμβάνει ένα εύρος βιταμινών, όπως B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, D, E.
- Μέταλλα: Περιέχει ποικίλα μέταλλα όπως K, Ca, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, P, Se, Na, Zn.
- Φωτοσυνθετικά χρωστικά: Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει C-φυκοκυανίνη, αλλοφυκοκυανίνη, α-χλωροφύλλη, και καροτενοειδή. (Vrenna et al., 2021; Jung et al., 2019).

Σύμφωνα με έρευνες, η σπιρουλίνα μπορεί να μεταβάλει τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος, βοηθώντας στην αντιμετώπιση διαφόρων μεταβολικών ασθενειών, όπως της παχυσαρκίας και της υπερλιπιδαιμίας, ενώ παράλληλα φαίνεται να έχει θεραπευτικές ιδιότητες στην υπέρταση, στον διαβήτη τύπου II και σε ορισμένους τύπους καρκίνου. (Lafarga et al., 2020). Μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Yu et al. (2020), φαίνεται να εξετάζει τις επιδράσεις της σπιρουλίνας στο έντερο και την αντιμετώπιση χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων που σχετίζονται με ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσθήκη 3% σπιρουλίνας στη διατροφή αρσενικών ποντικών που είχαν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά φάνηκε να έχει ανασταλτική επίδραση στις δυσβιωτικές σχέσεις των πληθυσμών του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση στη σχετική αφθονία των Bacteroidetes, και ειδικότερα των Bacteroidaceae. Παράλληλα, σημειώθηκε μείωση στον λόγο Firmicutes/Bacteroidetes, καθώς και στους πληθυσμούς των Actinobacteria, Proteobacteria και Firmicutes. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση στους πληθυσμούς ορισμένων οικογενειών, όπως Bifidobacteriaceae, Corynebacteriaceae, Enterobacteriaceae, Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae, και Aerococcaceae. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η σπιρουλίνα μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα και να συμβάλλει στη μείωση των δυσβιωτικών επιπτώσεων από υπερβολική κατανάλωση λιπαρών. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση στο σωματικό βάρος, αύξηση στην παραγωγή φλεγμονώδων κινητοκινών στο έντερο, μείωση στα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα, και αύξηση στα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό, σύμφωνα με τη μελέτη των Yu et al. (2020). Επίσης, παρόμοια έρευνα διεξήχθη από τους Li et al. (2019), όπου εξετάστηκε η επίδραση των πολυακορεστικών λιπαρών οξέων της σπιρουλίνας στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας. Σε αυτήν τη μελέτη, αρσενικοί υπερλιπιδαιμικοί ποντίκοι (n=8) λάμβαναν καθημερινά 2 mL αιθανολικού εκχυλίσματος σπιρουλίνας 55% (150mg/kg) για 8 εβδομάδες. Ως αποτέλεσμα, ρυθμίστηκε η έκφραση των γονιδίων που αφορούν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης και LDL-χοληστερόλης στο αίμα, μειώθηκε σημαντικά η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και αποκαταστάθηκαν οι ανισορροπίες στο εντερικό μικροβίωμα. Πιο συγκεκριμένα, αυξήθηκαν οι πληθυσμοί των Firmicutes, Allobaculum, Lachnospiraceae, Clostridium XIVa, Clostridium XVIII, Romboutsia και Turicibacter, ενώ μειώθηκαν οι πληθυσμοί των Bacteroidetes, Blautia, Ruminococcus, Prevotella, Paraprevotella, Parasutterella, Porphyromonadaceae, Alloprevotella, και Barnesiella. (Li et al., 2019).

## ΛΙΝΑΡΟΣΠΟΡΟΣ



Εικόνα 8: Σπόροι λιναριού

Ο σπόρος του λιναριού προέρχεται από το λινάρι (*Linum usitatissimum* L.), ένα αγγειόσπερμο φυτό με ποώδη άνθη, που ανήκει στην οικογένεια Linaceae (Κρυωνά & Μυλωνάκη, 2017). Αυτός ο σπόρος είναι πλούσιος σε λιπαρά και έχει ευρεία χρήση λόγω της υψηλής του διατροφικής αξίας και των ευεργετικών επιδράσεων του στην υγεία. Ο λιναρόσπορος καταναλώνεται ως έχει ή προστίθεται σε διάφορα τρόφιμα, όπως γιαούρτι, ενώ παράγεται επίσης σε μορφή λινέλαιου και αλεύρου από τη σύνθλιψη των σπόρων, τα οποία χρησιμοποιούνται στην παραγωγή διαφόρων τροφίμων όπως αρτοποιήματα, ζωοτροφές και κρέας. Ο λιναρόσπορος περιέχει  $\alpha$ -λινονενικό οξύ,  $\omega$ -3 λιπαρά οξέα (λινολεϊκό, ελαϊκό, στεατικό, παλμιτικό), λιγνάνες, τοκοφερόλες, φαινολικά οξέα (συριγγικό, φερουλικό, γαλλικό, χλωρογενικό, υδροξυκιναμικό,  $p$ -κουμαρικό) και υψηλής ποιότητας διαιτητικές ίνες, μέταλλα (Mg, P, Ca, Fe, Cu, Zn) και αμινοξέα (ασπαρτικό οξύ, αργινίνη, μεθειονίνη, κυστεΐνη) (Tang et al., 2021). Ωστόσο, περιέχει επίσης μικρές ποσότητες βλαβερών ουσιών, όπως το κάδμιο και κυανογόνοι γλυκοζίτες. Για αυτόν τον λόγο, η κατανάλωση του πρέπει να είναι ισορροπημένη ή να υποβάλλεται σε θερμική ή μηχανική επεξεργασία, προκειμένου να αποδεσμευτούν οι επιβλαβείς ουσίες και να μη θεωρείται τοξικός για τον οργανισμό (Tang et al., 2021; Κρυωνά & Μυλωνάκη, 2017).

Πρόσφατες έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι ο λιναρόσπορος μπορεί να επηρεάσει τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος, προστατεύοντας τον έτσι από την ανάπτυξη δυσβιωτικών σχέσεων μεταξύ των βακτηριακών πληθυσμών και συμβάλλοντας στην πρόληψη και αντιμετώπιση πολλών χρόνιων ασθενειών. Υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση λιναρόσπορου μπορεί να συμβάλει στη διαχείριση της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με μια έρευνα από τους Luo et al. (2018), η προσθήκη βλέννας (διαιτητικές ίνες) λιναρόσπορου (10%, 20% ή 30%) στην καθημερινή διατροφή αρσενικών παχύσαρκων ποντικών ( $n=18$ ) για 5 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης και χοληστερόλης στο αίμα, ενώ αποτράπηκε η αύξηση του σωματικού βάρους. Αυτό συνέβη λόγω της μείωσης ορισμένων πληθυσμών των Firmicutes, και ειδικότερα των Roseburia, Lactobacillus, Ruminococcus, Oscillospira, Turicibacter, Clostridiales, Peptostreptococcaceae, Mogibacteriaceae και Coriobacteriaceae. Παράλληλα, παρατηρήθηκε αύξηση των Clostridium, Prevotella, Elusimicrobiaceae, Sutterella, Enterobacteriaceae, Burkholderiales και Veillonella, που σύμφωνα με την ίδια έρευνα, ήταν ενδεχομένως υπεύθυνοι για τη μεταβολή της βλέννας και τη μείωση του βάρους (Luo et al., 2018). Σε μια άλλη επιστημονική έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Zhang et al. (2017) σε αρσενικά ποντίκια ( $n=15$ ), παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση λινελαίου ενδέχεται να συμβάλει στην αντιμετώπιση της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Η κατανάλωση αυτή οδήγησε σε μείωση της ηπατικής βλάβης και του συνολικού βάρους, καθώς επίσης παρατηρήθηκε αύξηση του

πληθυσμού των Parabacteroides και μείωση των πληθυσμών των Proteobacteria και Porphyromonadaceae (Zhang X, et al., 2017).

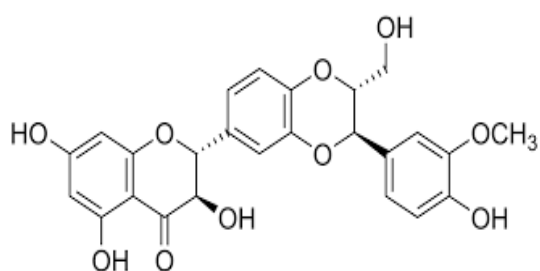
### 3.3.3.Αρωματικά-Φαρμακευτικά φυτά κατά της παχυσαρκίας

Αρωματικά φυτά χαρακτηρίζονται τα φυτά τα οποία περιέχουν αιθέρια έλαια σε διάφορα φυτικά μέρη τους (ρίζα, φύλλα, άνθη, καρπούς), τα οποία τους προσδίδουν χαρακτηριστική οσμή. Πολλά από τα αρωματικά φυτά μπορούν να χαρακτηριστούν και ως φαρμακευτικά γιατί περιέχουν ουσίες με αποδεδειγμένες θεραπευτικές ιδιότητες.

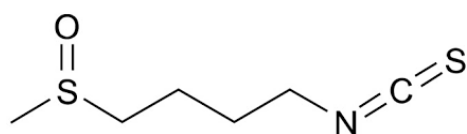
Ορισμένα σημαντικά βιοδραστικά συστατικά είναι τα αλκαλοειδή, οι τανίνες, τα φλαβονοειδή και οι φαινολικές ενώσεις, τα οποία παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση κατά της παχυσαρκίας. Βρίσκονται σε αρκετά βότανα και ανήκουν κυρίως στις οικογένειες Amaryllidaceae, Annonaceae, Berberidaceae, Cactaceae, Fumariaceae, Lamiaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rutaceae (Singh et al., 2021).

Υπάρχει μία ποικιλία φυτοχημικών ουσιών οι οποίες επηρεάζουν εκτενώς το σχηματισμό λιποκυττάρων, την συσσώρευση ενδοκυτταρικών λιπιδίων και την ειδική λειτουργία των λιποκυττάρων. Ορισμένες φυτοχημικές ουσίες που αναστέλλουν την λιπογένεση είναι οι εξής: η βιτυσίνη Α, η βερβερίνη, η 6-τζιντερόλη, η κουρκουμίνη, η σινιγρίνη, η σιλμπινίνη και το τανικό οξύ. Οι περισσότερες από αυτές στοχεύουν στην ρύθμιση της έκφρασης των PPAR $\gamma$  και C/EBP $\alpha$ , που εμπλέκονται στην λιπογένεση (Farmer, 2006).

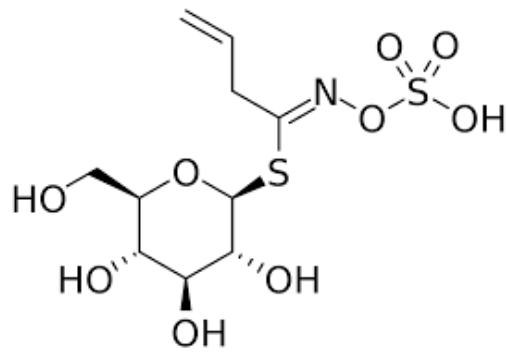
Ακολούθως απεικονίζονται οι δομές ορισμένων φυτικών αντι-λιπογόνων φυσικών ενώσεων:



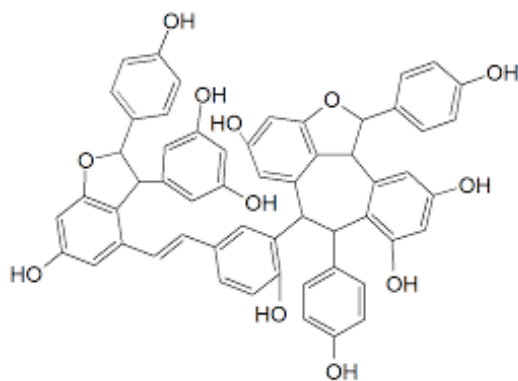
**Silibinin**



**Sulforaphane**



***Sinigrin***



***Vitisin A***

Ορισμένα παραδείγματα φαρμακευτικών φυτών κατά της παχυσαρκίας ακολουθούν παρακάτω:

*Thymbra spicata*



**Εικόνα 9: *Thymbra spicata***

Η *Thymbra spicata* είναι ένα μεσογειακό, μελισσοτροφικό, φαρμακευτικό και αρωματικό φυτό, το οποίο ανήκει στην οικογένεια Lamiaceae. Τα εκχυλίσματα του, τα οποία περιέχουν κυρίως καρβακρόλη, παρουσίασαν σημαντική αντιυπερχοληστερολαιμική και αντιοξειδωτική δράση σε HFD παχύσαρκους ποντικούς (Cho et al., 2012).

### Κουρκουμάς



Εικόνα 10: Κουρκουμάς από τον οποίο προέρχεται η κουρκουμίνη

Ο κουρκουμάς περιέχει μία βιοδραστική πολυφαινόλη, την κουρκουμίνη (Zhao et al., 2017). Ανήκει στην οικογένεια Zingiberaceae (ή οικογένεια τζίντζερ) (Shabbir et al., 2021: Kotha & Luthria, 2019). Η κουρκουμίνη έχει αναγνωριστεί ότι προστατεύει τον άνθρωπο από τις παθολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών (Wu et al., 2019: Bradford, 2013). Η χορήγηση κουρκουμίνης στην διατροφή ποντικών είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική απώλεια βάρους και αύξηση της μάζας του άπαχου ιστού. (Ejaz et al., 2009).

### *Thymus zygis*



Εικόνα 11: *Thymus zygis*

Το *Thymus zygis* (θυμάρι) περιέχει σε αφθονία μία μονοτερπενική φαινόλη, η οποία ονομάζεται θυμόλη. (Salehi et al., 2018: Nagoor et al., 2017). Σύμφωνα με διάφορες μελέτες σε μοντέλα ποντικών αποδείχθηκε ότι η θυμόλη (30 mg/kg) μπορεί να αναστείλει την συσσώρευση του σπλαχνικού λίπους και να ενισχύσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ακόμη έχει την ικανότητα να συμβάλει στην μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε φαιά λιποκύτταρα τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης και στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Choi et al., 2016).

#### 3.3.3.1. Πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες για την αντιπαχυσαρκιογόνο δράση ορισμένων βρώσιμων και φαρμακευτικών φυτών

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι ορισμένα βρώσιμα και φαρμακευτικά φυτά έχουν θετική επίδραση στην απώλεια βάρους. Η αντιπαχυσαρκιογόνος δράση πολλών εδώδιμων και φαρμακευτικών φυτών αξιολογήθηκε από πειραματικές μελέτες σε πειράματα *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα. Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται φαρμακευτικά φυτά στα οποία διερευνήθηκε η δράση τους και των βιοδραστικών τους ουσιών. (Μαρία Σιονδώρα, 2022).



ΠΙΝΑΚΑΣ 7: δράση ορισμένων εδώδιμων και φαρμακευτικών φυτών κατά της παχυσαρκίας (Μαρία Σιονδώρα, 2022).

Φυτά	Βιοδραστικές ουσίες	Μηχανισμοί	Αναφορές
Oxycoccus quadripetalus (Κράνμπερι)	Πολυφαινόλες	<ul style="list-style-type: none"> <li>Καταστολή της αδιπογένεσης (adipogenesis) και της λιπογένεσης</li> <li>Μείωση της έκφρασης παραγόντων μεταγραφής που σχετίζονται με την αδιπογένεση, όπως PPAR-γ, C/EBP-α και SREBP-1</li> </ul>	Kowalska et al. (2014)
Morus alba (Λευκή Μουριά)	Πολυσακχαρίτης JS-MP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Αναστολή του πολλαπλασιασμού των 3T3-L1 κυττάρων</li> <li>Απόπτωση των κυττάρων 3T3-L</li> </ul>	Choi et al. (2016)
Glycine max (Σόγια) (Περίβλημα σπόρων μαύρης σόγιας)	Ανθοκυανίνες	<ul style="list-style-type: none"> <li>Καταστολή της όρεξης</li> <li>Μείωση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους</li> <li>Μείωση της έκφρασης του NPY και της πρωτεϊνικής κινάσης A</li> </ul>	Badshah et al. (2013)
Σταυρανθή λαχανικά (κουνουπίδι, λάχανο μπρόκολο κ.α.)	Σουλφοραφάνη (Sulforaphanes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Καταστολή της όρεξης</li> </ul>	Shawky and Segar (2018)
Ipomoea batatas (Μωβ γλυκοπατάτα)	Ανθοκυανίνες	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση της παχυσαρκίας που επάγεται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά</li> <li>Μείωση του σωματικού βάρους και της συσσώρευσης λίπους</li> <li>Ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης</li> </ul>	Ju et al. (2017)
Zingiber officinale (Τζίντζερ)	6-τζιντζερόλη	<ul style="list-style-type: none"> <li>Βελτίωση της παχυσαρκίας και της φλεγμονής</li> <li>Ενεργοποίηση AMPK σε WAT</li> </ul>	Kim et al. (2018)
Aloe barbadensis (Αλόη, τζελ)	Γαλλικό οξύ, Κερκετίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μείωση της συσσώρευσης λίπους</li> <li>Ενεργοποίηση λιπόλυσης</li> <li>Βελτίωση του οξειδωτικού στρες</li> </ul>	Walid et al. (2018)

### 3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παχυσαρκία είναι ένα σύγχρονο κοινωνικό φαινόμενο, που εξαπλώνεται με ραγδαίους ρυθμούς. Είναι αποδεδειγμένο ότι η ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας του εντέρου μεταβάλλεται συνεχώς λόγω διάφορων παραγόντων και το γεγονός μπορεί να προκαλέσει διάφορα νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, η δυσλιπιδαιμία και άλλα, που επηρεάζουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Επομένως, τα στοιχεία από την μελέτη του εντερικού μικροβιώματος χρησιμεύουν στους τομείς της έρευνας και της υγείας.

Ποικίλοι παράγοντες συντελούν στην ανάπτυξη του δυσάρεστου αυτού φαινομένου, όπως περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί, ψυχολογικοί, μεταβολικοί και πολλοί άλλοι. Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό από την διατροφή, ωστόσο η αντιμετώπιση της είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την κατάλληλη πρόληψη και θεραπεία. Μερικοί τρόποι αντιμετώπισης είναι η κατάλληλη διατροφή, η άσκηση, η χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων για απώλεια βάρους καθώς και φαρμακευτική αγωγή. Η αντιμετώπιση της μέσω του εντερικού μικροβιόκοσμου είναι επίσης ένας αποτελεσματικός τρόπος. Η μεταμόσχευση μικροβιώματος μέσω κοπράνων (FMT), παρόλο που είναι μία πολλά υποσχόμενη μελέτη, είναι απαραίτητο να γίνουν επιπλέον κλινικές δοκιμές για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητάς της. Ορισμένες υπερτροφές επίσης, συγκεκριμένα η σπιρουλίνα, το αβοκάντο και ο λιναρόσπορος, λόγω της διατροφικής τους αξίας και της επίδρασής που έχουν στους βακτηριακούς πληθυσμούς του εντέρου, μπορούν να συμβάλλουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα υπάρχουν διάφορα βιοδραστικά συστατικά βοτάνων και αρωματικών φυτών, τα οποία θεωρούνται ότι έχουν πολλά ευεργετικά αποτελέσματα κατά της παχυσαρκίας, αλλά πρέπει να διεξαχθούν επιπλέον μελέτες προκειμένου να αποκαλυφθούν οι μηχανισμοί και οι δράσεις των συστατικών αυτών κατά της παχυσαρκίας. Παρόλ' αυτά, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε κάθε περίπτωση πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο άμεσα, καθώς είναι ένα πολύ δυσάρεστο κοινωνικό φαινόμενο, με βλαβερές συνέπειες στον άνθρωπο, που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο.

### 3.5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

#### ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010, 90:859–904
- Jeffery IB, Claesson MJ, O’Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: Enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol* 2012, 10:591–592
- A.F.A. Mentis, F. Gypas, A.F. Mentis. Human enteric microbiome: Its role in health and disease Public Health Laboratories, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece *Archives of Hellenic Medicine* 2013, 30(3):272–288
- Rodríguez J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O.I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M.C., Marchesi J.R. and Collado M.C. (2015) ‘The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life’, *Microbial Ecology in Health & Disease* 26: 26050
- Ianiro G., Bruno G., Lopetuso L., Beghella F. B. , Laterza L., D’Aversa F., Giante G., Cammarota G. and Gasbarrini A. (2014) ‘Role of Yeasts in Healthy and Impaired Gut Microbiota: The Gut Mycome’ *Current Pharmaceutical Design* 20; 000-00011381-6128/14
- Riiser A. (2015) ‘The human microbiome, asthma, and allergy’ *Clin Immunol* 11:35
- David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J. (2014) ‘Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome’ *Nature* 505(7484): 559–563
- Jeffery I.B. and O’Toole P.W. (2013) «Diet-Microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living» *Nutrients* 5;234-252
- De Filippis F., Pellegrini N., Vannini L., Jeffery IB, La Stora A., Laghi L., Serrazanetti D.I., Di Cagno R., Ferrocino I., Lazzi C., Turroni S., Cocolin L., Brigidi P., Neviani E., Gobbetti M., O’Toole P.W., Ercolini D. (2015) ‘High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome’ *Gut*. pii: gutjnl-2015- 309957
- Engen P.A., Green S.J., Voigt R.M., Forsyth C.B. and Keshavarzian A. (2015) ‘Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota’ *The Gastrointestinal Microbiome Vol. 37*
- Narayan N.R., Méndez-Lagares G., Ardeshir A., Lu D., Rompay K.A.V., Hartigan O’Connor D.J. (2015) ‘Persistent effects of early infant diet and associated microbiota on the juvenile immune system’ *Gut Microbes* 6:4;284-289
- Van de Merwe J.P., Stegeman J.H., Hazenberg M.P. (1983) ‘The resident faecal flora is determined by genetic characteristics of the host. Implications for Crohn's disease?’ *Antonie Van Leeuwenhoek*. 49(2):119-24
- Vaahтовuo, J., Toivanen, P., Eerola, E. (2001) ‘Study of murine faecal microflora by cellular fatty acid analysis; effect of age and mouse strain.’ *Antonie Van Leeuwenhoek*; 80(1), 35-42

- Cresci G.A. and Bawden E. (2015) 'Gut Microbiome: What We Do and Don't Know', Nutrition in Clinical Practice Volume 30; Number 6
- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. (2015) 'The role of the normal gut microbiota' World J Gastroenterol 7; 21(29): 8787-8803
- Conlon M.A. & Bird A.R. (2015) 'The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health' Nutrients 7;17-44
- Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I.B., Wood-Martin R., Kerins D.M., Quigley E., Ross R.P., O'Toole P.W., Molloy M.G., Falvey E., Shanahan F., Cotter P.D. (2014) 'Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity' Gut 63:1913–1920
- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. Trends Immunol 2012, 33:459–466
- Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J ET AL. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. PLoS Comput Biol 2012, 8:e1002606
- Chaston J, Douglas AE. Making the most of “omics” for symbiosis research. Biol Bull 2012, 223:21–29
- Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: Friends or foes? Nat Rev Immunol 2010, 10:735–744
- Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. Nat Med 2010, 16:228–231
- Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell 2005, 122:107–118
- Food and Agriculture Organization (FAO). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; FAO: London, ON, Canada, 30 April–1 May 2002.
- Hosono, A. Fermented milk in the orient. In Functions of Fermented Milk: Challengers for the Health Sciences; Nakazawa, Y., Hosono, A., Eds.; Elsevier Science Publishers Ltd.: Barking, UK, 1992; pp. 61–78.
- Simon, O. Micro-organisms as feed additives—Probiotics. Adv. Pork Prod. 2005, 16, 161–167.
- Schachtsiek, M.; Hammes, W.P.; Hertel, C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. Appl. Environ. Microbiol. 2004, 70, 7078–7085.
- Oelschlaeger, T.A. Mechanisms of probiotic actions—A review. Int. J. Med. Microbiol. 2010, 300, 57–62.
- Cremonini, F.; di Caro, S.; Nista, E.C.; Bartolozzi, F.; Capelli, G.; Gasbarrini, G.; Gasbarrini, A. Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic associated diarrhoea. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002, 16, 1461–1467.

- Johnston, B.C.; Supina, A.L.; Vohra, S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Can. Med. Assoc. J.* 2006, 175, 377–383.
- Schoster, A.; Kokotovic, B.; Permin, A.; Pedersen, P.D.; Dal Bello, F.; Guardabassi, L. In Vitro inhibition of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* by commercial probiotic strains. *Anaerobe* 2013, 20, 36–41.
- Jimmy Saint-Cyr, M.; Haddad, N.; Taminiou, B.; Poezevara, T.; Quesne, S.; Amelot, M.; Daube, G.; Chemaly, M.; Dousset, X.; Guyard-Nicodème, M. Use of the potential probiotic strain *Lactobacillus salivarius* SMXD51 to control *Campylobacter jejuni* in broilers. *Int. J. Food Microbiol.* 2017, 247, 9–17.
- Carter A., Adams M., La Ragione R.M., Woodward M.J. Colonisation of poultry by *Salmonella Enteritidis* S1400 is reduced by combined administration of *Lactobacillus salivarius* 59 and *Enterococcus faecium* PXN-33. *Vet. Microbiol.* 2017;199:100–107.
- Chingwaru W., Vidmar J. Potential of Zimbabwean commercial probiotic products and strains of *Lactobacillus plantarum* as prophylaxis and therapy against diarrhoea caused by *Escherichia coli* in children. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2017;10:57–63.
- Hussain S.A., Patil G.R., Reddi S., Yadav V., Pothuraju R., Singh R.R.B., Kapila S. Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) supplemented probiotic lassi prevents *Shigella* infiltration from epithelial barrier into systemic blood flow in mice model. *Microb. Pathog.* 2017;102:143–147.
- Sikorska H., Smoragiewicz W. Role of probiotics in the prevention and treatment of ethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013;42:475–481.
- De Montijo-Prieto S., Moreno E., Bergillos-Meca T., Lasserrot A., Ruiz-López M., Ruiz-Bravo A., Jimenez-Valera M. A *Lactobacillus plantarum* strain isolated from kefir protects against intestinal infection with *Yersinia enterocolitica* O9 and modulates immunity in mice. *Res. Microbiol.* 2015;166:626–632.
- Thomas D.W., Greer F. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126:1217–1231.
- Heczko P., Strus M., Jawień M., Szymański H. Medyczne zastosowanie probiotyków. *Wiad. Lek.* 2005;58:640–646.
- Nase L., Hatakka K., Savilahti E. Effect of long-term consumption of *Lactobacillus GG* in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001;35:412–420.
- Li P., Gu Q. Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* LZ95, a potential probiotic strain producing bacteriocins and B-group vitamin riboflavin. *J. Biotechnol.* 2016;229:1–2.
- Gu Q., Zhang C., Song D., Li P., Zhu X. Enhancing vitamin B12 content in soy-yogurt by *Lactobacillus reuteri*. *Int. J. Food Microbiol.* 2015;206:56–59.
- Pompei A., Cordisco L., Amaretti A., Zanoni S., Matteuzzi D., Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007;73:179–185.
- Sanders M.E., Gibson G., Harsharnjit S.G., Guarner F. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. Volume 36. CAST; Ames, IA, USA: 2007. pp. 1–20. CAST Issue Paper.

- Nova E., Warnberg J., Gomez-Martinez S., Diaz L.E., Romeo J., Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br. J. Nutr.* 2007;98:S90–S95. 46. Mishra C., Lambert J. Production of anti-microbial substances by probiotics. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 1996;5:20–24.
- Ouwehand A.C., Kirjavainen P.V., Shortt C., Salminen S. Probiotics: Mechanisms and established effects. *Int. Dairy J.* 1999;9:43–52.
- Reid G., McGroarty J.A., Angotti R., Cook R.L. Lactobacillus inhibitor production against *Escherichia coli* and coaggregation ability with uropathogens. *Can. J. Microbiol.* 1988;34:344–351.
- Schellenberg J., Smoragiewicz W., Karska-Wysocki B. A rapid method combining immunofluorescence and flow cytometry for improved understanding of competitive interactions between lactic acid bacteria (LAB) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in mixed culture. *J. Microbiol. Methods.* 2006;65:1–9.
- Ishikawa H., Akedo I., Otani T., Suzuki T., Nakamura T., Takeyama I., Ishiguro S., Miyaoka E., Sobue T., Kakizoe T. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int. J. Cancer.* 2005;116:762–767.
- Guillot J.F. Probiotic feed additives. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2003;26:52–55.
- Isolauri E., Sutas Y., Kankaanpaa P., Arvilommi H., Salminen S. Probiotics: Effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;73:444–450.
- Brandao R.L., Castro I.M., Bambirra E.A., Amaral S.C., Fietto L.G., Tropicia M.J.M. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied Environ. Microbiol.* 1998;64:564–568.
- Schachtsiek M., Hammes W.P., Hertel C. Characterization of Lactobacillus coryniformis DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004;70:7078–7085.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions—A review. *Int. J. Med. Microbiol.* 2010;300:57–62.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Interactions between pathogens and lactic acid bacteria: Aggregation and coaggregation abilities. *Eur. J. Food Res. Technol.* 2007;226:1065–1073.
- Begley M., Hill C., Gahan C.G.M. Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006;72:1729–1738.
- Weinberg E.D. The Lactobacillus anomaly: Total iron abstinence. *Perspect. Biol. Med.* 1997;40:578–583.
- Elli M., Zink R., Rytz A., Reniero R., Morelli L. Iron requirement of Lactobacillus spp. in completely chemically defined growth media. *J. Appl. Microbiol.* 2000;88:695–703.
- Sivieri K., Morales M.L.V., Saad S.M.I., Adorno M.A.T., Sakamoto I.K., Rossi E.A. Prebiotic effect of fructooligosaccharide in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME (R) Model) *J. Med. Food.* 2014;17:894–901.
- Van Den Abbeele P., Venema K., van de Wiele T., Verstraete W., Possemiers S. Different human gut models reveal the distinct fermentation patterns of arabinoxylan versus inulin. *J. Agric. Food Chem.* 2013;61:9819–9827.

- Crittenden R., Playne M.J. Prebiotics. In: Lee Y.K., Salminen S., editors. Handbook of Probiotics and Prebiotics. John Wiley & Sons Inc.; Hoboken, NJ, USA: 2009. pp. 535–561.
- Ouwehand A., Derrien M., de Vos W., Tiihonen K., Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr. Biol.* 2005;16:212–217.
- Patterson J.A., Burkholder K.M. Application of prebiotics and probiotics in poultry production. *Poult. Sci.* 2003;82:627–631.
- Annison G., Illman R., Topping D. Acetylated, propionylated or butyrylated starches raise large bowel short-chain fatty acids preferentially when fed to rats. *J. Nutr.* 2003;133:3523–3528.
- Wang Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Res. Int.* 2009;42:8–12.
- Maccfarlane G.T., Steed H., Maccfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J. Appl. Microbiol.* 2008;104:305–344.
- Crittenden R., Playne M.J. Prebiotics. In: Lee Y.K., Salminen S., editors. Handbook of Probiotics and Prebiotics. John Wiley & Sons Inc.; Hoboken, NJ, USA: 2009. pp. 535–561.
- Gibson G.R., Probert H.M., van Loo J., Rastall R.A., Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of the prebiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2004;17:259–275.
- Wang Y. Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Res. Int.* 2009;42:8–12.
- Grajek W., Olejnik A., Sip A. Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochim. Pol.* 2005;52:665–671.
- Gibson G.R., Wang X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *J. Appl. Microbiol.* 1994;77:412–420.
- Bovee-Oudenhoven I.M.J., Termont D.S., Heidt P.J., van der Meer R. Increasing the intestinal resistance of rats to the invasive pathogen *Salmonella enteritidis*: Additive effects of dietary lactulose and calcium. *Gut.* 1997;40:497–504.
- De Preter V., Hamer H.M., Windey K., Verbeke K. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: Does it affect human health? *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:46–57.
- Demigné C., Jacobs H., Moundras C., Davicco M.J., Horcajada M.N., Bernalier A., Coxam V. Comparison of native or reformulated chicory fructans, or non-purified chicory, on rat cecal fermentation and mineral metabolism. *Eur. J. Nutr.* 2008;47:366–374.
- Mojka K. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki—Charakterystyka i funkcje. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2014;95:541–549.
- Socha P., Stolarczyk M., Socha J. Wpływ probiotyków i prebiotyków na gospodarkę lipidową. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka.* 2002;4:85–88.
- Jakubczyk E., Kosikowska M. Nowa generacja mlecznych produktów fermentowanych z udziałem probiotyków i prebiotyków, produkty synbiotyczne. *Prz. Mlecz.* 2000;12:397–400.

- Fernández-Ruiz I. Acute coronary syndromes: Microbial-dependent TMAO as a prognostic marker in ACS. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:128.
- Organ C.L., Otsuka H., Bhushan S., Wang Z., Bradley J., Trivedi R., Polhemus D.J., Tang W.W., Wu Y., Hazen S.L. Choline diet and its gut microbe–derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload–induced heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2016;9:e002314.
- Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., DuGar B., Feldstein A.E., Britt E.B., Fu X., Chung Y.-M. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57.
- Yang S., Li X., Yang F., Zhao R., Pan X., Liang J., Tian L., Li X., Liu L., Xing Y., et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019;10:1360.
- Natarajan N., Hori D., Flavahan S., Stepan J., Flavahan N.A., Berkowitz D.E., Pluznick J.L. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol. Genom.* 2016;48:826–834.
- Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761–1772.
- Mell B., Jala V.R., Mathew A.V., Byun J., Waghulde H., Zhang Y., Haribabu B., Vijay-Kumar M., Pennathur S., Joe B. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol. Genom.* 2015;47:187–197.
- Karlsson C., Ahrné S., Molin G., Berggren A., Palmquist I., Fredrikson G.N., Jeppsson B. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: A randomized controlled trial. *Atherosclerosis.* 2010;208:228–233.
- Karlsson F.H., Fålk F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D., Bäckhed F., Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.* 2012;3:1245.
- Dziubak A., Wojcicka G., Wojtak A., Beltowski J. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2018:19.
- McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59:426–435.
- Munch Roager H., Vogt J.K., Kristensen M., Hansen L.B.S., Ibrügger S., Maerkedahl R.B., Bahl M.I., Lind M.V., Nielsen R.L., Frøkiaer H., et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: A randomised cross-over trial. *Gut.* 2019;68:83–93.
- Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, Abadia-Molina F. The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 2020 Feb 26;12(3):605.
- Delany JP, snook JT, Vivian VM, Cashmere K. Metabolic effects of a carnitine-free diet fed to college students. *Fed. Proc.* 1986;45:815.



- Demarquoy J, et al. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in western countries. *Food Chem.* 2004;86:137–142.
- Rigault C, Mazue F, Bernard A, Demarquoy J, Le Borgne F. Changes in l-carnitine content of fish and meat during domestic cooking. *Meat Sci.* 2008;78:331–335.
- Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J. Nutr.* 2003;133:1302–1307.
- Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1607S–1612S.
- Key TJ, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:516S–524S.
- Estruch R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N. Engl. J. Med.* 2013
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013 May;19(5):576-85.
- Frank DN, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:13780–13785.
- Manichanh C, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn’s disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006;55:205–211.
- Gophna U, et al. Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44:4136–4141.
- Scanlan PD, et al. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn’s disease. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3980–3988.
- Peterson DA, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2008;3:417–427.
- Sokol H, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:16731–16736.
- Wang W, et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 2014;52:398–406.
- Andoh A, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn’s disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46:479–486.
- Takaishi H, et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol.* 2008;298:463–472.

- Martinez C, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:643–648.
- Ott SJ, et al. Dynamics of the mucosa-associated flora in ulcerative colitis patients during remission and clinical relapse. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3510–3513.
- Andrews CN, et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:374–383.
- Gevers D, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382–392.
- Morgan XC, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.
- Furusawa Y, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013;504:446–450.
- Takaishi H, et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol*. 2008;298:463–472.
- Pitcher MC, et al. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000;46:64–72.
- Van Nood E, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–415.
- Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan;37(1):47-55.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209–49.
- Gall A, Fero J, McCoy C, Claywell BC, Sanchez CA, Blount PL, Li X, Vaughan TL, Matsen FA, Reid BJ, Salama NR. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett’s Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015 Jun 15;10(6):e0129055.
- Nobel YR, Snider EJ, Compres G, Freedberg DE, Khiabani H, Lightdale CJ, Toussaint NC, Abrams JA. Increasing Dietary Fiber Intake Is Associated with a Distinct Esophageal Microbiome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Oct 25;9(10):199.
- Deshpande, N.P., Riordan, S.M., Castaño-Rodríguez, N. et al. Signatures within the esophageal microbiome are associated with host genetics, age, and disease. *Microbiome* 6, 227 (2018).
- Das PK, Islam F, Smith RA, Lam AK. Therapeutic Strategies Against Cancer Stem Cells in Esophageal Carcinomas. *Front Oncol*. 2021 Feb 16;10:598957.
- Yamamura K, Baba Y, Nakagawa S, Mima K, Miyake K, Nakamura K, Sawayama H, Kinoshita K, Ishimoto T, Iwatsuki M, Sakamoto Y, Yamashita Y, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15;22(22):5574-5581.

- Abdel-Latif MM, Kelleher D, Reynolds JV. Potential role of NF-kappaB in esophageal adenocarcinoma: as an emerging molecular target. *J Surg Res.* 2009 May 1;153(1):172-80.
- Verbeek RE, Siersema PD, Vleggaar FP, Ten Kate FJ, Posthuma G, Souza RF, et al. Toll-like receptor 2 signalling and the lysosomal machinery in Barrett's esophagus. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016; 25: 273–82.
- Clemons NJ, Shannon NB, Abeyratne LR, Walker CE, Saadi A, O'Donovan ML, et al. Nitric oxide-mediated invasion in Barrett's high-grade dysplasia and adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 2010; 31: 1669–75.
- CrossRefPubMedGoogle Scholar
- Nadatani Y, Huo X, Zhang X, Yu C, Cheng E, Zhang Q, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome priming and activation in Barrett's epithelial cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2: 439–53.
- Sharma T, Gupta A, Chauhan R, Bhat AA, Nisar S, Hashem S, et al. Cross-talk between the microbiome and chronic inflammation in esophageal cancer: potential driver of oncogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2022; 41: 281–99.
- Yi Li, Bing Wei, Xia Xue, Hongle Li and Jun Li. Microbiome changes in esophageal cancer: implications for pathogenesis and prognosis. *Cancer Biology & Medicine* October 2023, 20230177;
- Rao A, Kosters A, Mells JE, Zhang W, Setchell KD, Amanso AM, et al. Inhibition of ileal bile acid uptake protects against nonalcoholic fatty liver disease in high-fat diet-fed mice. *Sci Transl Med* 2016;8:357ra122
- Molinero N, Ruiz L, Milani C, Gutiérrez-Díaz I, Sánchez B, Mangifesta M, et al. The human gallbladder microbiome is related to the physiological state and the biliary metabolic profile. *Microbiome* 2019;7:100
- Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, Gabay G, Reshef L, Naftali T, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. *Environ Microbiol Rep* 2015;7:874–880
- Guo, X., Jiao, Y., Song, J. et al. Gut microbiota alteration in hepatobiliary diseases: cause-and-effect relationship. *Hepatol Int* 15, 1305–1308 (2021).
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell.* 2014;157:121–141.
- Johnson C.C., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl. Res.* 2016;179:60–70.
- Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259–1260.
- Melli L.C.F.L., do Carmo-Rodrigues M.S., Araújo-Filho H.B., Solé D., de Moraes M.B. Intestinal microbiota and allergic diseases: A systematic review. *Allergol. Immunopathol.* 2016;44:177–188.
- Azad M.B., Konya T., Maughan H., Guttman D.S., Field C.J., Sears M.R., Becker A.B., Scott J.A., Kozyrskyj A.L., CHILD Study Investigators Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: Impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2013;9:15.
- Wang S., Wei Y., Liu L., Li Z. Association Between Breastmilk Microbiota and Food Allergy in Infants. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;11:770913.

- Ruiz L., Delgado S., Ruas-Madiedo P., Sánchez B., Margolles A. Bifidobacteria and Their Molecular Communication with the Immune System. *Front. Microbiol.* 2017;8:2345.
- Van Baarlen P., Wells J.M., Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol.* 2013;34:208–215.
- Liang H., Luo Z., Miao Z., Shen X., Li M., Zhang X., Chen J., Ze X., Chen Q., He F. Lactobacilli and bifidobacteria derived from infant intestines may activate macrophages and lead to different IL-10 secretion. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020;84:2558–2568.
- Salinas E., Reyes-Pavón D., Cortes-Perez N.G., Torres-Maravilla E., Bitzer-Quintero O.K., Langella P., Bermúdez-Humarán L.G. Bioactive Compounds in Food as a Current Therapeutic Approach to Maintain a Healthy Intestinal Epithelium. *Microorganisms.* 2021;9:1634.
- Heyman M., Desjeux J.F. Cytokine-induced alteration of the epithelial barrier to food antigens in disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006;915:304–311.
- Akagawa S., Kaneko K. Gut microbiota and allergic diseases in children. *Allergol. Int.* 2022;71:301–309.
- Roduit C., Frei R., Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., Rhyner C., Schiavi E., Barcik W., Rodriguez-Perez N., Wawrzyniak M., et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;74:799–809.
- Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, Chisnoiu T, Lupu A, Frecus CE, Mihai L, Ungureanu A, Kassim MAK, Andrusca A, Nicolae M, Cuzic V, Lupu VV, Cambrea SC. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients.* 2023 May 29;15(11):2529.
- Beunders VAA, Roelants JA, Hulst JM, et al. Early weight gain trajectories and body composition in infancy in infants born very preterm. *Pediatric Obesity.* 2021; 16:e12752.
- Taylor, R., Gold, E., Manning, P. et al. Gender differences in body fat content are present well before puberty. *Int J Obes* 21, 1082–1084 (1997).
- Noce Annalisa, Tarantino Alessio, Tsague Djoutsop Claudette, Vasili Erald, De Lorenzo Antonino, Di Daniele Nicola, "Gut Microbioma Population: An Indicator Really Sensible to Any Change in Age, Diet, Metabolic Syndrome, and Life-Style", *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 901308, 11 pages, 2014.
- Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(6):789–796.
- Jackson AS, Ellis KJ, McFarlin BK, Sailors MH, Bray MS. Body mass index bias in defining obesity of diverse young adults: the Training Intervention and Genetics of Exercise Response (TIGER) study. *Br J Nutr.* 2009;102(7):1084–1090.
- Najjar MF, Rowland M. Anthropometric reference data and prevalence of overweight, United States, 1976-80. *Vital Health Stat* 11. 1987;(238):1–73.

- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2:51S–209S.
- Expert Consultation WHO. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157–163.
- S VM, Nitin K, Sambit D, Nishant R, Sanjay K. ESI Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Obesity In India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2022;26(4):295–318.
- Sorensen TI. The genetics of obesity. *Metabolism* 1995; 44:4-6.
- Moll PP, Burns TL, Lauer RM. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Mouscatine ponderosity family study. *Am J Hum Genet* 1991; 49:1243-1255.
- Stunkard AJ, Foch TT, Htubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256:51-54.
- Tunkard AJ, Sorensen TI, Harris C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314:193-198.
- Maes, H. H., Neale, M. C. & Eaves, L. J. Genetic and environmental factors in relative body weight and human obesity. *Behav. Genet.* 27, 325–351 (1997).
- Elks, C. E. et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front. Endocrinol.* 3, 29 (2012). This paper reports a large-scale meta-analysis of heritability data of twin and family studies.
- Loos, R.J.F., Yeo, G.S.H. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 23, 120–133 (2022).
- C.E. Elks *et al.* Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol*, (2012)
- K. Silventoinen *et al.* Differences in genetic and environmental variation in adult body mass index by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts. *Am J Clin Nutr*, (2017)
- Ruth JF Loos. (2018). The genetics of adiposity. *Current Opinion in Genetics & Development*, p. 86-95
- Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood health consequences of maternal obesity during pregnancy: a narrative review. *Ann Nutr Metab.* 2016;69:171–80. pmid:27855382
- Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:53–64. pmid:27743978
- Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e61627. pmid:23613888
- Nehring I, Lehmann S, von Kries R. Gestational weight gain in accordance to the IOM/NRC criteria and the risk for childhood overweight: a meta-analysis. *Pediatr Obes.* 2013;8:218–24. pmid:23172639

- Tie HT, Xia YY, Zeng YS, Zhang Y, Dai CL, Guo JJ, et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289:247–57. pmid:24141389
- Mamun AA, Mannan M, Doi SA. Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev*. 2014;15:338–47. pmid:24321007
- Voerman E, Santos S, Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Feb 11;16(2):e1002744.
- Guaraldi F, Salvatori R. Cushing syndrome: maybe not so uncommon of an endocrine disease. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(2):199-208.
- Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing’s syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med*. 2000;160(20):3045-3053.
- Kirk LF Jr, Hash RB, Katner HP, Jones T. Cushing’s disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2000;62(5):1119-1127, 1133-1134.
- Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, et al. Screening for Cushing’s syndrome in obese patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(1):9-13.
- Pearce EN. Thyroid hormone and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):408-413.
- 43. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(suppl 1):40-44.
- Polycystic ovary syndrome (PCOS). American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG) website. [www.acog.org/Patients/FAQs/Polycystic-Ovary-Syndrome-PCOS](http://www.acog.org/Patients/FAQs/Polycystic-Ovary-Syndrome-PCOS).
- Escobar-Morreale HR, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6364-6369.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995; 333:853-861.
- Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991; 40:1323-1326.
- Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker JG, Brzezinski A. Effects of hormonal replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early post-menopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995; 64:963-968.
- Dandona, P. and Rosenberg, M.T. (2010), A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *International Journal of Clinical Practice*, 64: 682-696.
- Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev*. 2017 Jun;18(6):603-634. doi: 10.1111/obr.12531. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28346723.
- Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 34424641.

- Beales, Philip L., and Raoul Hennekam, 'Syndromes with Obesity', *Genetics of Obesity Syndromes*, Oxford Monographs on Medical Genetics (2009; online edn, Oxford Academic, 1 Oct. 2012),
- Centers for Disease Control and Prevention CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™, “Behavior, environment, and genetic factors all have a role in causing people to be overweight and obese”.
- Rare Genetic Diseases of Obesity: Causes, Signs and Diagnosis | Rare Obesity
- Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, Kreiger N. Associations between anxiety, depression, antidepressant medication, obesity, and weight gain among Canadian women. *PLoS One*. 2014;9(6):e99780.
- Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, Aksoy F, Askin R. Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *General Hospital Psychiatry*. 2015;37(1):46-48.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-1223.
- Wang P, Si T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013;25(3):134-140.
- Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-362.
- American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
- Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(8):547-555.
- N.H. Cho, J.E. Shaw, S. Karuranga, *et al*. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* (138) (2018), pp. 271-281
- L. Wang, P. Gao, M. Zhang, *et al*. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *Jama*, 317 (24) (2017), pp. 2515-2523
- N. Holman, B. Young, R. Gadsby. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet. Med.*, 32 (9) (2015), pp. 1119-1120
- G. Bruno, C. Runzo, P. Cavallo-Perin, *et al*. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*, 28 (11) (2005), pp. 2613-2619
- S. Song, J. Lee. Dietary patterns related to triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of type 2 diabetes in Korean men and women. *Nutrients*, 11 (1) (2019), pp. 8-21
- J. Jeon, J. Jang, K. Park. Effects of consuming calcium-rich foods on the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, 11 (1) (2019), pp. 31-41
- Quantao Ma, Yaqi Li, Pengfei Li, Min Wang, Jingkang Wang, Ziyang Tang, Ting Wang, Linglong Luo, Chunguo Wang, Ting Wang, Baosheng Zhao. Research progress in the

relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. September (2019)

- WHO 2017b. Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheets, Detail, WHO. Διαθέσιμο στη: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Ανακτήθηκε 18 Ιανουαρίου 2021].
- Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. 2011. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473, 317-325.
- Skilton, M. R., Celermajer, D. S., Cosmi, E., Crispi, F., Gidding, S. S., Raitakari, O. T. & Urbina, E. M. 2019. Natural History of Atherosclerosis and Abdominal Aortic Intima-Media Thickness: Rationale, Evidence, and Best Practice for Detection of Atherosclerosis in the Young. *J Clin Med*, 8. 1201.
- C.J. Lavie, R.V. Milani. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol*, 42 (2003), pp. 677-679
- S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 305-313
- M.A. Alpert, B.E. Terry, M. Mulekar, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol*, 80 (1997), pp. 736-740
- P. Poirier, T.D. Giles, G.A. Bray, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*, 113 (2006), pp. 898-918
- T. Kurth, J.M. Gaziano, K. Berger, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med*, 162 (2002), pp. 2557-2562
- Carl J. Lavie MD, Richard V. Milani MD, Hector O. Ventura MD (2009). Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *Journal of the American College of Cardiology*, p. 1925-1932
- Athukorala, C., Rumbold, A. R., Willson, K. J., & Crowther, C. A. (2010). The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 10, 56.
- Vinturache, A., Moledina, N., McDonald, S., Slater, D., & Tough, S. (2014). Prepregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14, 422.
- Lashen, H., Fear, K., & Sturdee, D. W. (2004). Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human reproduction*, 19(7), 1644-1646.
- Bogaerts, A., Witters, I., Van den Bergh, B. R., Jans, G., & Devlieger, R. (2013). Obesity in pregnancy: altered onset and progression of labour. *Midwifery*, 29(12), 1303-1313.
- Jungheim, E. S., Travieso, J. L., Carson, K. R., & Moley, K. H. (2012). Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 39(4), 479-493.



- Bellver, J., Busso, C., Pellicer, A., Remohí, J., & Simón, C. (2006). Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reproductive biomedicine online*, 12(5), 562-568.
- Nohr, E. A., Timpson, N. J., Andersen, C. S., Davey Smith, G., Olsen, J., & Sørensen, T. I. A. (2009). Severe Obesity in Young Women and Reproductive Health: The Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE*, 4(12), e8444.
- Davies, M. J. (2006). Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reproductive biomedicine online*, 12(5), 552-561.
- Jensen, T. K., Andersson, A. M., Jørgensen, N., Andersen, A. G., Carlsen, E., & Skakkebaek, N. E. (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and sterility*, 82(4), 863-870
- McPherson, N. O., & Lane, M. (2015). Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian Journal of Andrology*, 17(3), 450–458.
- Kort, H. I., Massey, J. B., Elsner, C. W., Mitchell-Leef, D., Shapiro, D. B., Witt, M. A., & Roudebush, W. E. (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Journal of andrology*, 27(3), 450-452.
- Håkonsen, L. B., Thulstrup, A. M., Aggerholm, A. S., Olsen, J., Bonde, J. P., Andersen, C. Y., ... Ramlau-Hansen, C. H. (2011). Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*, 8, 24.
- Andersen, J. M., Herning, H., Aschim, E. L., Hjelmæsæth, J., Mala, T., Hanevik, H. I., Witczak, O. (2015). Body Mass Index Is Associated with Impaired Semen Characteristics and Reduced Levels of Anti-Müllerian Hormone across a Wide Weight Range. *PLoS ONE*, 10(6), e0130210.
- Tsao, C.-W., Liu, C.-Y., Chou, Y.-C., Cha, T.-L., Chen, S.-C., & Hsu, C.-Y. (2015). Exploration of the Association between Obesity and Semen Quality in a 7630 Male Population. *PLoS ONE*, 10(3), e0119458.
- Cui, X., Jing, X., Wu, X., & Yan, M. (2016). Protective effect of resveratrol on spermatozoa function in male infertility induced by excess weight and obesity. *Molecular Medicine Reports*, 14(5), 4659-4665.
- Hammoud, A. O., Gibson, M., Peterson, C. M., Meikle, A. W., & Carrell, D. T. (2008). Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and sterility*, 90(4), 897-904.
- Hammoud, A. O., Wilde, N., Gibson, M., Parks, A., Carrell, D. T., & Meikle, A. W. (2008). Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertility and sterility*, 90(6), 2222-2225.
- Katib, A. (2015). Mechanisms linking obesity to male infertility. *Central European Journal of Urology*, 68(1), 79–85.
- Palmer, N. O., Bakos, H. W., Fullston, T., & Lane, M. (2012). Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*, 2(4), 253–263.
- Paasch, U., Grunewald, S., Kratzsch, J., & Glander, H. J. (2010). Obesity and age affect male fertility potential. *Fertility and sterility*, 94(7), 2898-2901.

- Gautam D, Purandare N, Maxwell CV, et al. The challenges of obesity for fertility: A FIGO literature review. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 160(Suppl. 1): 50-55.
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-765. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638.
- Kasen S, Cohen P, Chen H, Must A. Obesity and psychopathology in women: a three decade prospective study. *Int J Obesity (London).* 2008;32(3):558-566.
- Gibson-Smith D, Bot M, Paans NP, Visser M, Brouwer I, Penninx BW. The role of obesity measures in the development and persistence of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2016;198:222-229. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.032.
- Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
- Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2001 Dec;33(12):2145-2156.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Feb;41(2):459-71.
- Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):31-9.
- Chaput, JP., Tremblay, A. Current and novel approaches to the drug therapy of obesity. *Eur J Clin Pharmacol* 62, 793–803 (2006).
- Settle, E., Stahl, S., Batey, S., Johnson, J., Ascher, J. (1999) Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 21: 455–463.
- Croft, H., Houser, T., Jamerson, B., et al. (2000) Lack of weight gain in patients taking bupropion SR: a 1-year placebo-controlled study in patients with major depression. *Obes Res* 9: 475.
- Jorenby, D., Leischow, S., Nides, M., et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 340: 685–692.
- Gadde, K., Parker, C. B., Maner, L. G., Wagner, H. R., Drezner, M. K., Krishnan, K. R. R. (2001) Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res* 9: 544–551.

- Anderson, J.W., Greenway, F.L., Fujioka, K., Gadde, K.M., McKenney, J. and O'Neil, P.M. (2002), Bupropion SR Enhances Weight Loss: A 48-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Obesity Research*, 10: 633-641.
- Hvizdos, K.M., Markham, A. Orlistat. *Drugs* 58, 743–760 (1999).
- Blonde L, Russell-Jones D . The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (Suppl 3): 26–34.
- Saxenda (liraglutide), U.S. Prescribing Information. January 2015. Available at <http://www.novo-pi.com/saxenda.pdf> (accessed 16 July 2015).
- Saxenda Canada Product Monograph. Available at [http://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda\\_PM\\_English.pdf](http://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda_PM_English.pdf) (accessed 17 July 2015).
- Summary of Product Characteristics, Saxenda. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003780/WC500185786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf) (accessed 16 July 2015).
- van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH . Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2013; 38: 784–793.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE . Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013–2016.
- Young T, Peppard PE, Taheri S . Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99: 1592–1599.
- Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606–1616.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2011; 36: 843–854.
- van Can, J., Sloth, B., Jensen, C. et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes* 38, 784–793 (2014).
- Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, Blunt HB, Divan V, Gill S, Golden A, Gundumraj S, Heymsfield SB, Kahan S, Kopatsis K, Port A, Prout Parks E, Reilly CA, Rubino D, Saunders KH, Shean R, Tabaza L, Stanley A, Tchang BG, Gundumraj S, Kidambi S. A Systematic Review of Dietary Supplements and Alternative Therapies for Weight Loss. *Obesity* 2021;29:1102-13.
- Gregg EW. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293:1868.
- Walter S, Kunst A, Mackenbach J, Hofman A, Tiemeier H. Mortality and disability: the effect of overweight and obesity. *Int J Obes* 2009;33:1410-8.
- Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New dietary supplements for obesity: what we currently know. *Curr Obes Rep* 2016;5:262-70.

- Office of Dietary Supplements. Mission, Origin, and Mandate. Available at: <https://ods.od.nih.gov/About/MissionOriginMandate.aspx#:~:text=The%20mission%20of%20ODS%20is,health%20for%20the%20U.S.%20population.> Accessed on: 02/07/2022.
- Bonetti G, Herbst KL, Donato K, Dhuli K, Kiani AK, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, Iaconelli A, Bertelli M. Dietary supplements for obesity. *J Prev Med Hyg.* 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E160-E168.
- Stohs S.J. Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine. *Phytother. Res.* 2017;31:1463–1474.
- Gutierrez-Hellin J., Del Coso J. Effects of p-Synephrine and Caffeine Ingestion on Substrate Oxidation during Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018;50:1899–1906.
- Stohs S.J., Shara M., Ray S.D. p-Synephrine, ephedrine, p-octopamine and m-synephrine: Comparative mechanistic, physiological and pharmacological properties. *Phytother. Res.* 2020
- Cardile V., Graziano A.C., Venditti A. Clinical evaluation of Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. *Nat. Prod. Res.* 2015;29:2256–2260.
- Cho Y.G., Jung J.H., Kang J.H., Kwon J.S., Yu S.P., Baik T.G. Effect of a herbal extract powder (YY-312) from *Imperata cylindrica* Beauvois, *Citrus unshiu* Markovich, and *Evodia officinalis* Dode on body fat mass in overweight adults: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017;17:375.
- Stohs S.J., Preuss H.G., Shara M. A review of the human clinical studies involving *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int. J. Med. Sci.* 2012;9:527–538.
- Stohs S.J., Preuss H.G., Shara M. The safety of *Citrus aurantium* (bitter orange) and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Phytother. Res.* 2011;25:1421–1428.
- Stohs S.J. Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine. *Phytother. Res.* 2017;31:1463–1474.
- Tung Y.C., Chang W.T., Li S., Wu J.C., Badmeav V., Ho C.T., Pan M.H. Citrus peel extracts attenuated obesity and modulated gut microbiota in mice with high-fat diet-induced obesity. *Food Funct.* 2018;9:3363–3373.
- Park J., Kim H.L., Jung Y., Ahn K.S., Kwak H.J., Um J.Y. Bitter Orange (*Citrus aurantium* Linne) Improves Obesity by Regulating Adipogenesis and Thermogenesis through AMPK Activation. *Nutrients.* 2019;11:988.
- Nehlig A., Daval J.L., Debry G. Caffeine and the central nervous system: Mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res. Rev.* 1992;17:139–170.
- Velickovic K., Wayne D., Leija H.A.L., Bloor I., Morris D.E., Law J., Budge H., Sacks H., Symonds M.E., Sottile V. Caffeine exposure induces browning features in adipose tissue in vitro and in vivo. *Sci. Rep.* 2019;9:9104.

- Yoshioka K., Yoshida T., Kamanaru K., Hiraoka N., Kondo M. Caffeine activates brown adipose tissue thermogenesis and metabolic rate in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1990;36:173–178.
- Naveed M., Hejazi V., Abbas M., Kamboh A.A., Khan G.J., Shumzaid M., Ahmad F., Babazadeh D., FangFang X., Modarresi-Ghazani F., et al. Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomed. Pharmacother.* 2018;97:67–74.
- Stefanello N., Spanevello R.M., Passamonti S., Porciuncula L., Bonan C.D., Olabiyi A.A., Teixeira da Rocha J.B., Assmann C.E., Morsch V.M., Schetinger M.R.C. Coffee, caffeine, chlorogenic acid, and the purinergic system. *Food Chem. Toxicol.* 2019;123:298–313.
- Tabrizi R., Saneei P., Lankarani K.B., Akbari M., Kolahehdooz F., Esmailzadeh A., Nadi-Ravandi S., Mazoochi M., Asemi Z. The effects of caffeine intake on weight loss: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59:2688–2696.
- Thom E. The effect of chlorogenic acid enriched coffee on glucose absorption in healthy volunteers and its effect on body mass when used long-term in overweight and obese people. *J. Int. Med. Res.* 2007;35:900–908.
- Davoodi S.H., Hajimiresmaiel S.J., Ajami M., Mohseni-Bandpei A., Ayatollahi S.A., Dowlatshahi K., Javedan G., Pazoki-Toroudi H. Caffeine treatment prevented from weight regain after calorie shifting diet induced weight loss. *Iran. J. Pharm. Res.* 2014;13:707–718.
- Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM, Barger-Lux MJ, Rafferty K, et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4635-8.
- Heaney RP. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J Nutr* 2003;133:268S-70S.
- Parikh SJ, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:281-7.
- Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-8.
- Jacobsen R, Lorenzen JK, Toubro S, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Effect of shortterm high dietary calcium intake on 24-h energy expenditure, fat oxidation, and fecal fat excretion. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:292-301.
- Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR, Bartels EM, Melanson EL, Saris WH, et al. Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2009;10:475-86.
- Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2002;21:152S-5S.
- Shi H, Dirienzo D, Zemel MB. Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB J* 2001;15:291-3.
- Zemel MB, Richards J, Mathis S, Milstead A, Gebhardt L, Silva E. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:391-7.
- Zemel MB, Richards J, Milstead A, Campbell P. Effects of calcium and dairy on body composition and weight loss in African-American adults. *Obes Res* 2005;13:1218-25.

- Li K, Wang XF, Li DY, Chen YC, Zhao LJ, Liu XG, Guo YF, Shen J, Lin X, Deng J, Zhou R, Deng HW. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging*. 2018 Nov 28;13:2443-2452.
- Steck S.E., Chalecki A.M., Miller P., Conway J., Austin G.L., Hardin J.W., Albright C.D., Thuillier P. Conjugated linoleic acid supplementation for twelve weeks increases lean body mass in obese humans. *J. Nutr.* 2007;137:1188–1193.
- French P., Stanton C., Lawless F., O’Riordan E.G., Monahan F.J., Caffrey P.J., Moloney A.P. Fatty acid composition, including conjugated linoleic acid, of intramuscular fat from steers offered grazed grass, grass silage, or concentrate-based diets. *J. Anim. Sci.* 2000;78:2849–2855.
- Kelly M.L., Berry J.R., Dwyer D.A., Griinari J.M., Chouinard P.Y., Van Amburgh M.E., Bauman D.E. Dietary fatty acid sources affect conjugated linoleic acid concentrations in milk from lactating dairy cows. *J. Nutr.* 1998;128:881–885.
- Daley C.A., Abbott A., Doyle P.S., Nader G.A., Larson S. A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. *Nutr. J.* 2010;9:10.
- Scollan N.D., Price E.M., Morgan S.A., Huws S.A., Shingfield K.J. Can we improve the nutritional quality of meat? *Proc. Nutr. Soc.* 2017;76:603–618.
- Duckett S.K., Wagner D.G., Yates L.D., Dolezal H.G., May S.G. Effects of time on feed on beef nutrient composition. *J. Anim. Sci.* 1993;71:2079–2088.
- Kim J.H., Kim Y., Kim Y.J., Park Y. Conjugated Linoleic Acid: Potential Health Benefits as a Functional Food Ingredient. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2016;7:221–244.
- Hassan Eftekhari M., Aliasghari F., Babaei-Beigi M.A., Hasanzadeh J. Effect of conjugated linoleic acid and omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in atherosclerotic patients. *ARYA Atheroscler.* 2013;9:311–318.
- Mozaffarian D., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Willett W.C. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1601–1613.
- Jakobsen M.U., Overvad K., Dyerberg J., Heitmann B.L. Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37:173–182.
- Blankson H., Stakkestad J.A., Fagertun H., Thom E., Wadstein J., Gudmundsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *J. Nutr.* 2000;130:2943–2948.
- Kim B., Lim H.R., Lee H., Lee H., Kang W., Kim E. The effects of conjugated linoleic acid (CLA) on metabolic syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Funct. Foods.* 2016;25:588–598.
- Den Hartigh L.J., Han C.Y., Wang S., Omer M., Chait A. 10E,12Z-conjugated linoleic acid impairs adipocyte triglyceride storage by enhancing fatty acid oxidation, lipolysis, and mitochondrial reactive oxygen species. *J. Lipid Res.* 2013;54:2964–2978.
- Shen W., Chuang C.C., Martinez K., Reid T., Brown J.M., Xi L., Hixson L., Hopkins R., Starnes J., McIntosh M. Conjugated linoleic acid reduces adiposity and increases markers of browning and inflammation in white adipose tissue of mice. *J. Lipid Res.* 2013;54:909–922.

- Shen W., Baldwin J., Collins B., Hixson L., Lee K.T., Herberg T., Starnes J., Cooney P., Chuang C.C., Hopkins R., et al. Low level of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid decreases adiposity and increases browning independent of inflammatory signaling in overweight Sv129 mice. *J. Nutr. Biochem.* 2015;26:616–625.
- Marques T.M., Wall R., O’Sullivan O., Fitzgerald G.F., Shanahan F., Quigley E.M., Cotter P.D., Cryan J.F., Dinan T.G., Ross R.P., et al. Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *Br. J. Nutr.* 2015;113:728–738.
- Den Hartigh L.J., Gao Z., Goodspeed L., Wang S., Das A.K., Burant C.F., Chait A., Blaser M.J. Obese Mice Losing Weight Due to trans-10,cis-12 Conjugated Linoleic Acid Supplementation or Food Restriction Harbor Distinct Gut Microbiota. *J. Nutr.* 2018;148:562–572.
- Namazi N., Irandoost P., Larijani B., Azadbakht L. The effects of supplementation with conjugated linoleic acid on anthropometric indices and body composition in overweight and obese subjects: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019;59:2720–2733.
- Den Hartigh L.J. Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients.* 2019;11:370.
- Watanabe M, Risi R, Masi D, Caputi A, Balena A, Rossini G, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, Manfrini S, Gnessi L, Lubrano C. Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020 Sep 20;12(9):2873.
- Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gérard P, Harach T, Moser M, et al. Germ-free C57bl/6j mice are resistant to high-Fat-Diet-Induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* (2010) 24(12):4948–59.
- Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *Isme J* (2013) 7(4):880–4.
- Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* (2008) 3(4):213–23.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2007) 104(3):979–84.
- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* (2012) 143(4):913–6.e7.
- Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of lactobacillus reuteri, bifidobacterium animalis, methanobrevibacter smithii and escherichia coli. *Int J Obes (Lond)* (2013) 37(11):1460–6.
- Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a Large Korean cohort. *BMC Microbiol* (2017) 17(1):151.

- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2005) 102(31):11070–5.
- Murga-Garrido SM, Orbe-Orihuela YC, Díaz-Benítez CE, Castañeda-Márquez AC, Cornejo-Granados F, Ochoa-Leyva A, et al. Alterations of the gut microbiome associated to methane metabolism in Mexican children with obesity. *Children (Basel)* (2022) 9(2):148.
- Kobylak, N, Virchenko, O & Falalyeyeva, T (2016) Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* 15, 43.
- Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, et al. Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16s gene sequencing in a Japanese population. *J Clin Biochem Nutr* (2016) 59(1):65–70.
- Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: Increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr* (2013)
- Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol* (2019) 17(1):83.
- Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2009) 106(7):2365–70.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* (2009) 457(7228):480–4.
- Borgo F, Verduci E, Riva A, Lassandro C, Riva E, Morace G, et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: A case control study. *Child Obes* (2017) 13(1):78–84.
- Rasmussen TS, Mentzel CMJ, Kot W, Castro-Mejía JL, Zuffa S, Swann JR, et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model. *Gut* (2020) 69(12):2122–30.
- Yadav H, Jain S, Nagpal R, Marotta F. Increased fecal viral content associated with obesity in mice. *World J Diabetes* (2016) 7(15):316–20.
- Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and obesity: An overview. *Viruses* (2015) 7(7):3719–40.
- Woting A, Pfeiffer N, Loh G, Klaus S, Blaut M. *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *mBio* (2014) 5(5):e01530–14.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* (2006) 444(7122):1027–31.
- Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev* (2013) 14(12):950–9.
- Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, Brans B, Roumans KH, Tailleux A, et al. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab* (2015) 22(3):418–26.
- Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, et al. Intestinal fxr agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* (2015) 21(2):159–65.



- Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* (2006) 47(2):241–59. doi: 10.1194/jlr.R500013-JLR200resistance. *Nat Med* (2015) 21(2):159–65.
- Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, gut microbiota, and obesity: Links with host genetics and epigenetics and potential applications. *Adv Nutr* (2019) 10(suppl\_1):S17–s30.
- Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Müller M, et al. The fasting-induced adipose Factor/Angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem* (2006) 281(2):934–44.
- Long YC, Zierath JR. Amp-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* (2006) 116(7):1776–83.
- Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease. *Nutrients* (2016) 8(4):202.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr., Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones Via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* (2012) 7(4):e35240.
- Woting A, Pfeiffer N, Loh G, Klaus S, Blaut M. *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *mBio* (2014) 5(5):e01530–14.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* (2006) 444(7122):1027–31.
- 48. Watanabe M, Houten SM, Matakai C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* (2006) 439(7075):484–9.
- Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis* (2010) 28(1):220–4.
- Bhatnagar S, Damron HA, Hillgartner FB. Fibroblast growth factor-19, a novel factor that inhibits hepatic fatty acid synthesis. *J Biol Chem* (2009) 284(15):10023–33.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2004) 101(44):15718–23.
- Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr* (2020) 123(10):1127–37.
- Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane JL, Hollis J, Li L, et al. Resistant starch: Promise for improving human health. *Adv Nutr* (2013) 4(6):587–601.
- Huang Y, Gao S, Chen J, Albrecht E, Zhao R, Yang X. Maternal butyrate supplementation induces insulin resistance associated with enhanced intramuscular fat deposition in the offspring. *Oncotarget* (2017) 8(8):13073–84.
- den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity Via a ppar $\gamma$ -dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* (2015) 64(7):2398–408.

- Neal MD, Leaphart C, Levy R, Prince J, Billiar TR, Watkins S, et al. Enterocyte Tlr4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *J Immunol* (2006) 176(5):3070–9.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* (2010) 328(5975):228–31.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* (2003) 112(12):1796–808.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. Irs-1-Mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in tnf-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* (1996) 271(5249):665–8.
- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* (2018) 9(4):308–25.
- Schéle E, Grahnmemo L, Anesten F, Hallén A, Bäckhed F, Jansson JO. The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system. *Endocrinology* (2013) 154(10):3643–51.
- Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson J, et al. Decreased fat storage by lactobacillus paracasei is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (Angptl4). *PloS One* (2010) 5(9):e13087.
- Cani P.D. & Delzenne N.M. (2011) 'The gut microbiome as therapeutic target' *Pharmacology & Therapeutics* 130;202–212
- Van Son J, Koekkoek LL, La Fleur SE, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity: Mechanisms and future implications. *Int J Mol Sci* (2021) 22(6):2993.
- Vascellari S, Melis M, Cossu G, Melis M, Serra A, Palmas V, et al. Genetic variants of Tas2r38 bitter taste receptor associate with distinct gut microbiota traits in parkinson's disease: A pilot study. *Int J Biol Macromol* (2020) 165(Pt A):665–74.
- Rao SSC, Xiang X, Yan Y, Rattanakovit K, Patcharatrakul T, Parr R, et al. Randomised clinical trial: Linaclotide vs placebo—a study of bi-directional gut and brain axis. *Aliment Pharmacol Ther* (2020) 51(12):1332–41.
- Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* (2014) 817:221–39.
- Meng F, Han Y, Srisai D, Belakhov V, Farias M, Xu Y, et al. New inducible genetic method reveals critical roles of gaba in the control of feeding and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2016) 113(13):3645–50.
- Delgado TC. Glutamate and gaba in appetite regulation. *Front Endocrinol (Lausanne)* (2013) 4:103.
- Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: Towards clinical translation. *Genome Med* (2016) 8(1):36.
- Schellekens H, Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. Ghrelin signalling and obesity: At the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther* (2012) 135(3):316–26.

- Byrne CS, Chambers ES, Alhabeeb H, Chhina N, Morrison DJ, Preston T, et al. Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr* (2016) 104(1):5–14.
- Silberbauer CJ, Surina-Baumgartner DM, Arnold M, Langhans W. Prandial lactate infusion inhibits spontaneous feeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2000) 278(3):R646–53.
- Zhou J, Martin RJ, Tulley RT, Raggio AM, McCutcheon KL, Shen L, et al. Dietary resistant starch upregulates total glp-1 and ppy in a sustained day-long manner through fermentation in rodents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2008) 295(5):E1160–6.
- Wong DH, Beiko RG. Transfer of energy pathway genes in microbial enhanced biological phosphorus removal communities. *BMC Genomics* (2015) 16(1):526.
- Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine cells: Chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* (2016) 78:277–99.
- Worthington JJ, Reimann F, Gribble FM. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol* (2018) 11(1):3–20.
- Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine I cells. *Cell Rep* (2014) 9(4):1202–8.
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-Protein-Coupled receptor Ffar2. *Diabetes* (2012) 61(2):364–71.
- De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: A focus on ppy and glp-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver* (2012) 6(1):10–20. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10
- Richards P, Parker HE, Adriaenssens AE, Hodgson JM, Cork SC, Trapp S, et al. Identification and characterization of glp-1 receptor-expressing cells using a new transgenic mouse model. *Diabetes* (2014) 63(4):1224–33.
- Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* (2006) 51(2):239–49.
- Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ, et al. 5-Ht2crs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron* (2008) 60(4):582–9.
- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* (2010) 328(5975):228–31.
- Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. *BMC Microbiol* (2017) 17(1):151.
- Guo S, Nighot M, Al-Sadi R, Alhmod T, Nighot P, Ma TY. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by Tlr4 signal

- transduction pathway activation of fak and Myd88. *J Immunol* (2015) 195(10):4999–5010.
- Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* (2004) 54(Pt 5):1469–76.
  - Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-Gut-Brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* (2017) 2(10):747–56.
  - Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. Mcp-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest* (2006) 116(6):1494–505.
  - Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr., Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones Via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS One* (2012) 7(4):e35240.
  - Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, et al. Metabolite-sensing receptors Gpr43 and Gpr109a facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat Commun* (2015) 6:6734.
  - Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity* (2014) 40(1):128–39.
  - Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Iacono A, Santoro A, Paciello O, et al. Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PloS One* (2013) 8(7):e68626.
  - Chen G, Ran X, Li B, Li Y, He D, Huang B, et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a Tnbs-Induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine* (2018) 30:317–25.
  - Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: A review of the literature. *Int J Mol Sci* (2019) 20(2):395.
  - Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes Obes Metab* (2019) 21(3):479–90.
  - Bron PA, Kleerebezem M, Brummer R-J, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT, et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr* (2017) 117(1):93–107.
  - Lai ZL, Tseng CH, Ho HJ, Cheung CKY, Lin JY, Chen YJ, et al. Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice. *Sci Rep* (2018) 8(1):15625.
  - Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* (2012) 143(4):913–6.e7.

- Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, Derraik JGB, Albert BB, Chiavaroli V, et al. Effects of fecal microbiome transfer in adolescents with obesity: The gut bugs randomized controlled trial. *JAMA Netw Open* (2020) 3(12):e2030415.
- Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The fmt-trim double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med* (2020) 17(3):e1003051.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European Consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* (2017) 66(4):569–80.
- Proestos, C. (2018). Superfoods: Recent data on their role in the prevention of diseases. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal* , 6(3) , 576-593.
- Jimenez, P., Garcia, P., Quitral, V., Vasquez, K., Parra-Ruiz, C., Reyes-Farias, M., et al. (2020). Pulp, Leaf, Peel and Seed of Avocado Fruit: A Review of Bioactive Compounds and Healthy Benefits. *Food Reviews International* , 1-37.
- Henning, S. M., Yang, J., Woo, S. L., Lee, R. P., Huang, J., Rasmussen, A., et al. (2019). Hass avocado inclusion in a weight-loss diet supported weight loss and altered gut microbiota: a 12-week randomized, parallel-controlled trial. *Current developments in nutrition* , 3(8) , nzz068.
- Thompson, S. V., Bailey, M. A., Taylor, A. M., Kaczmarek, J. L., Mysonhimer, A. R., Edwards, C. G., et al. (2021). Avocado consumption alters gastrointestinal bacteria abundance and microbial metabolite concentrations among adults with overweight or obesity: a randomized controlled trial. *The Journal of nutrition* , 151(4) , 753-762.
- Cires, M. J., Navarrete, P., Pastene, E., Carrasco-Pozo, C., Valenzuela, R., Medina, D. A., et al. (2019a). Effect of a proanthocyanidin-rich polyphenol extract from avocado on the production of amino acid-derived bacterial metabolites and the microbiota composition in rats fed a high-protein diet. *Food & function* , 10(7) , 4022-4035.
- Cires, M. J., Navarrete, P., Pastene, E., Carrasco-Pozo, C., Valenzuela, R., Medina, D. A., et al. (2019b). Protective effect of an avocado peel polyphenolic extract rich in proanthocyanidins on the alterations of colonic homeostasis induced by a high-protein diet. *Journal of agricultural and food chemistry* , 67(42) , 11616-11626.
- Lafarga, T., Fernández-Sevilla, J. M., González-López, C., & Ación-Fernández, F. G. (2020). Spirulina for the food and functional food industries. *Food Research International* , 109356.
- Vrenna, M., Peruccio, P. P., Liu, X., Zhong, F., & Sun, Y. (2021). Microalgae as Future Superfoods: Fostering Adoption through Practice-Based Design Research. *Sustainability* , 13(5) , 2848.
- Jung, F., Krüger-Genge, A., Waldeck, P., & Küpper, J. H. (2019). Spirulina platensis, a super food? *Journal of Cellular Biotechnology* , 5(1) , 43-54.
- Yu, T., Wang, Y., Chen, X., Xiong, W., Tang, Y., & Lin, L. (2020). Spirulina platensis alleviates chronic inflammation with modulation of gut microbiota and intestinal permeability in rats fed a high-fat diet. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* , 24(15) , 8603-8613.
- Li, T. T., Tong, A. J., Liu, Y. Y., Huang, Z. R., Wan, Z. X., Pan, Y. Y., et al. (2019). Polyunsaturated fatty acids from microalgae *Spirulina platensis* modulates lipid

metabolism disorders and gut microbiota in high-fat diet rats. *Food and chemical toxicology* , 131 , 110558.

- Tang, Z., Ying, R. F., Lv, B. F., Yang, L. H., Xu, Z., Yan, L. Q., et al. (2021). Flaxseed oil: Extraction, health benefits and products. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods* , 13(1) , 1-19.
- Luo, J., Li, Y., Mai, Y., Gao, L., Ou, S., Wang, Y., et al. (2018). Flaxseed gum reduces body weight by regulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods* , 47 , 136-142.
- Zhang, X., Wang, H., Yin, P., Fan, H., Sun, L., & Liu, Y. (2017). Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Lipids in health and disease* , 16(1) , 1-10.
- Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. *Eur J Med Chem*. 2021 Dec 15;226:113839.
- Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab*. 2006 Oct;4(4):263-73.
- Cho S, Choi Y, Park S, Park T. Carvacrol prevents diet-induced obesity by modulating gene expressions involved in adipogenesis and inflammation in mice fed with high-fat diet. *J Nutr Biochem*. 2012 Feb;23(2):192-201.
- Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, Xiao Z. The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1459497.
- Shabbir U, Rubab M, Daliri EB, Chelliah R, Javed A, Oh DH. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Jan 12;13(1):206.
- Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*. 2019 Aug 13;24(16):2930.
- Wu LY, Chen CW, Chen LK, Chou HY, Chang CL, Juan CC. Curcumin Attenuates Adipogenesis by Inducing Preadipocyte Apoptosis and Inhibiting Adipocyte Differentiation. *Nutrients*. 2019 Sep 28;11(10):2307.
- Bradford, P.G. (2013), Curcumin and obesity. *BioFactors*, 39: 78-87.
- Ejaz A, Wu D, Kwan P, Meydani M. Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL mice. *J Nutr*. 2009 May;139(5):919-25.
- Salehi B, Mishra AP, Shukla I, Sharifi-Rad M, Contreras MDM, Segura-Carretero A, Fathi H, Nasrabadi NN, Kobarfard F, Sharifi-Rad J. Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytother Res*. 2018 Sep;32(9):1688-1706.
- Nagoor Meeran MF, Javed H, Al Taei H, Azimullah S, Ojha SK. Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development. *Front Pharmacol*. 2017 Jun 26;8:380.
- Choi JH, Kim SW, Yu R, Yun JW. Monoterpene phenolic compound thymol promotes browning of 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Nutr*. 2017 Oct;56(7):2329-2341.
- Kowalska, K., Olejnik A., Rychlik J., and Grajek W. (2014). Cranberries (*Oxycoccus quadripetalus*) inhibit adipogenesis and lipogenesis in 3T3-L1 cells. *Food Chemistry*, 148: 246–52.

- Choi J., Synytsya W.A., Capek P., Bleha R., Pohl R., and Park Y. I. (2016). Structural analysis and anti-obesity effect of a pectic polysaccharide isolated from Korean mulberry fruit Oddi (*Morus alba* L.). *Carbohydrate Polymers*, 146: 187–96.
- Badshah, H., Ullah I., Kim S. E., Kim T. H., Lee H. Y., and Kim M. O. (2013). Anthocyanins attenuate body weight gain via modulating neuropeptide Y and GABAB1 receptor in rats hypothalamus. *Neuropeptides*, 47: 347–53.
- Shawky N. M., and Segar L. (2018). Sulforaphane improves leptin responsiveness in high-fat high-sucrose diet-fed obese mice. *European Journal of Pharmacology*, 835: 108–14.
- Ju R. H., Zheng S. J., Luo H. X., Wang C. G., Duan L. L., Sheng Y., Zhao C. H., Xu W. T., and Huang K. L. (2017). Purple sweet potato attenuate weight gain in high fat diet induced obese mice. *Journal of Food Science*, 82: 787–93.
- Kim, S., Lee M. S., Jung S., Son H. Y., Park S., Kang B., Kim S. Y., Kim I. H., Kim C. T., and Kim Y. (2018). Ginger extract ameliorates obesity and inflammation via regulating microRNA21/132 expression and AMPK activation in white adipose tissue. *Nutrients*, 10: 1567.
- Walid R., Hafida M., Abdelhamid E. I., Reda B., Rachid A., and Mohamed B. (2018). Beneficial effects of Aloe vera gel on lipid profile, lipase activities and oxidant/antioxidant status in obese rats. *Journal of Functional Foods*, 48: 525–32.

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Δ. Φλωράκης, Η. Κατσίκης, Α. Καρκανάκη, Δ. Χατζηδημητρίου, Β. Ζουρνατζή, Δ. Πανίδης, *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ* 21(4): , 2009 Ανασκοπήσεις Παχυσαρκία Ι: Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία, παθοφυσιολογία
- Κ. Ταχτσόγλου, Χ. Ηλιάδης, 2015, ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ, «Αίτια εμφάνισης παχυσαρκίας», Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης
- Γιάγκου Ελευθερία, 2020, ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ, «Η παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Σχολή Επιστημών Υγείας Τμήμα Ιατρικής
- Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Αμερικανικό Κογκρέσο του Ιστοσελίδα Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG). [www.acog.org/Patients/FAQs/Polycystic-Ovary-Syndrome-PCOS](http://www.acog.org/Patients/FAQs/Polycystic-Ovary-Syndrome-PCOS).
- Λάσκη Δέσποινα, 2008, Πτυχιακή Εργασία, “Παχυσαρκία”.
- Σοφοκλή Χατζημωσή, Διδακτορική διατριβή, ΑΘΗΝΑ 2013. «Η ποιοτική και ποσοτική επίδραση των απαραίτητων αμινοξέων στη διαιτητική αγωγή των υπέρβαρων και παχύσαρκων ανθρώπων»
- Ιακωβίδου Θέμιδα Βασιλική Αντωνάκη, Ιούνιος 2018, ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ «Συμπληρώματα διατροφής για την κάλυψη ημερήσιων αναγκών και η συμβολή διαιτητικών συμπληρωμάτων στην απώλεια βάρους»
- Κρυωνά, Π., & Μυλωνάκη, Κ. (2017). “Υπερτροφές (Superfoods) και Πρωτογενής Τομέας Παράγωγης”, (Πτυχιακή Εργασία). Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης.
- Ζαχαρού, Β., & Σταμούλη, Δ. (2015). “Υπερτροφές και τα οφέλη τους στην υγεία του ανθρώπου”, (Πτυχιακή Εργασία). Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης.

- Σφλώμος Κ., (2017), Εισαγωγή στην Επιστήμη & Τεχνολογία Τροφίμων, Εκδόσεις Νότα, Αθήνα, 14-132
- Μαρία Σιονδώρα. (ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022). ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ. Μηχανισμοί Δράσης Φαρμακευτικών Φυτών που Χρησιμοποιούνται για τον Έλεγχο της Παχυσαρκίας και του Διαβήτη Τύπου 2