



Σχολή Επιστημών Τροφίμων
Τμήμα Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**Βιβλιογραφική ανασκόπηση του ρόλου του εντερικού
μικροβιώματος στους αθλητές**

English Title
Literature review of the role of the gut microbiome in athletes

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ (14443), ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΟΛΥΜΕΝΑΚΟΥ (14497)
ALEXANDROS ZOGRAFOS, FOTINI POLIMENAKOU

ΔΗΜΗΤΡΑ ΧΟΥΧΟΥΛΑ
DIMITRA CHOUCHOULA

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024

Έγινε δεκτή

Οι υπογράφοντες δηλώνουμε ότι έχουμε εξετάσει τη πτυχιακή εργασία με τίτλο **‘Βιβλιογραφική ανασκόπηση του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στους αθλητές’** που παρουσιάστηκε από τους **ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ** και **ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΟΛΥΜΕΝΑΚΟΥ** και βεβαιώνουμε ότι γίνεται δεκτή.

Ημερομηνία 07/03/2024	Όνομα επιβλέποντος
Ημερομηνία 07/03/2024	Όνομα μέλους επιτροπής
Ημερομηνία 07/03/2024	Όνομα μέλους επιτροπής

Δήλωση περί λογοκλοπής/Copyright

Έχοντας πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλώνουμε ότι είμαστε οι αποκλειστικοί συγγραφείς της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δηλώνουμε, επίσης, ότι αναλαμβάνουμε όλες τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, στην περίπτωση που διαπιστωθεί διαχρονικά ότι η εργασία μας αυτή ή τμήμα αυτής αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

Αλέξανδρος Ζωγράφος

A handwritten signature consisting of the Greek letters Α and Ζ in a stylized, cursive font, enclosed within a circular scribble.

Φωτεινή Πολυμενάκου

A handwritten signature in Greek, appearing to be 'Φωτεινή Πολυμενάκου', written in a cursive style.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια, κ. Δήμητρα Χούχουλα, για την καθοδήγησή της και την υποστήριξη που μας παρείχε κατά την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Αλέξανδρος Ζωγράφος
Φωτεινή Πολυμενάκου

Περίληψη

Στόχος όλων των επαγγελματιών αθλητών αποτελεί διαχρονικά η βελτιστοποίηση των επιδόσεων τους. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, οι απαιτήσεις και οι προσδοκίες έχουν αυξηθεί με το επιβαρυνόμενο πρόγραμμα αγώνων που καλούνται να ακολουθήσουν. Το γεγονός αυτό, δύναται να έχει σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία των αθλητών, επηρεάζοντας κατ' επέκταση με αρνητικό τρόπο και την απόδοσή τους. Η επιστημονική κοινότητα όπως ήταν αναμενόμενο έχει επικεντρωθεί σε παράγοντες εκτός της συστηματικής προπόνησης που είναι ικανοί να βελτιώσουν τη υγεία και συνεπώς την απόδοση των αθλητών. Στην παρούσα ερευνητική εργασία, σκοπός είναι να εξεταστεί ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις αθλητικές επιδόσεις μέσα από την πιο πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία. Αρχικά, περιγράφονται όροι και παρουσιάζεται το ιατρικό υπόβαθρο των φυσιολογικών μικροβιωμάτων του ανθρώπινου οργανισμού και η συσχέτιση τους με διάφορες παθήσεις και ασθένειες. Στη συνέχεια, παρατίθενται οι παράγοντες εκείνοι, τόσο διατροφικοί όσο και συνθήκες του εξωτερικού περιβάλλοντος, που δυνητικά μπορούν να επιφέρουν εντερική ανισορροπία. Στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας, αναλύεται ο ρόλος της εντερικής σύστασης, αλλά και των αθλητικών προπονήσεων στις επιδόσεις των αθλητών. Επιπλέον, δεν γίνεται να παραληφθεί η αναφορά στα προβιοτικά τα οποία έχουν κύριο όφελος την βελτίωση της εντερικής μικροχλωρίδας και σε μικρότερο βαθμό, την ενίσχυση της συνολικής υγείας του ανθρώπου. Επιπρόσθετα, προτείνονται διαιτολόγια και συμπληρώματα διατροφής τα οποία προσαρμόζονται στις εκάστοτε ανάγκες του αθλητή. Τέλος, η εργασία καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το εντερικό μικρόβιομα έχει σημαντικό ρόλο στις αθλητικές επιδόσεις και ότι η ισορροπημένη διατροφή, η τακτική προπόνηση και τα προβιοτικά μπορούν να το ενισχύσουν. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να κατανοήσουμε επαρκώς την σύνδεση των παραπάνω παραγόντων.

Λέξεις – Κλειδιά: εντερικό μικροβίωμα, αθλητική διατροφή, αθλητισμός, προβιοτικά, αθλητική επίδοση

Abstract

The goal of all professional athletes has always been to optimize their performance. However, in recent years, the demands and expectations have increased due to the demanding schedule of competitions they have to attend. This fact can have a significant negative impact on the health of athletes, thus affecting their performance in a negative way. The scientific community has, as expected, focused on factors outside of regular training that are likely to improve the health and thus the performance of athletes. In the present study, the aim is to investigate the role of the gut microbiome in athletic performance through the most recent international literature. Firstly, terms are described and the medical background of the physiological microbiomes of the human body and their association with various diseases and conditions are presented. Then, those factors, both nutritional and external environmental conditions, that can potentially cause intestinal imbalance are listed. In the latter part of this study, the role of intestinal composition and athletic training on the performance of athletes is analyzed. In addition, reference cannot be omitted to probiotics which have a main benefit of improving the intestinal microflora and to a lesser extent, enhancing the overall health of humans. Furthermore, diets and nutritional supplements are suggested, which can be customized according to the athlete's needs. Finally, the study concludes that the gut microbiome has an important role in athletic performance and that a balanced diet, regular training and probiotics can enhance it. However, more studies are needed to adequately understand the link between these factors.

Keywords: gut microbiome, athletic diet, athletics, probiotics, athletic performance

Περιεχόμενα

Δήλωση περί λογοκλοπής.....	iii
Ευχαριστίες.....	iv
Αφιερώσεις.....	v
Περίληψη.....	vi
Abstract.....	vii
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2: Η θέση, η σύσταση και ο βιολογικός ρόλος των φυσιολογικών μικροβιώματος του ανθρωπίνου σώματος	5
<i>2.1 Το φυσιολογικό μικροβίωμα του δέρματος.....</i>	<i>5</i>
<i>2.2 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας</i>	<i>6</i>
<i>2.3 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της ρινικής κοιλότητας και των πνευμόνων.....</i>	<i>8</i>
<i>2.4 Το φυσιολογικό μικροβίωμα των επιπεφυκώτων στους οφθαλμούς.....</i>	<i>9</i>
<i>2.5 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας.....</i>	<i>10</i>
<i>2.6 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της μήτρας και του κόλπου.....</i>	<i>12</i>
<i>2.7 Το φυσιολογικό μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα.....</i>	<i>13</i>
Κεφάλαιο 3: Η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με τις διάφορες παθήσεις	17
<i>3.1 Εντερική δυσβίωση και καρκίνοι του γαστρεντερικού</i>	<i>17</i>
<i>3.2 Εντερική δυσβίωση και καρκίνοι εκτός του γαστρεντερικού.....</i>	<i>19</i>
<i>3.3 Εντερική δυσβίωση και σακχαρώδης διαβήτης.....</i>	<i>22</i>
<i>3.4 Εντερική δυσβίωση και καρδιαγγειακά νοσήματα.....</i>	<i>23</i>
<i>3.5 Εντερική δυσβίωση και διαφόρων τύπων αλλεργίες.....</i>	<i>25</i>
Κεφάλαιο 4: Η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με την σύσταση και την ποιότητα της ανθρώπινης διατροφής	31
Κεφάλαιο 5: Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις αθλητικές επιδόσεις	39
Κεφάλαιο 6: Αθλητική διατροφή και προβιοτικά.....	50
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	59
Βιβλιογραφία.....	61
Πηγές Εικόνων.....	71

Κατάλογος Σχημάτων/Εικόνων

Εικόνα 1. Τίτλος Σχήματος.....	7
Εικόνα 2. Τίτλος Σχήματος.....	9
Εικόνα 3. Τίτλος Σχήματος.....	10
Εικόνα 4. Τίτλος Σχήματος.....	12
Εικόνα 5. Τίτλος Σχήματος.....	13
Εικόνα 6. Τίτλος Σχήματος.....	15
Εικόνα 7. Τίτλος Σχήματος.....	16
Εικόνα 8. Τίτλος Σχήματος.....	18
Εικόνα 9. Τίτλος Σχήματος.....	20
Εικόνα 10. Τίτλος Σχήματος.....	21
Εικόνα 11. Τίτλος Σχήματος.....	24
Εικόνα 12. Τίτλος Σχήματος.....	26
Εικόνα 13. Τίτλος Σχήματος.....	27
Εικόνα 14. Τίτλος Σχήματος.....	28
Εικόνα 15. Τίτλος Σχήματος.....	29
Εικόνα 16. Τίτλος Σχήματος.....	32
Εικόνα 17. Τίτλος Σχήματος.....	33
Εικόνα 18. Τίτλος Σχήματος.....	34
Εικόνα 19. Τίτλος Σχήματος.....	34
Εικόνα 20. Τίτλος Σχήματος.....	36
Εικόνα 21. Τίτλος Σχήματος.....	37
Εικόνα 22. Τίτλος Σχήματος.....	41
Εικόνα 23. Τίτλος Σχήματος.....	42
Εικόνα 24. Τίτλος Σχήματος.....	44
Εικόνα 25. Τίτλος Σχήματος.....	45
Εικόνα 26. Τίτλος Σχήματος.....	46
Εικόνα 27. Τίτλος Σχήματος.....	48
Εικόνα 28. Τίτλος Σχήματος.....	48
Εικόνα 29. Τίτλος Σχήματος.....	50
Εικόνα 30. Τίτλος Σχήματος.....	54

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες, πληθώρα μελετών σε ελληνικό και σε διεθνές επίπεδο έχουν ασχοληθεί με το ανθρώπινο μικροβίωμα (human microbiome), και με το πώς η ποιότητα της σύστασής του στους διάφορους («φιλικούς» προς τον ξενιστή) μικροοργανισμούς επηρεάζει την υγεία και τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό εδώ και δεκάδες χρόνια από μικροβιολογικές και παθολογοανατομικές αναλύσεις εκτομηθέντων τμημάτων του ανθρώπινου σώματος (από ασθενείς ή και νεκρούς δότες) ότι το εσωτερικό ορισμένων ανατομικών κοιλοτήτων (π.χ. στοματική και ρινική κοιλότητα, έντερο, ουροδόχος κύστη, κόλπος, κ.α.) επενδύεται από βλεννογόνους με ειδικό μοριακό και βιοχημικό προφίλ -στις χαρακτηριστικές ιδιότητες των οποίων συμπεριλαμβάνεται η φιλοξενία των («φιλικών» προς τον ξενιστή) μικροοργανισμών. Οι «φιλικοί» αυτοί προς τον ξενιστή μικροοργανισμοί -μαζί με το γενετικό τους υλικό- αποτελούν για καθένα από τα μέρη που τα φιλοξενεί τη μικροβιακή τους μικροχλωρίδα ή μικροχλωρίδα ή μικροβίωμα (Gilbert et al., 2018; Ogunrinola et al., 2020), και η μελέτη τους ανάγεται ιστορικά στις αρχές της δεκαετίας του 1680, τότε που ο Ολλανδός έμπορος, βιολόγος, εφευρέτης και φυσικός Antonie van Leewenhoek διατύπωσε για πρώτη φορά την υπόθεση ότι τα διαφορετικά μέρη του ανθρώπινου σώματος φιλοξενούν και ανάλογα διαφορετικές ομάδες μικροβίων (Smit & Heniger, 1975). Από τότε και μέχρι σήμερα, εκατοντάδες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί, τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, με σκοπό τη διερεύνηση του βιολογικού ρόλου των μικροοργανισμών αυτών στη διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου σώματος, αλλά και στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων που μπορεί να σχετίζονται με το σημείο όπου τα μικρόβια της (εκάστοτε) μικροχλωρίδας διαβιούν ή μπορεί και όχι (μπορεί δηλαδή η πάθηση να εμφανιστεί στο σημείο της δυσβίωσης, π.χ. στην περίπτωση του καρκίνου του εντέρου, αλλά μπορεί και όχι, όπως συμβαίνει στην κατάθλιψη) (Thursby & Juge, 2017; Quigley, 2013).

Στο πλαίσιο αυτό, έκδηλο έχει υπάρξει τα τελευταία χρόνια και το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών σχετικά με τον ρόλο του μικροβιώματος (και πιο συγκεκριμένα, του μικροβιώματος του εντέρου) στην επίδοση και στην γενικότερη υγεία των αθλητών. Ο λόγος που το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει εστιαστεί τελευταία στους ανθρώπους αυτούς, είναι διότι οι αθλητές αποτελούν εξ' ορισμού μια ιδιαίτερη κατηγορία προς μελέτη, όχι μόνο επειδή οι μεγάλες καθημερινές τους απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά ορίζουν την υιοθέτηση ενός υγιεινοδιαιτητικού τρόπου ζωής (επομένως δεν εκπροσωπούν τον μέσο όρο των ανθρώπων που ακολουθούν τον ανθυγιεινό δυτικού τύπου τρόπο ζωής), αλλά κι

επειδή ο οποιοσδήποτε τραυματισμός ή νόσος τους είναι πολύ σημαντικό να αποκαθίσταται το συντομότερο δυνατόν. Προς την κατεύθυνση αυτή, είναι παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών που φαίνεται να δείχνουν ότι μια καλή σύσταση και ποιότητα της εντερικής χλωρίδας στους αθλητές αυτούς μπορεί να συνδράμει αποφασιστικά όχι μόνο στην αύξηση της αθλητικής τους επίδοσης, αλλά και στην ταχύτερη ανάρρωσή τους σε περιπτώσεις που συμβεί μια τενοντίτιδα, ένας μυϊκός κάματος, ένα κάταγμα, μια κράμπα ή κάποιο από τα καθιερωμένα στον αγωνιστικό χώρο σύνδρομα υπερχρήσης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας σε ό,τι αφορά την θέση και τον ρόλο των ανθρώπινων μικροβιωμάτων στην υγεία και τη νόσο του ανθρώπινου σώματος, αλλά και στο πώς η σύσταση της εντερικής - ειδικά- μικροχλωρίδας φαίνεται να προσφέρει σημαντικά αγωνιστικά οφέλη για τους αθλητές κάθε ηλικίας.

Κεφάλαιο 2: Η θέση, η σύσταση και ο βιολογικός ρόλος των φυσιολογικών μικροβιώματος του ανθρώπινου σώματος

2.1 Το φυσιολογικό μικροβίωμα του δέρματος

Το δέρμα αποτελεί αναμφίβολα τον μεγαλύτερα και (από βιολογικής απόψεως) σημαντικότερο φυσικό αλλά και βιοχημικό φραγμό του ανθρώπινου σώματος από το εξωτερικό περιβάλλον, σκοπός του οποίου είναι η προστασία των εσωτερικών οργάνων από τις υπερβολικά υψηλές και χαμηλές θερμοκρασίες, από μηχανικούς τραυματισμούς, από την ηλιακή και άλλες ακτινοβολίες και από τις επιθέσεις διαφόρων εντόμων και παθογόνων μικροοργανισμών (Elias, 2008; Del Rosso et al., 2016). Για να μπορεί λοιπόν να αποκρούει αποτελεσματικά τα διάφορα έντομα και παθογόνα μικρόβια (μύκητες, βακτήρια, ιούς κ.α.), είναι εφοδιασμένο με φυσικό τρόπο με ένα σύνολο από «φιλικούς» προς τον ξενιστή (δηλαδή προς τον άνθρωπο που φέρει το δέρμα) μικροοργανισμούς, οι οποίοι αποτελούν το φυσιολογικό μικροβίωμα του δέρματος (Sfriso et al, 2020). Να σημειωθεί επίσης εδώ ότι, επειδή το δέρμα είναι ένα συνεχώς ανανεούμενο όργανο του ανθρώπινου σώματος, ένας ακόμα ρόλος του μικροβιώματος είναι η συνεισφορά σ' αυτήν την κυτταρική ανανέωση, η οποία λαμβάνει χώρα περίπου ανά 4 εβδομάδες, ξεκινώντας από την εξωτερική την κεράτινη στιβάδα (stratum corneum) και προχωρώντας προς το εσωτερικό του δέρματος (Grice & Segre, 2011), καθώς επίσης και η συνεισφορά στην επούλωση τραυμάτων και πληγών (York, 2021). Ωστόσο, ο σημαντικότερος ρόλος των μικροβίων είναι η παραγωγή ειδικών οξεόφιλων μεταβολιτών οι οποίοι, μαζί με το γαλακτικό οξύ (που εκκρίνει το ίδιο το δέρμα μέσω του ιδρώτα) και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (που προέρχονται από την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων κατά τη διάρκεια της κερατινοποίησης) δημιουργούν έναν όξινο χημικό μανδύα πάνω στο δέρμα, ο οποίος είναι προσφιλής στα βακτήρια της δερματικής μικροχλωρίδας αλλά όχι στα περιβαλλοντικά παθογόνα (Grice & Segre, 2011). Έτσι, το δέρμα φυσιολογικά αποικίζεται από μία ευρεία γκάμα «φιλικών» μικροοργανισμών, στους οποίους συγκαταλέγονται ενδεικτικά τα: *Propionibacterium acnes* (και γενικά, αρκετά μικρόβια του γένους *Propionibacterium* spp.), τα μικρόβια του γένους *Malassezia* spp, ο *Staphylococcus epidermidis* καθώς και άλλα είδη Σταφυλόκοκκου που είναι αρνητικοί στην κοαγκουλάση, ο *Demodex folliculorum*, ο *Demodex brevis*, καθώς και διάφοροι εκπρόσωποι των φύλων *Corynebacteria*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* και *Bacteroidetes* (Grice & Segre, 2011; Sfriso et al., 2020). Η σύσταση αυτή της φυσιολογικής μικροχλωρίδας δεν είναι η ίδια για κάθε μέρος του δέρματος στο σώμα (π.χ. άλλοι εντοπίζονται στο κεφάλι και στο πρόσωπο, άλλοι στις μασχάλες, άλλοι στα πόδια

κ.α.), και έχει αποδειχθεί ότι οι μεταβολές της διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην υγεία του ανθρώπινου δέρματος, αλλά και στη διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης, της φλεγμονής και της ανάπτυξης των διαφόρων δερματικών νεοπλασιών (Sfriso et al., 2020; Sherwani et al., 2018; Yu et al., 2015).

2.2 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας

Ένα ακόμα σημαντικό (από άποψη τοπολογίας στο σώμα) μικροβίωμα, είναι το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας, δηλαδή το σύνολο των «φιλικών» προς τον ξενιστή μικροοργανισμών που διαβιούν στον βλεννογόνο του στόματος, στα ούλα, στη γλώσσα, στα δόντια, στη μαλακή υπερώα, στη σκληρή υπερώα και στις αμυγδαλές (Deo & Deshmukh, 2019; Sharma et al., 2018). Να σημειωθεί εδώ ότι η στοματική κοιλότητα (λόγω της θέσης της στο ανθρώπινο σώμα, αλλά και της συχνής αλληλεπίδρασης που έχει σε τακτική βάση με τις διάφορες τροφές που ο άνθρωπος καταναλώνει μέσα στη μέρα), αποτελεί πύλη εισόδου εκατοντάδων μικροοργανισμών, αλλά και χημικών παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν θετικά είτε και αρνητικά τη ποιότητα του στοματικού μικροβιώματος. Παράλληλα, η σύσταση του στοματικού μικροβιώματος επηρεάζεται σημαντικά και από άλλους παράγοντες, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται: η ισορροπημένη ή όχι διατροφή, οι συνήθειες της στοματικής υγιεινής, το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοολούχων ποτών αλλά και η νοσηρότητα από διάφορες στοματικές ή και γενικευμένες λοιμώξεις (ιδιαίτερα λοιμώξεις αυτοάνοσης αιτιολογίας και καρκίνοι, που ενοχοποιούνται για περιπτώσεις στοματίτιδας). Στη διατήρηση αυτή της σύστασης του στοματικού μικροβιώματος συμμετέχει και το pH της σιέλου (του σάλιου) που διατηρείται σταθερά στα επίπεδα 6,5-7 (Deo & Deshmukh, 2019) εξασφαλίζοντας έτσι τις βέλτιστες συνθήκες για την ενεργό δράση συγκεκριμένων ενζύμων των μικροοργανισμών αυτών, τα οποία (ένζυμα) συμβάλλουν σημαντικά στην επιβίωση των μικροοργανισμών αυτών. Από άποψη ποιότητας, οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες συνηγορούν υπέρ τού ότι η στοματική μικροχλωρίδα περιλαμβάνει -ενδεικτικά- 700 μικροβιακά είδη από τα γένη: Streptococcus, Lactobacillus, Actinomyces, Neisseria και Veillonella, καθώς και τα φύλα: Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Spirochaetes, SR1, Synergistetes, Saccharibacteria και Gracilibacteria, Euryarchaeota, Firmicutes Tenericutes, και TM7 και από τους μύκητες: Candida, Cladosporium, Aureobasidium, Saccharomycetales, Aspergillus, Fusarium και Cryptococcus. (Deo & Deshmukh, 2019; Dewhirst et al., 2010). Ωστόσο, θα πρέπει στο σημείο αυτό να γίνει μια διευκρίνιση που θα βοηθήσει στο να διερευνηθεί και αργότερα (στην παρούσα εργασία) ο

γενικότερος ρόλος του μικροβιώματος στην υγεία και στη νόσο: η σύσταση της στοματικής μικροχλωρίδας δεν είναι σταθερή κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου, και πολύ περισσότερο, δεν είναι σταθερή όταν η στοματική κοιλότητα νοσεί (Willis & Gabaldón, 2020) Κατατοπιστικός, ως προς το γεγονός αυτό, είναι ο πίνακας της Εικόνας 1 (ακριβώς παρακάτω) που δείχνει πώς οι διάφορες παθήσεις του στόματος (περιοδοντίτιδα, τερηδονισμός των οδόντων, καρκίνος του στόματος) αλλά και του οισοφάγου (που γειτονεύει ανατομικά με τη στοματική κοιλότητα) συνοδεύονται από διαφορετική ποιοτική και αριθμητική σύσταση των μικροοργανισμών στο στοματικό μικρόβιομα. Όμοια παραδείγματα θα αναλυθούν και παρακάτω, στην παρούσα εργασία, όταν θα γίνεται εκτενέστερη αναφορά και στα υπόλοιπα μικροβιώματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Table 1

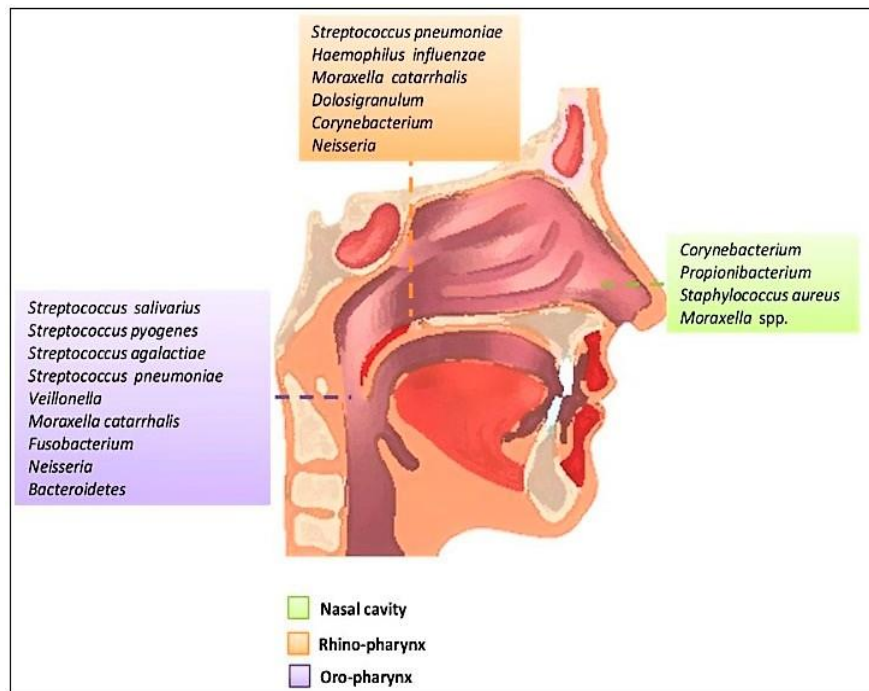
Examples of metagenomic studies of associations between the oral microbiome and oral diseases. The first column indicates a disease, the second indicates organisms that have been found at higher abundances in individuals presenting with the disease, the third indicates organisms at lower abundances, and the fourth contains the references to the literature, which displays these findings. (*) indicates taxa associated with oral cancer from a study in which samples were from tumor and non-tumor sites in the same patients and disease treatment is not specified.

Disease	Associated Organisms	Inhibited Organisms	Reference
Periodontitis	Phyla: Spirochaetes, Synergistetes and Bacteroidetes Classes: Clostridia, Negativicutes and Erysipelotrichia Genera: <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> Species: <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Filifactor alocis</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> Archaea: <i>Methanobrevibacter oralis</i> , <i>Methanobacterium curvum/congolense</i> , and <i>Methanosarcina mazei</i>	Phyla: Proteobacteria Classes: Bacilli Genera: <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Granulicatella</i>	[14,15,16,17,18,19,20,21]
Dental caries	Genera: <i>Neisseria</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Proptiomibacterium</i> Species: <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. Fungi: <i>Candida albicans</i>	Species: non-mutans <i>Streptococci</i> , <i>Corynebacterium matruchotii</i> , <i>Capnocytophaga gingivalis</i> , <i>Eubacterium IR009</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Lachnospiraceae</i> sp. C1	[22,23]
Oral cancer	Species: <i>Capnocytophaga gingivalis</i> , <i>Prevotella melaninogenica</i> and <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> *, <i>Streptococcus salivarius</i> *, <i>Streptococcus gordonii</i> *, <i>Gemella haemolysans</i> *, <i>Gemella morbillorum</i> *, <i>Johnsonella ignava</i> * and <i>Streptococcus parasanguinis</i> I*	Species: <i>Granulicatella adiacens</i> *	[24,25,26]
Esophageal cancer	Species: <i>Tannerella forsythia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Genera: <i>Neisseria</i> Species: <i>Streptococcus pneumoniae</i>	[27]

Εικόνα 1. Κάθε στοματική πάθηση συνοδεύεται κι από το δικό της χαρακτηριστικό «γκρουπ» μικροβίων της στοματικής μικροχλωρίδας. Disease: νόσος, Associated organisms: μικροοργανισμοί της στοματικής μικροχλωρίδας που ανευρίσκονται αυξημένοι στο στόμα των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη κατηγορία νόσου, Inhibited organisms: μικροοργανισμοί της στοματικής μικροχλωρίδας που ανευρίσκονται σπάνια ή και καθόλου στο στόμα των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη κατηγορία νόσου (Πηγή: Willis & Gabaldón, 2020).

2.3 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της ρινικής κοιλότητας και των πνευμόνων

Εκτός όμως από τον βλεννογόνο του στόματος, ειδικό με ειδικό «φιλικό» μικροβίωμα είναι εφοδιασμένοι και οι βλεννογόνοι της ρινικής κοιλότητας, αλλά και ολόκληρου του αναπνευστικού συστήματος στον άνθρωπο. Ο ρόλος του μικροβιώματος αυτού είναι εξίσου σημαντικός, διότι ένα μεγάλο ποσοστό των παθογόνων μικροοργανισμών που εισέρχονται στο ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιούν ως πύλη εισόδου όχι μόνο τη στοματική κοιλότητα (μέσω των τροφών, που είδαμε παραπάνω), αλλά και τη ρινική κοιλότητα μέσω του εισπνεόμενου αέρα. Αξίζει επίσης να θυμάται κανείς ότι ο εισπνεόμενος αέρας που μπαίνει στο σώμα μέσω των ρινικών κοιλοτήτων δεν είναι ελεύθερος παθογόνων μικροβίων και ρύπων, αλλά τουναντίον είναι πολλές φορές ιδιαίτερα χαμηλής ποιότητας και γεμάτος τοξικές ή/και καρκινογόνες χημικές ουσίες, εύφλεκτες σκόνες, τοξίνες και μεταλλαξιγόνα νανοσωματίδια (π.χ. αμιάντος, νικέλιο, μόλυβδος κτλ). Για τον σκοπό αυτόν, αλλά και για πιο εξειδικευμένους ανοσολογικούς σκοπούς, η παρουσία των «φιλικών» προς τον ξενιστή μικροοργανισμών των αναπνευστικών κοιλοτήτων είναι απαραίτητη, έτσι ώστε να γίνεται η κατεργασία και η αποικοδόμηση πολλών από τις επιβλαβείς αυτές χημικές ουσίες, και ο αέρας που τελικά φτάνει στα πνευμονικά τριχοειδή, κι από 'κει στις πνευμονικές κυψελίδες (οι οποίες αποτελούν τον κατεξοχήν τόπο ανταλλαγής των αερίων στο σώμα) να είναι κατά το δυνατόν πιο φιλτραρισμένος και αβλαβής. Μάλιστα, μελέτες ετών πάνω στο ανθρώπινο μικροβίωμα αποκάλυψαν ότι οι ρινικές κοιλότητες καταλαμβάνονται (ενδεικτικά) με τα είδη των γενών: *Propionibacteria*, *Corynebacteria*, *Staphylococcus*, *Moraxella*, *Gammaproteobacteria* καθώς και με τα είδη *P. acnes*, *C. accolens*, *C. kroppenstedtii*, *S. aureus*, και *S. epidermididis*, ενώ οι αεραγωγοί και οι πνεύμονες από τα γένη των: *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus* *Fusobacterium*, *Dolosigranulum* και *Haemophilus*. (Bassis et al., 2015; Huffnagle et al., 2017; Santacrose et al., 2020) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Ο ενδεικτικός αποικισμός της ρινικής κοιλότητας (nasal cavity), του ρινοφάρυγγα (rhino-pharynx) και του στοματοφάρυγγα (oro-pharynx) από συγκεκριμένα στελέχη μικροβίων ως φυσιολογική μικροχλωρίδα. Ανάλογος είναι και ο φυσιολογικός αποικισμός των πνευμόνων με παρόμοια «φιλικά» προς τον ξενιστή στελέχη μικροβίων (Πηγή: Santacroce et al., 2020).

2.4 Το φυσιολογικό μικροβίωμα των επιπεφυκώτων στους οφθαλμούς

Ένα άλλο σημείο του ανθρώπινου σώματος που σχετικά δύσκολα θα συνέδεε κανείς με την παρουσία μικροβιώματος, είναι οι επιπεφυκότες των οφθαλμών. Πρόκειται για λεπτά στρώματα βλενογόννου που καλύπτουν εσωτερικά τα βλέφαρα των οφθαλμών και είναι υπεύθυνα για τη λίπανση του σκληρού χιτώνα, καθώς και για την διασφάλιση καλής ποιότητας στην όραση. Δεν είναι, ωστόσο, καθόλου παράλογη η παρουσία μικροβιώματος στην περιοχή των οφθαλμών, αλλά απολύτως συνετή και χρήσιμη -διότι στη διάρκεια της μέρας, που ο άνθρωπος ανοιγοκλείνει ασυναίσθητα χιλιάδες φορές τα βλέφαρά του, οι σκληροί χιτώνες των οφθαλμών έρχονται σε συνεχή επαφή με τον ατμοσφαιρικό αέρα, τους επιβλαβείς ρύπους και τα παθογόνα του μικρόβια. Προς την κατεύθυνση αυτή, έχει βρεθεί σήμερα από πληθώρα έγκυρων μελετών ότι στους επιπεφυκότες των οφθαλμών ενός υγιούς ανθρώπου διαβιούν (ενδεικτικά) τα στελέχη «φιλικών» μικροοργανισμών που ανήκουν στα παρακάτω γένη: *Pseudomonas*, *Propionibacterium*, *Bradyrhizobium*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Brevundimonas*, *Staphylococci*, *Aquabacterium*, *Sphingomonas*, *Streptococcus*, *Streptophyta*, και *Methylobacterium* (Dong et al., 2011; Lu & Liu, 2016). Η

σχετική συχνότητα κατανομής καθενός από αυτά τα μικροβιακά γένη και είδη απεικονίζεται παρακάτω, στον Πίνακα της Εικόνας 3.

Table 1

Composition of the ocular surface microbiota by phylum and genus, determined according to relative abundance of classified 16S rRNA gene reads [14].

	Percentage of all sequences ^a (%)
Phylum <i>Proteobacteria</i>	64%
<i>Acetivobacteria</i>	19.6%
<i>Firmicutes</i>	3.9%
Unclassified ^b	12.5%
Genus <i>Pseudomonas</i>	18%
<i>Bradyrhizobium</i>	12%
<i>Propionibacterium</i>	11%
<i>Acinetobacter</i>	9%
<i>Corynebacterium</i>	8%
<i>Brevundimonas</i>	4%
<i>Staphylococcus</i>	2%
<i>Aquabacterium</i>	2%
<i>Sphingomonas</i>	0.5%
<i>Streptococcus</i>	0.5%
Other	2%
Unclassified ^b	31%

Εικόνα 3. Πίνακας ενδεικτικής κατανομής των διαφόρων φύλων (phylum) και γενών (genus) των βακτηρίων της μικροχλωρίδας των επιπεφυκώτων των οφθαλμών, σε έναν μέσο υγιή ενήλικα (Πηγή: Lu & Liu, 2016).

2.5 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας

Για πολλά χρόνια, και μέχρι πρόσφατα, είχε επικρατήσει η άποψη μεταξύ των ερευνητών, ότι το ανθρώπινο ουροποιητικό σύστημα, τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες, είναι στείρο μικροβίων, δηλαδή ότι αποτελεί μία άσηπτη και απροσπέλαστη από κάθε είδους μικροοργανισμό κοιλότητα (ουροδόχος κύστη) με τα αγωγά της (ουρητήρες, ουρήθρα) (Mueller et al., 2017; Tang, 2017). Τους νεφρούς εδώ τους αφήνουμε εκτός, διότι ενώ ανατομικά ανήκουν αδιαμφισβήτητα στο ουροποιητικό σύστημα, η λειτουργία και οι ρόλοι τους είναι τόσο εξειδικευμένοι και «λεπτών» βιοχημικά ισορροπιών, που η παρουσία μικροβιώματος μάλλον ζημία θα είχε να προσφέρει στον οργανισμό παρά όφελος (και για τον λόγο αυτόν, οι νεφροί είναι το μοναδικό κομμάτι του ουροποιητικού συστήματος που είναι -πραγματικά- στείρο μικροβίων). Στους ουρητήρες, στην ουροδόχο κύστη και στην

ουρήθρα, η παρουσία της φυσιολογικής μικροχλωρίδας επιτελεί ρόλο μικροβιο-αποθητικό και μικροβιοκτόνο, με την έννοια ότι δημιουργούν συνθήκες pH που αποτρέπουν την εγκατάσταση πιθανών παθογόνων που θα μπορούσαν να δημιουργήσουν ουρολοιμώξεις, κυστίτιδες, σπειραματονεφρίτιδες και πολλές άλλες δύσκολες ή/και επίμονες στη θεραπευτική διαχείριση καταστάσεις. Έτσι, οι πιο πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιήσαν ως εργαλεία τους προηγμένα μέσα γενωμικής και μεταγενωμικής κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα αποικίζονται (ενδεικτικά) από τα «φιλικά» στελέχη των: *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella*, *Corynebacterium*, και *Streptococcus* (Lewis et al., 2013; Nelson et al., 2012; Tang et al., 2017). Να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι (λόγω διαφορετικής ανατομίας, διαφορετικού τύπου επαφής της ουρήθρας με το εξωτερικό περιβάλλον, αλλά και διαφορετικής χημικής σύστασης των παραγόμενων ούρων) έχουν βρεθεί ορισμένες διαφορές σε ό,τι αφορά την κατανομή των διαφόρων μικροβιακών στελεχών στα δύο φύλα (άνδρες, γυναίκες): έτσι, το ουροποιητικό σύστημα των ανδρών (οι οποίοι παράγουν ούρα πλουσιότερα σε κρεατινίνη) φαίνεται πως αποικίζεται περισσότερο από τα *Enterococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Aerococcus*, *Corynebacteria* *Streptococcus*, *Gardnerella*, *Lactobacillus* και *Veillonella*, ενώ το ουροποιητικό σύστημα των γυναικών (οι οποίες παράγουν ούρα πλουσιότερα σε κιτρικό και φτωχά σε ασβέστιο και οξαλικά) είναι περισσότερο αποικισμένο από τα γένη των *Actinobacteria* (π.χ. *Actinomyces*, *Arthobacter* κ.α.) και *Bacteroidetes* (π.χ. *Bacteroides* κ.α.) (Nelson et al., 2012; Pohl et al., 2020; Tang et al., 2017) (Εικόνα 4).

Table 3.

Organisms identified by standard cultivation by sex and method of urine collection

Organisms cultured	Organism count (CFU/mL)	Female		Male	
		Void	Cath	Void	Cath
Diphtheroid; <i>Streptococcus alpha-hemolytic</i>	1,000–10,000; 1,000–10,000	GU68	-	-	-
<i>Lactobacillus</i> species; <i>Staphylococcus</i>	10,000–50,000; 1,000–10,000	-	GU68	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,000–10,000	-	-	GU84	-
<i>Lactobacillus</i> species	10,000–50,000	GU77	-	-	-
<i>Streptococcus</i>	1,000–10,000	-	GU70	-	-
<i>Streptococcus beta-hemolytic</i> , group	1,000–10,000	GU70	-	-	-
No growth	No growth	3	4	13	14
Total No. of samples		6	6	14	14

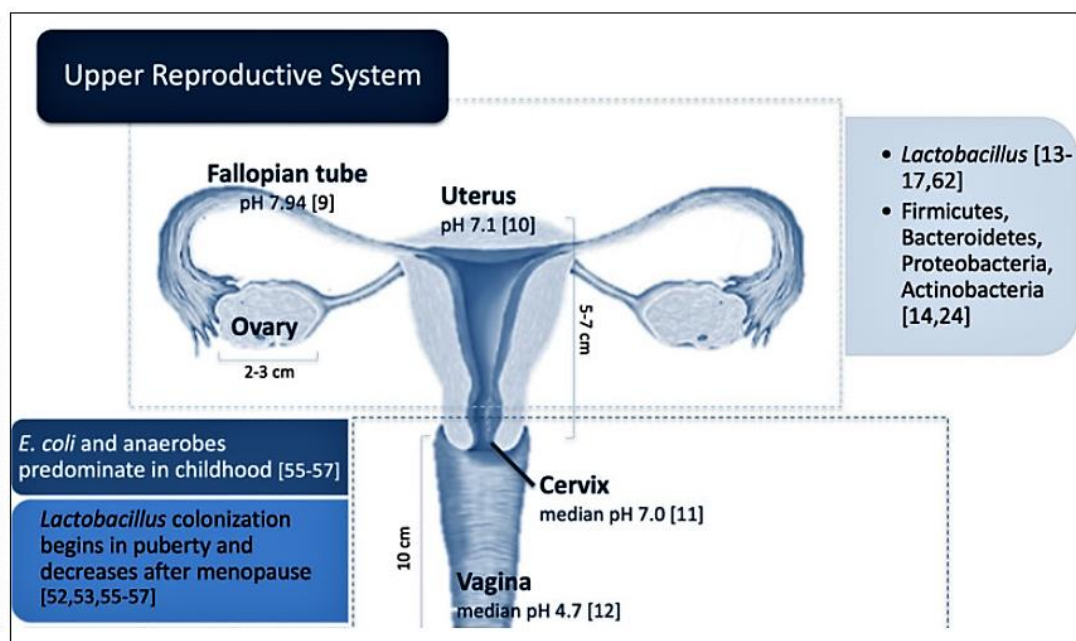
CFU, colony-forming unit; Void, voiding-associated urine microbiome; Cath, catheterization-associated urine microbiome.

Εικόνα 4. Η σύσταση του φυσιολογικού μικροβιώματος που αποικίζει το ουροποιητικό σύστημα (πλην των νεφρών) είναι διαφορετική στους άνδρες, σε σύγκριση με τις γυναίκες. Εδώ, η διαφορετική κατανομή των στελεχών των Diphtheroid, Streptococcus a -hemolytic, Lactobacillus, Staphylococcus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus και Streptococcus b -hemolytic, όταν τα ούρα ελήφθησαν από φυσιολογική ούρηση (Void) και όταν τα ούρα ελήφθησαν από ουροκαθετήρα (Cath) (Πηγή: Pohl et al., 2020).

2.6 Το φυσιολογικό μικροβίωμα της μήτρας και του κόλπου

Στις γυναίκες (και ιδιαίτερα σε όσες βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία), ο ρόλος του φυσιολογικού μικροβιώματος που αποικίζει την μήτρα, τον τράχηλο και τον κόλπο τους είναι κεφαλαιώδης στη σύλληψη, επομένως και στη γονιμότητα. Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις γυναικών στις οποίες οι επαναλαμβανόμενες αποτυχημένες προσπάθειες σύλληψης στηρίζονται στη δυσβίωση της περιοχής του κόλπου ή/και του τραχήλου, η οποία -αντί να δημιουργεί χημικό περιβάλλον κατάλληλο (δηλαδή, φιλόξενο) για την προσέλκυση και παραμονή των σπερματοζωαρίων, τα αποτρέπει από το να πλησιάσουν το ωάριο, και τελικά από το να γονιμοποιηθούν (Lewis et al., 2017; Tomaiuolo et al., 2020). Απ' την άλλη πάλι πλευρά, σημαντικές πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι ένα μεγάλο μέρος των περιπτώσεων φλεγμονών της πυέλου, αυτόματων αποβολών αλλά και προωρότητας

(πρόωρου τοκετού) οφείλονται επίσης στη δυσβίωση της περιοχής του κόλπου ή/και της μήτρας (Lewis et al., 2017; Ness et al., 2004; Nelson et al., 2015; DiGiulio et al., 2015) - γεγονός που ανάγει το θέμα του μικροβιώματος της μήτρας, του τραχήλου και του κόλπου, σε ζήτημα όχι μόνο γονιμότητας και ευτεκνίας, αλλά και γενικότερης υγείας της γυναίκας. Ενδεικτικά, ορισμένα στελέχη μικροοργανισμών που έχουν βρεθεί να αποικίζουν τον κόλπο της γυναίκας είναι: κατά ένα ποσοστό 73% τα στελέχη του *Lactobacillus* (και ιδιαίτερα του *Lactobacillus crispatus*, του *Lactobacillus gasseri*, του *Lactobacillus iners* και του *Lactobacillus jensenii*), και το υπόλοιπο 27% από τα στελέχη των υποχρεωτικώς αναερόβιων βακτηρίων *Atopobium*, *Gardnerella*, και *Prevotella* spp. (Lewis, 2017; Ravel, 2011). Απ' την άλλη βέβαια πλευρά (όπως συμβαίνει και με όλα τα μικροβιώματα που διαβιούν στα διάφορα συστήματα οργάνων του ανθρώπινου σώματος) κάθε επιμέρους τμήμα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αποικίζεται και με διαφορετικά στελέχη «φιλικών» μικροβίων (Εικόνα 5).

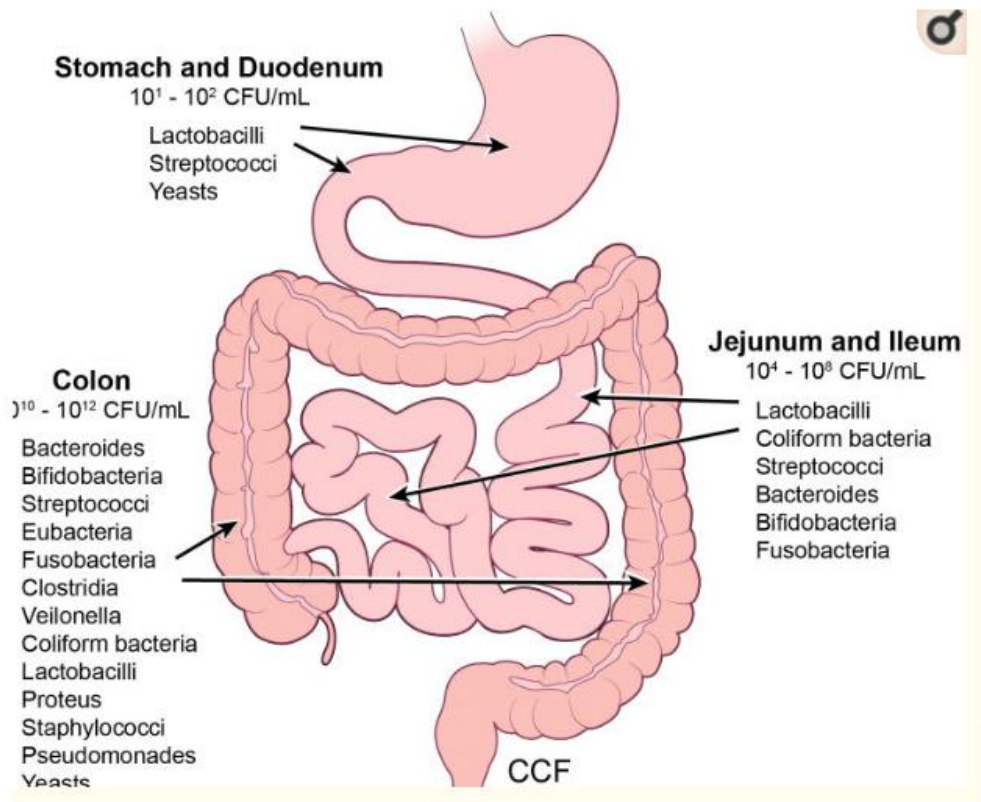


Εικόνα 5. Τα επιμέρους τμήματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αποικίζονται από διαφορετικούς συνδυασμούς στελεχών της φυσιολογικής μικροχλωρίδας. Σημαντικό ρόλο στην ποιότητα των «φιλικών» αυτών στελεχών διαδραματίζει και το pH που κάθε περιοχή φυσιολογικά έχει. Από την άλλη πάλι πλευρά, τα ίδια τα στελέχη της γυναικείας φυσιολογικής μικροχλωρίδας δημιουργούν τις ανάλογες (χαρακτηριστικές, για κάθε περιοχή) συνθήκες pH (Πηγή: Tomaiuolo et al., 2020).

2.7 Το φυσιολογικό μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα

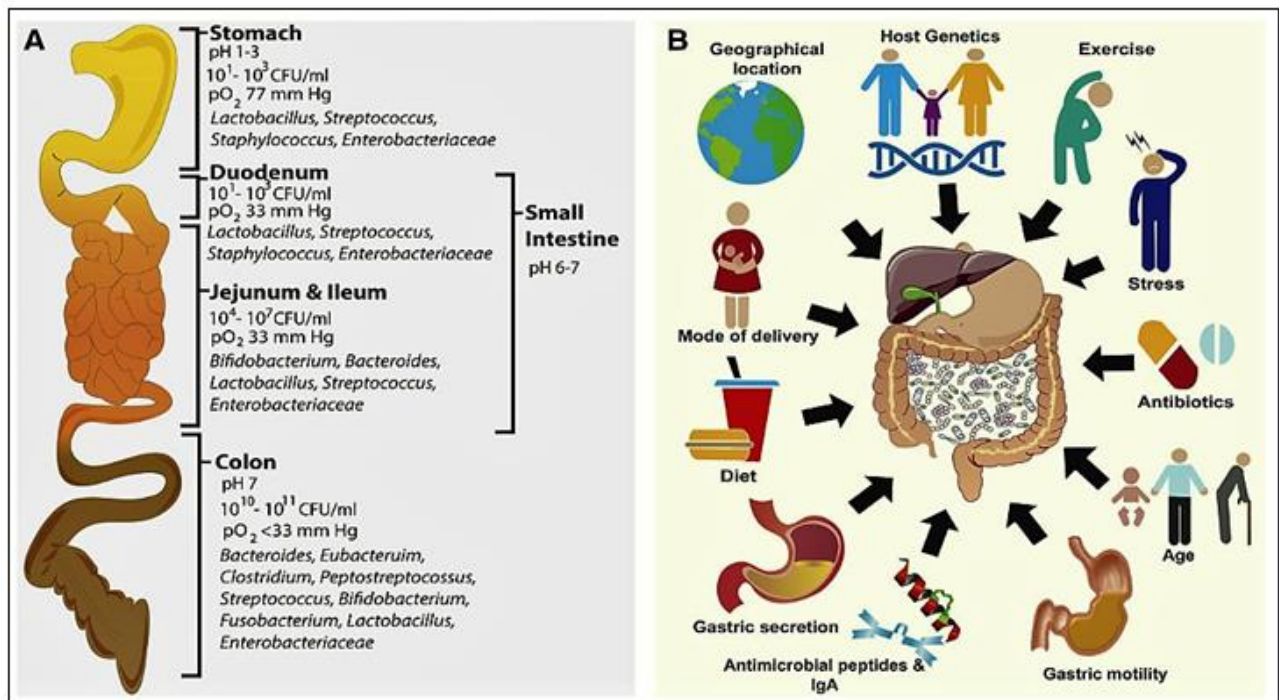
Το φυσιολογικό μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα (και ιδιαίτέρως του λεπτού και

του παχέως εντέρου) αποτελεί το μεγαλύτερο σε έκταση, αλλά και σε σπουδαιότητα μικροβίωμα του ανθρώπινου σώματος. Το γεγονός αυτό είναι απολύτως λογικό, αν αναλογιστεί κανείς ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας διατρέχει το ανθρώπινο σώμα από το κεφάλι μέχρι και τον κορμό (πλην βεβαίως των χεριών), καθώς και ότι το λεπτό και το παχύ έντερο, αν οι αναδιπλώσεις τους αποκαλύπτονταν, θα κάλυπταν μια συνολική έκταση περί των 10 ή και περισσότερων μέτρων. Έτσι, το μικροβίωμα του γαστρεντερικού συστήματος διαβιεί σε μία τεράστια εσωτερική έκταση, που ξεκινάει από τον βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και καταλήγει στον βλεννογόνο του πρωκτού. Υπό την έννοια αυτή, η μικροχλωρίδα της στοματικής κοιλότητας (που αναπτύχθηκε παραπάνω) ανήκει ανατομικά στη μικροχλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος (που αναπτύσσεται επί του παρόντος), επομένως στην παρούσα φάση θα αναπτυχθεί κυρίως η μικροχλωρίδα του στομάχου και του εντέρου. Υπολογίζεται σήμερα, βάσει μελετών ότι το γαστρεντερικό μικροβίωμα αποτελείται από 10^{14} κύτταρα «φιλικών» μικροοργανισμών, εκ των οποίων περίπου τα 400-500 γένη βρίσκονται μέσα στο λεπτό και το παχύ έντερο. Από άποψη μικροβιολογικής κατάταξης, είναι σήμερα γνωστό ότι το 99% των βακτηρίων αυτών είναι αναερόβια (Cresci & Izzo, 2019), και οι τέσσερις επικρατέστερες (στο έντερο) ομάδες βακτηρίων είναι τα Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, και Proteobacteria, την ίδια ώρα που τα περισσότερα από τα «φιλικά» αυτά βακτήρια ανήκουν στα γένη: Bacteroides, Clostridium, Faecalibacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus, και Bifidobacterium. Επιπλέον, θα ήταν παράληψη αν δεν γινόταν αναφορά και στα είδη των μυκήτων που αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο: ενδεικτικά, θα βρει κανείς πληθώρα από στελέχη των Candida, Saccharomyces, Aspergillus, Penicillium, Rhodotorula, Trametes, Pleospora και Sclerotinia. Και φυσικά, όπως ισχύει και με όλα τα είδη μικροβιώματος που αναπτύχθηκαν παραπάνω, έτσι και με το γαστρεντερικό μικροβίωμα, ισχύει ότι τόσο το πλήθος, όσο και η ποικιλία των «φιλικών» μικροοργανισμών αλλάζουν σημαντικά καθώς κινείται κανείς κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα (είναι πολύ λιγότερα σε αριθμό και σε είδη στη στοματική κοιλότητα, και αυξάνουν εκθετικά καθώς προχωράει κανείς προς το λεπτό και το παχύ έντερο) (Εικόνες 6 και 7).



Εικόνα 6. Η σύσταση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος αλλάζει σημαντικά, καθώς κινείται κανείς νοητά από το επίπεδο της στοματικής κοιλότητας προς τα κάτω. (Πηγή: Cresci & Izzo, 2019).

Να αναφερθεί, τέλος, ότι η σύσταση όλων των μικροβιωμάτων του ανθρώπινου σώματος, και πολύ περισσότερο του γαστρεντερικού συστήματος, επηρεάζεται από τον τρόπο ζωής του κάθε ανθρώπου, με την έννοια ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι ο τρόπος διατροφής, η συστηματική φυσική άσκηση, τα φάρμακα που κανείς μπορεί να λαμβάνει σε χρόνια βάση, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η διαδικασία της κυτταρικής γήρανσης, σε συνδυασμό πάντα με την γενετική «κληρονομιά» κάθε ανθρώπου καθορίζουν σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό και την σύσταση του γαστρεντερικού του μικροβιώματος (Εικόνες 6 και 7) (Cresci & Izzo, 2019; Clarke et al., 2019).

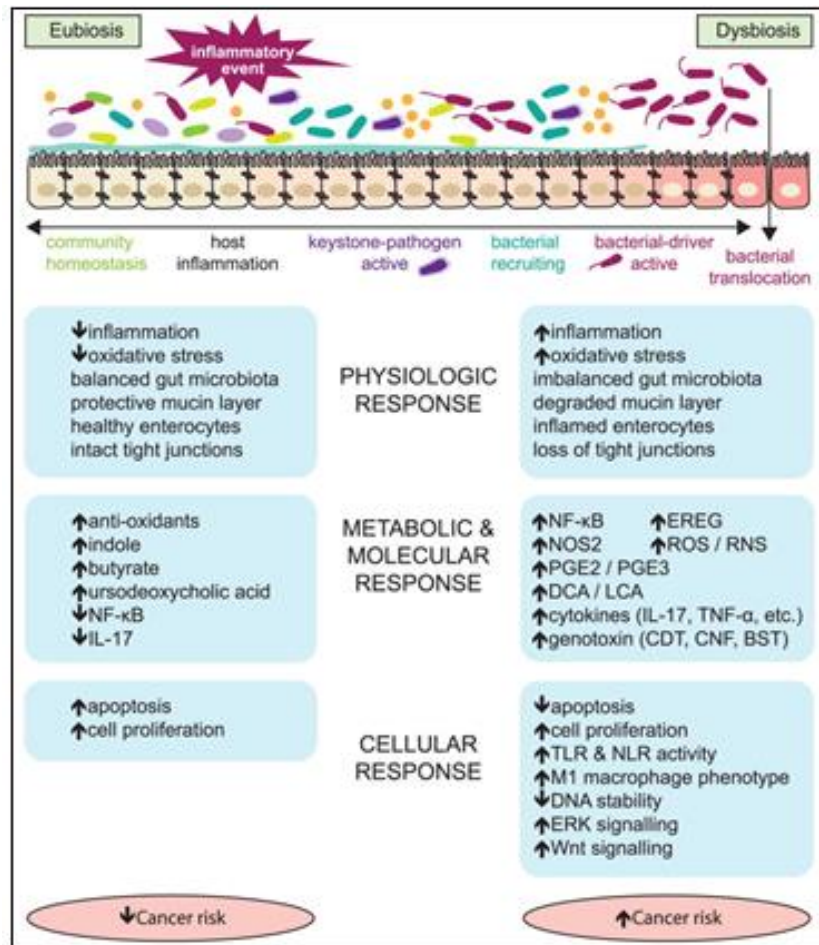


Εικόνα 7. Αριστερά, η αλλαγή της σύστασης της φυσιολογικής μικροχλωρίδας κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπου. Δεξιά, σχηματική απεικόνιση ορισμένων από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος στον άνθρωπο (Πηγή: Clarke et al., 2019).

Κεφάλαιο 3: Η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με τις διάφορες παθήσεις

3.1 Εντερική δυσβίωση και καρκίνοι του γαστρεντερικού

Πολλή βιβλιογραφία έχει γραφτεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη σύνδεση που υπάρχει μεταξύ της εντερικής δυσβίωσης και της εκδήλωσης διαφόρων μορφών καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος. Προηγουμένως όμως, είναι σημαντικό να οριστεί το τι ακριβώς σημαίνει ο όρος «εντερική δυσβίωση» (intestinal dysbiosis). Ο όρος αυτός αφορά την κατάσταση μικροβιακής ανισορροπίας της φυσιολογικής μικροχλωρίδας που διαβιεί στο έντερο (είτε και κατ' επέκταση, στο γαστρεντερικό σύστημα). Αυτή η μικροβιακή ανισορροπία ορίζεται περισσότερο ως διατάραξη της ομοιόστασης σε ό,τι αφορά τη σύσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου (είτε και του γαστρεντερικού συστήματος, γενικά) στα λεγόμενα «φιλικά» προς τον ξενιστή βακτήρια, με την αριθμητική επικράτηση των «λιγότερο φιλικών» προς τον ξενιστή στελεχών. Αυτή η διατάραξη της μικροβιακής ομοιόστασης στο εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα, λοιπόν, έχει αποδειχθεί βάσει σημαντικών μελετών ότι μπορεί να επιφέρει σημαντική επίπτωση στη λειτουργικότητα πολλών οργάνων και ιστών, μεταξύ των οποίων, φυσικά, στην πρώτη θέση έρχονται οι ιστοί και τα όργανα του γαστρεντερικού. Έτσι, πρόσφατες (2014) μελέτες συνδέουν την εντερική δυσβίωση με την αυξημένη νοσηρότητα αλλά και θνητότητα από καρκίνους του παχέος εντέρου, του στομάχου, του οισοφάγου του παγκρέατος, του λάρυγγα και της χοληδόχου κύστεως (Kosumi et al., 2018; Sheflin et al., 2014; Zou et al., 2018). Η διαδικασία φαίνεται ότι διαμεσολαβείται από συγκεκριμένα στελέχη μικροοργανισμών: παραδείγματος χάριν, έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο σχηματισμός των διαφόρων γαστρεντερικών αδενωμάτων ξεκινά αλλά και προάγεται από ειδικά παθογόνα βακτήρια που προάγουν τη φλεγμονή, όπως είναι το *Fusobacterium* spp. και το *Enterotoxigenic B. fragilis* (ETBF) (Sheflin et al., 2014) (Εικόνα 8), ενώ η γαστρίτιδα και ο καρκίνος του στομάχου προάγονται από το *H.pylori* (Francescone et al., 2015).

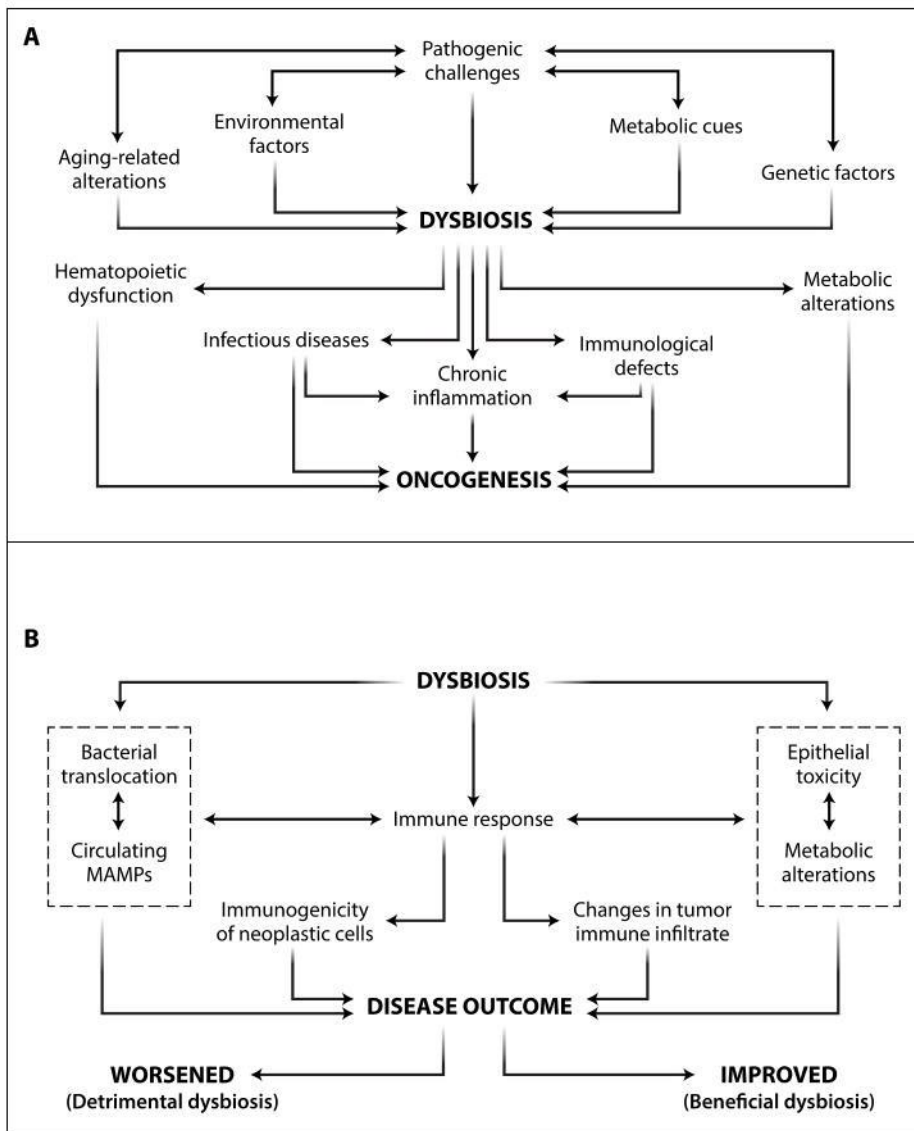


Εικόνα 8. Η δημιουργία φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος στο εσωτερικό του εντέρου λόγω της επικράτησης ορισμένων «μη φιλικών» προς τον ξενιστή μικροβίων της φυσιολογικής μικροχλωρίδας (δυσβίωση) προάγει σταδιακά την καρκινογένεση μέσα από ειδικές βιοχημικές και μοριακές διεργασίες (Πηγή: Sheflin et al., 2014).

Να σημειωθεί επίσης ότι, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η αριθμητική υπερίσχυση συγκεκριμένων στελεχών στο έντερο συνδέεται με την εμφάνιση συγκεκριμένων τύπων καρκίνων, αλλά και άλλων σοβαρών νοσημάτων: παραδείγματος χάριν, τα *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Bacteroides fragilis*, *Parvimonas micra* ATCC 33270, *Streptococcus anginosus*, *Parabacteroides distasonis*, και *Escherichia coli* συνδέονται με την εκδήλωση καρκίνου του παχέος εντέρου, το *F. Nucleatum* συνδέεται με καλοήθειες παθήσεις του στόματος (περιοδοντίτιδα, ουλίτιδα), αλλά και με την σκωληκοειδίτιδα και τις ηπατικές κύστες (Kosumi et al., 2018). Αντίθετα, βρέθηκε ότι το *Faecalibacterium prausnitzii* έχει συνδεθεί με την προστασία του οργανισμού έναντι διαφόρων φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Kosumi et al., 2018), και ότι τα είδη των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* ασκούν σημαντική προστασία έναντι του ορθοκολικού καρκίνου (Zou et al., 2018).

3.2 Εντερική δυσβίωση και καρκίνοι εκτός του γαστρεντερικού

Παράλληλα με την τεκμηρίωση για τη συσχέτιση της εντερικής δυσβίωσης με τους ποικίλους τύπους καρκίνων του γαστρεντερικού, υπάρχει αρκετή πρόσφατη βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι και πολλοί εξω-γαστρεντερικοί καρκίνοι σχετίζονται με τις συνθήκες δυσβίωσης στο έντερο. Πιο συγκεκριμένα, οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η σύνδεση αυτή γίνεται μέσω της διαμεσολάβησης του ανοσολογικού συστήματος, η λειτουργία του οποίου φαίνεται ότι επηρεάζεται σημαντικά από τις τοξίνες, τις χημειοκίνες και τις κυτταροκίνες που παράγουν στο έντερο οι «μη φιλικόι» προς τον ξενιστή μικροοργανισμοί - δημιουργώντας έτσι συνθήκες χρόνιας φλεγμονής σε μικροκυτταρικό επίπεδο (Biragyn & Ferrucci, 2018; Zitvogel et al., 2015). Η χρόνια αυτή φλεγμονή, καθώς και το χημικό περιβάλλον από το οποίο τυπικά συνοδεύεται φαίνεται ότι είτε προάγει ευθέως την ογκογένεση, είτε την προάγει έμμεσα μέσω καταστολής της ικανότητας του ανοσολογικού συστήματος να «βλέπει» τα καρκινικά κύτταρα, να τα αναγνωρίζει ως ξένα και να τούς επιτίθεται (Zitvogel et al., 2015). Η Εικόνα 9 ακριβώς παρακάτω δείχνει δύο γενικά μοντέλα που θα μπορούσαν να εξηγήσουν ικανοποιητικά τη σύνδεση που υπάρχει μεταξύ εντερικής δυσβίωσης και καρκίνου -ιδιαίτερα μάλιστα όταν ο καρκίνος αναπτύσσεται σε όργανα απομακρυσμένα από το γαστρεντερικό σύστημα.



Εικόνα 9. Σχεδιαγραμματική αναπαράσταση δύο ενδεικτικών μοντέλων (Α και Β) που εξηγούν πώς συνδέεται σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο η εκδήλωση εξω-γαστρεντερικών καρκίνων με τις συνθήκες δυσβίωσης στο έντερο (Πηγή: Zitvogel et al., 2015).

Προς την κατεύθυνση αυτήν, με τη σύμπραξη και άλλων σημαντικών (περιβαλλοντικών ή και γονιδιακών) παραγόντων όπως είναι η διατροφή και η μακροχρόνια λήψη αντιβιοτικών ή ορμονών, αρκετές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η εντερική δυσβίωση είναι δυνατόν να συνδέεται με την εκδήλωση καρκίνου του πνεύμονα (μικροκυτταρικού και μη-μικροκυτταρικού) (Zhuang et al., 2019), του μαστού (Plaza-Díaz et al., 2019), του ήπατος (Jiang et al., 2019), των ωοθηκών, του τραχήλου και του κόλπου (στις γυναίκες), των νεφρών, του παγκρέατος και του δέρματος (μελάνωμα) (Pevsner-Fischer et al., 2016) (Εικόνα 10).

Table 1

The role of the microbiota in non-gastric cancers

Cancer	Mechanism	Ref.
Protective role		
B16/F10 melanoma and LLC	Microbiota was required for the development of anti-cancer immunity	[87]
	Commensal microbiota was essential for the development and anti-cancer activity of $\gamma\delta$ -Th17 cells	
HCC	Microbiota was required for immune system development	[111]
	Commensal microbiota was needed for the development of the immune system in the liver, which enables mice to clear HBV. A chronic infection with HBV is a major risk factor for HCC	
Tumor-promoting role		
Skin cancer	Dysbiosis causes a cancer-stimulating inflammatory response in the host	[27]
	Microbiota-derived Flagellin stimulates TLR5-MyD88 signaling which promotes skin cancer development	
Breast cancer	Upon injection of a carcinogen, GF mice showed a lower cancer burden than SPF mice	[43]
Lung	Dysbiosis causes a cancer-stimulating inflammatory response in the host	[102]
	<i>E. coli</i> /LPS in the lungs promotes lung injury and inflammation, which lead to an enhanced metastasis from the primary tumor to the lung	
Ovarian and breast cancer	Dysbiosis inhibits anti-tumor immunity: Gut microbiota of TLR5 ^{-/-} mice promoted the accumulation of MDSCs at the site of breast and ovarian cancers. MDSCs in their turn suppressed anti-cancer immunity	[44]
Breast cancer	Infection with a gastric pathogen promoted cancer-stimulating inflammatory responses	[30]
	In mice, infection with the gastric bacteria <i>H. hepaticus</i> led to an influx of neutrophils in the mammary gland that then promoted cancer. Treatment with antibiotics or the depletion of neutrophils significantly halted cancer development	
Liver	Infection of mice prone to liver cancer with <i>H. hepaticus</i> led to a significant enhancement of carcinogenesis	[114]

LLC: Lewis lung carcinoma; HCC: Hepatocellular carcinoma; HBV: Hepatitis B virus; TLR: Toll-like receptor; MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells.

Εικόνα 10. Πίνακας που απεικονίζει ενδεικτικά ορισμένους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους συνδέεται η εκδήλωση του μελανώματος, του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (HCC), και των καρκίνων του μαστού, του πνεύμονα, και των ωοθηκών με τις συνθήκες εντερικής δυσβίωσης (Πηγή: Pevsner-Fischer et al., 2016).

3.3 Εντερική δυσβίωση και σακχαρώδης διαβήτης

Πολλές πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας συνδέεται άμεσα -εκτός των παθήσεων που προαναφέρθηκαν παραπάνω- και με την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη, τόσο του διαβήτη τύπου I όσο και του τύπου II. Σε ό,τι αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται ότι αφορά το μικροπεριβάλλον αυτοανοσίας του διαβήτη τύπου I, αλλά και τη σημασία του στον γενικότερο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών της τροφής. Έτσι, πρόσφατες έρευνες υπερτονίζουν τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στον μεταβολισμό των βιταμινών B1, B2, B5, B6, B12, K και φολικού οξέος, αλλά και στην ζύμωση των άπεπτων υδατανθράκων, οι οποίοι αποτελούν το 5-10% της καθημερινής ενεργειακής πρόσληψης σε έναν υγιή ενήλικα (Durazzo et al., 2019) είναι επομένως εμφανής η συνεισφορά των «φιλικών» αυτών προς τον ξενιστή μικροβίων στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, όπου εμπλέκεται και ο διαβήτης (τόσο ο τύπου I, όσο και ο τύπου II). Σε επίπεδο αυτοανοσίας, ωστόσο, οι μελέτες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα σε ζωικά κυρίως μοντέλα έχουν δείξει ότι οι συνθήκες δυσβίωσης στο έντερο επηρεάζουν αρνητικά την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και την παραγωγή βλέννας, έτσι ώστε σταδιακά να επιτρέπουν την διαπερατότητα και τη μεταφορά διαφόρων αντιγόνων από τις διάφορες τροφές, αλλά και από ιούς και βακτήρια του εντέρου στη συστηματική κυκλοφορία του αίματος, κι από το αίμα στο πάγκρεας- όπου και διεγείρουν (με άγνωστους μέχρι τώρα μηχανισμούς) την αυτοανοσία των β-κυττάρων του παγκρέατος (Durazzo et al., 2019; Neu et al., 2005; Lee et al., 2010; Miranda et al., 2019). Στην αυτοανοσία αυτή, έχει μάλιστα προταθεί ότι συμμετέχουν και οι παγκρεατικοί λεμφαδένες (Durazzo et al., 2019), και επιπλέον άλλες σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι η εντερική διαπερατότητα συμμετέχει σημαντικά στην ανταποκρισιμότητα του ασθενούς στην αντιδιαβητική αγωγή (Gurung et al., 2020).

Από την άλλη πάλι πλευρά, σε ό,τι αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ανάλογες μελέτες έχουν δείξει ότι οι συνθήκες δυσβίωσης στο έντερο έχουν την ιδιότητα να επαναπροσδιορίζουν τις λειτουργίες του εντερικού φραγμού, καθώς και των -σχετιζόμενων με την αντίσταση στην ινσουλίνη- μεταβολικών και σηματοδοτικών μονοπατιών του οργανισμού του ξενιστή (Sharma & Tripathi, 2019). Άλλες πάλι έρευνες δείχνουν ότι η σύνδεση μεταξύ δυσβίωσης και διαβήτη τύπου II είναι πιο έμμεση, και περνάει μέσα από τον δρόμο της παχυσαρκίας- καθώς πληθώρα ερευνητικών μέχρι σήμερα δεδομένων έχουν αποδείξει ότι η μικροβιακή ανισορροπία στο έντερο σχετίζεται με την εκδήλωση παχυσαρκίας, και η παχυσαρκία με τη σειρά της με την εκδήλωση διαβήτη τύπου II (Sikalidis & Maykish, 2020). Να αναφερθεί, επιπλέον, ότι υπάρχουν και μελέτες που

αναφέρουν ότι συγκεκριμένα στελέχη μικροβίων συνδέονται με την εκδήλωση του διαβήτη τύπου II, είτε θετικά, δηλαδή προάγοντας την παθοφυσιολογία του διαβήτη, είτε αρνητικά, δηλαδή προστατεύοντας τον οργανισμό από την εκδήλωσή του. Τα σημαντικότερα από τα στελέχη αυτά αποδείχθηκε πειραματικά ότι είναι τα στελέχη που ανήκουν στα γένη: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* and *Roseburia* (προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης του διαβήτη τύπου II), και *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, και *Blautia* (ενισχυτική δράση στην εκδήλωση του διαβήτη τύπου II) (Gurung et al., 2020).

3.4 Εντερική δυσβίωση και καρδιαγγειακά νοσήματα

Οι συνθήκες δυσβίωσης στο έντερο φαίνεται ότι σχετίζονται, εκτός των άλλων, και με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αρκετές έγκυρες μελέτες των τελευταίων ετών έχουν υποστηρίξει τεκμηριωμένα την αντίληψη αυτή, με το γεγονός ότι το μικροπεριβάλλον που η φυσιολογική μικροχλωρίδα δημιουργεί στο έντερο συμμετέχει ενεργά στον μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης των αγγείων (Almeida et al., 2021; Jin et al., 2019; Trøseid et al., 2020; Yoshida et al., 2018). Μάλιστα, φαίνεται ότι η συμμετοχή αυτή στον μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης μπορεί να γίνει είτε με μοριακά μονοπάτια εξαρτώμενα από τον μεταβολισμό (metabolism-dependent pathways), είτε με μοριακά μονοπάτια ανεξάρτητα από τον μεταβολισμό (metabolism-independent pathways) (Almeida et al., 2021). Πιο συγκεκριμένα, στα μονοπάτια που εξαρτώνται από τον μεταβολισμό, συμπεριλαμβάνεται η προ-αθηρωματική (αθηρογενετική) ικανότητα ορισμένων χαρακτηριστικών μεταβολιτών, όπως -είναι το trimethylamine-N-Oxide (TMAO), τα χολικά οξέα και ορισμένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (Almeida et al., 2021; Yoshida et al., 2018). Στη διαδικασία αυτή, εξυπακούεται ότι συμβάλει και η αυξημένη περιεκτικότητα της διατροφής σε λιπαρά, καθώς και η μειωμένη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες. Οι μεταβολίτες αυτοί μεταβάλλονται από το χημικό μικροπεριβάλλον της εντερικής δυσβίωσης με αποτέλεσμα να δρουν τελικά προς την προαγωγή της αθηρογενετικής διαδικασίας μέσα στα αγγεία. Αντιθέτως, στα μονοπάτια που δεν εξαρτώνται από τον μεταβολισμό, συμπεριλαμβάνονται όσες βιοχημικές διεργασίες μεσολαβούν στην προαγωγή της αθηρογένεσης ξεκινώντας από τους λιποπολυσακχαρίτες της εξωτερικής επιφάνειας των Gram (-) βακτηρίων της φυσιολογικής μικροχλωρίδας και την αριθμητική μείωση των στελεχών του γένους *Bifidobacterium*, και καταλήγοντας στην αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, και στον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων (foam cells) του αγγειακού ενδοθηλίου (Almeida et al., 2021) (Εικόνα 11).

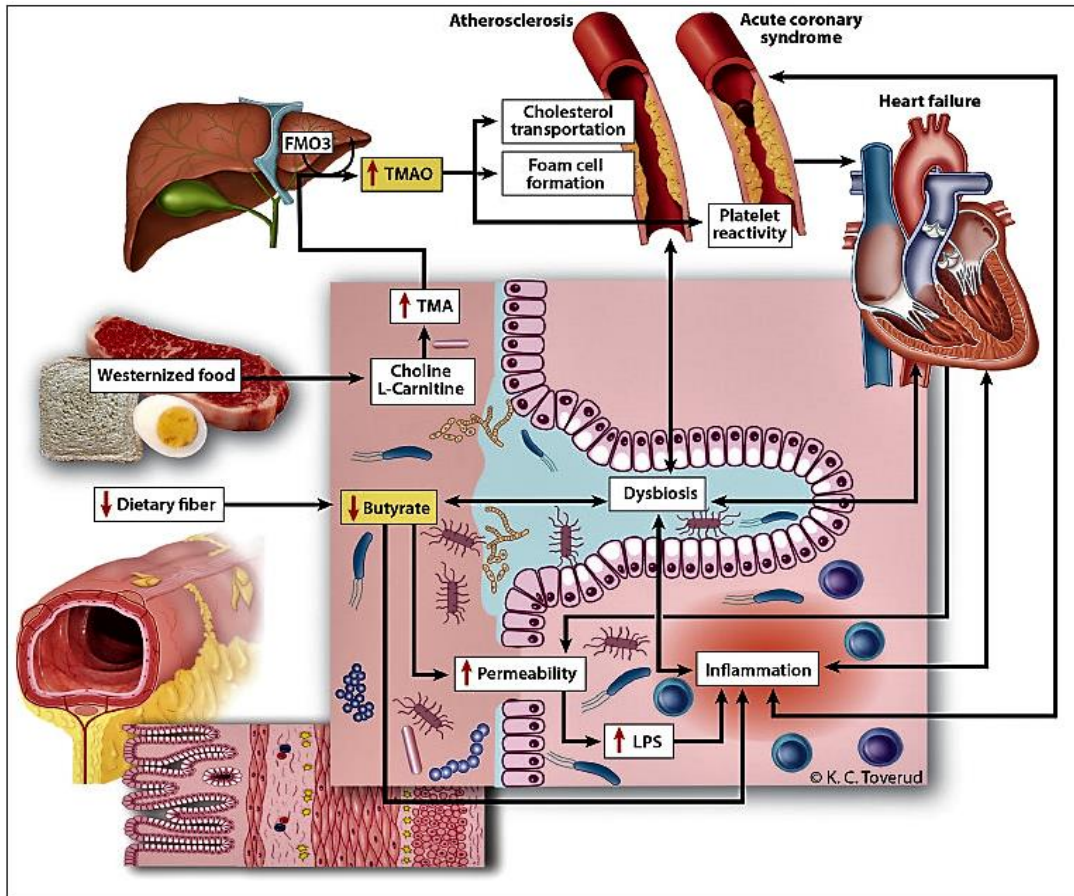


Fig. 1

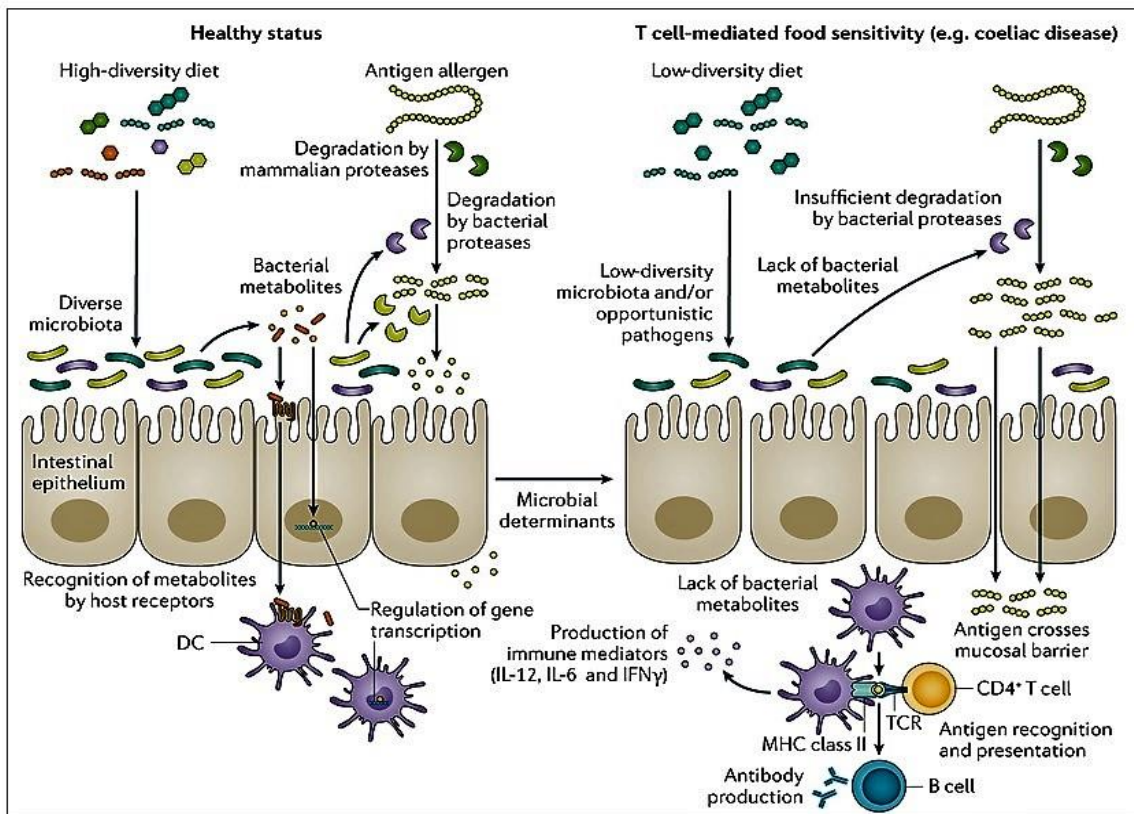
Diet-gut-heart interactions: proposed mechanisms. Interactions between diet and the gut microbiome could contribute to atherosclerosis, acute coronary syndromes and heart failure through common and separate mechanisms. Westernized food rich in red meat promotes bacterial production of TMA, which is oxidized in the liver to the pro-atherogenic metabolite TMAO. TMAO may contribute to atherosclerosis by interference with cholesterol transportation, foam cell formation and platelet aggregation, the latter playing a potential role in acute coronary syndromes. Reduced dietary fiber is associated with reduced bacterial production of the short chain fatty acid butyrate, which has immune modulatory effects in the gut mucosa, and also serves as the main energy substrate for colonocytes. Reduction of butyrate levels in the gut could promote local inflammation, aggravate dysbiosis and contribute to impaired gut barrier function, the latter resulting in leakage of bacterial toxins such as LPS, further fueling local and systemic inflammation. FMO3; flavin-containing monooxygenase 3, LPS; lipopolysaccharide, TMA; trimethylamine, TMAO; trimethylamine-N-oxide. Printed with permission from Kari Toverud ©.

Εικόνα 11. Σχεδιαγραμματική απεικόνιση των μοριακών μονοπατιών (εξαρτώμενων από τον μεταβολισμό, και μη-εξαρτώμενων από τον μεταβολισμό) που μεσολαβούν μεταξύ της εντερικής δυσβίωσης και της εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων λόγω αθηροσκλήρυνσης. Παρατηρούμε τον ενεργό ρόλο που έχουν τα trimethylamine-N-Oxide (TMAO), χολικά οξέα και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (στα εξαρτώμενα από τον μεταβολισμό μονοπάτια), αλλά και οι λιποπολυσακχαρίτες της εξωτερικής επιφάνειας των Gram (-) βακτηρίων της φυσιολογικής μικροχλωρίδας (στα ανεξάρτητα) (Πηγή: Trøseid et al., 2020).

Να σημειωθεί, τέλος, ότι στις περισσότερες των περιπτώσεων, επειδή η αθηρωμάτωση είναι μια διαδικασία που παίρνει πολλά χρόνια για να εξελιχθεί, κατά κανόνα συμμετέχουν σ' αυτήν μοριακά μονοπάτια και από τις δύο πιο πάνω κατηγορίες (εξαρτώμενα και ανεξάρτητα από τον μεταβολισμό), αλλά και σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής του ξενιστή (κάπνισμα, καθιστική ζωή, υπερκατανάλωση αλκοόλ κ.α.).

3.5 Εντερική δυσβίωση και διαφόρων τύπων αλλεργίες

Αρκετές αλλεργικές αντιδράσεις (κυρίως σε ό,τι αφορά διάφορα είδη τροφίμων) φαίνεται επίσης ότι σχετίζονται με τις εκάστοτε ανισορροπίες της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει την ιδιότητα να επηρεάζει την ευαισθησία του ανθρώπου σε διάφορες τροφικές αλλεργίες, με το να τροποποιεί την ανοσία τύπου 2, με το να επηρεάζει την ανάπτυξη και λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος, με το να ρυθμίζει το επίπεδο των κυκλοφορούντων στο αίμα βασεόφιλων, αλλά και με το να παρεμβαίνει στη ρύθμιση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού στον οργανισμό (Camínero et al., 2019; Zhao et al., 2019) (Εικόνα 12), καθώς επίσης και σε αναπνευστικές αλλεργίες (κυρίως άσθμα) (Pascal et al., 2018).



Εικόνα 12. Αριστερά, η υγιής μικροβιακή ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. Δεξιά, εντερική δυσβίωση και διαμεσολαβούμενη από τα T-λεμφοκύτταρα τροφική υπερευαισθησία (π.χ. κοιλιοκάκη). Σε κάθε περίπτωση, η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας συμμετέχει στην ανοχή ή την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού έναντι των διαφόρων τροφών (Πηγή: Caminero et al., 2019).

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι έχει αποδειχθεί πως η φυσιολογική μικροχλωρίδα (όχι απαραίτητα του εντέρου), όταν βρίσκεται σε κατάσταση ανισορροπίας, μπορεί να συνδέεται και με άλλου τύπου αλλεργίες στον άνθρωπο, όπως είναι οι αναπνευστικές αλλεργίες (αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα κτλ) στις οποίες σημαντικό ρόλο παίζει η απορρύθμιση του αποικισμού των πνευμόνων με τα γένη *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, και *Proteobacteria* (που αποτελούν τη φυσιολογική μικροχλωρίδα του πνεύμονα), και με τα γένη *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, και *Streptococcus pneumoniae* (που σχετίζονται περισσότερο με την εκδήλωση ασθματικών κρίσεων και συριγμού), αλλά και οι δερματικές αλλεργίες (ατοπική δερματίτιδα, κνίδωση κτλ), στις οποίες ανάλογα σημαντικό ρόλο παίζει η ανισορροπία του αποικισμού του δέρματος από τα γένη *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Propionibacterium* (Myles, 2019; Pascal et al., 2018) (Εικόνα 13).

Bacterial genera implicated in asthma or asthma-related features (from recent microbiota studies)

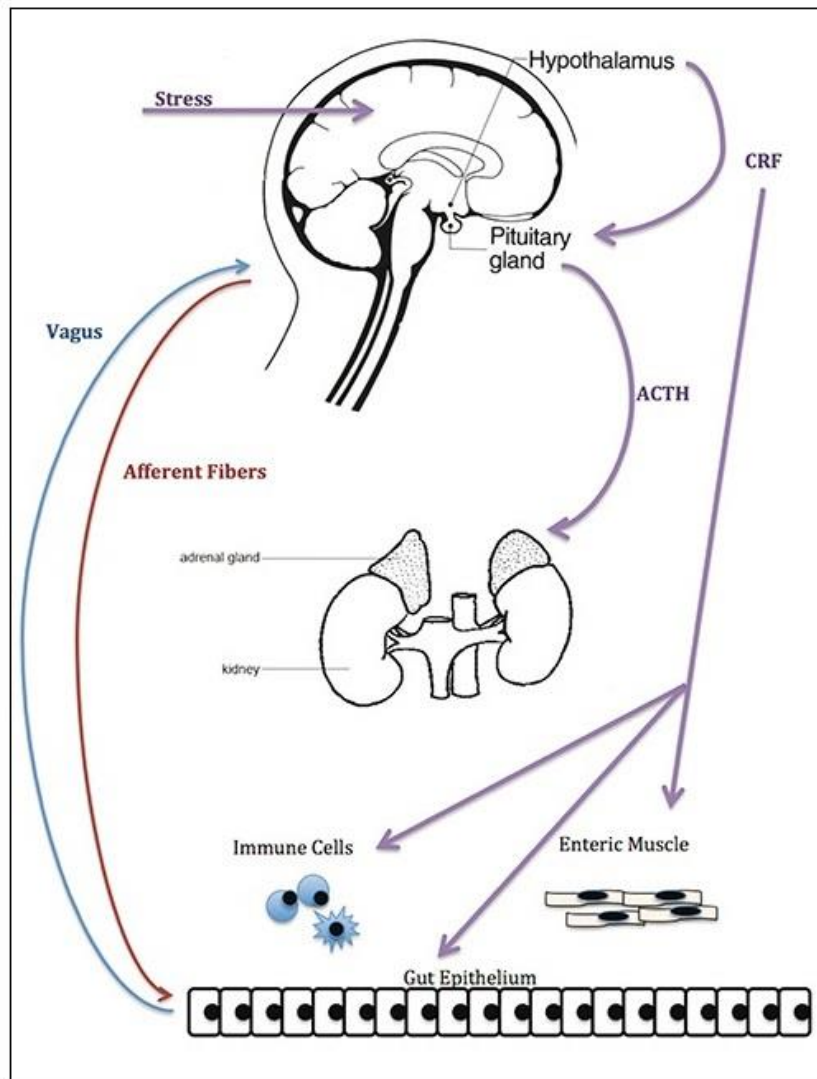
Bacterial genus	Microbiome compartment	Asthma context
<i>Haemophilus</i>	Respiratory	Increase associated with asthma in children and adults
<i>Neisseria</i>	Respiratory	Increase associated with asthma in adults
<i>Moraxella</i>	Respiratory	Increase associated with asthma in children and adults
<i>Streptococcus</i>	Respiratory	Increase associated with asthma in children
<i>Lactobacillus</i>	Gastrointestinal, respiratory	Decrease associated with asthma in children and adults
<i>Bifidobacterium</i>	Gastrointestinal	Decrease associated with risk for asthma development in childhood
<i>Faecalibacterium</i>	Gastrointestinal	Decrease associated with risk for asthma development in childhood
<i>Akkermansia</i>	Gastrointestinal	Decrease associated with risk for asthma development in childhood
<i>Morganella morganii</i>	Gastrointestinal	Increase associated with asthma in nonobese adults

Εικόνα 13. Ενδεικτικός πίνακας που απεικονίζει τέσσερα στελέχη της αναπνευστικής μικροχλωρίδας (*Haemophilus*, *Neisseria*, *Moraxella* και *Streptococcus*), τέσσερα της εντερικής (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* και *Morganella morganii*) και ένα που ανήκει και στα δύο είδη χλωρίδας -αναπνευστική και μικροβιακή- (*Lactobacillus*), καθένα από τα οποία συνδέονται με την εκδήλωση συγκεκριμένου τύπου αλλεργιών στα παιδιά ή/και στους ενήλικες (Πηγή: Huang et al., 2017).

3.6 Εντερική δυσβίωση και κατάθλιψη

Ένας σημαντικός αριθμός πρόσφατων αλλά και παλαιότερων μελετών υποστηρίζουν με ολόενα και περισσότερα στοιχεία τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της εντερικής δυσβίωσης και της κατάθλιψης, αλλά και της υγείας του εγκεφάλου γενικότερα. Κεντρικός διαμεσολαβητής αυτής της ιδιαίτερα περίπλοκης σχέσης φαίνεται να είναι ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου (brain-gut axis) που συνδέει το εντερικό μικροβίωμα με τον εγκέφαλο, μέσω των νευρικών συνάψεων και των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος (Clapp et al., 2017; Capuco et al., 2020). Στη σχέση αυτή (εντέρου εγκεφάλου), φαίνεται ότι συμμετέχουν, από βιοχημικής πλευράς, πληθώρα ορμονών, νευροδιαβιβαστών και ανοσολογικών παραγόντων που απελευθερώνονται από το έντερο και στέλνουν τα ανάλογα

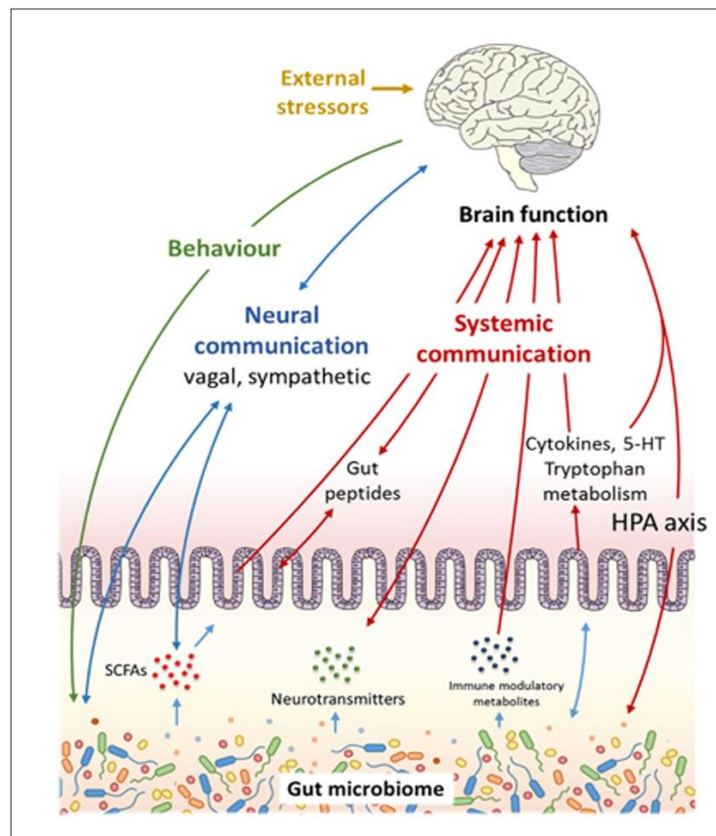
σήματα στον εγκέφαλο μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Υπό την έννοια αυτή, ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου έχει χωριστεί στις εξής τρεις επιμέρους συνιστώσες: (α) την ενδοκρινική (με τα ενδοκρινικά μοριακά μονοπάτια), (β) την νευρωνική (με τα νευρωνικά μοριακά μονοπάτια) και την ανοσολογική (με τα ανοσολογικά μοριακά μονοπάτια), οι οποίες συνεργάζονται ομαλά για την καλύτερη δυνατή διατήρηση της βιοχημείας του εγκεφάλου (Clapp et al., 2017) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου (Πηγή: Clapp et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το βιοχημικό προφίλ καθώς και η σύσταση της μικροβιακής μικροχλωρίδας των ανθρώπων που πάσχουν από κατάθλιψη έχουν συγκεκριμένη κλινική εικόνα, με αυξημένα επίπεδα των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών στο αίμα (π.χ. της IL-6, της IL-8, του TNF-α, και της CRP) και μειωμένη

ποικιλομορφία στη σύσταση, αλλά και στον απόλυτο αριθμό των μικροοργανισμών της εντερικής τους μικροχλωρίδας (Caruco et al., 2020). Μάλιστα, συγκεκριμένες μελέτες υποστήριξαν τη μειωμένη παρουσία της οικογένειας των *Prevotellaceae* και του γένους των *Prevotella* στη μικροχλωρίδα των συγκεκριμένων (των καταθλιπτικών) ασθενών, ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Επιπλέον, άλλες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο εμπλουτισμός της διατροφής τους με ω3 λιπαρά οξέα και βιταμίνη Α βελτίωσε τις κοινωνικές τους δεξιότητες ασκώντας ευθεία επίδραση στη βιοχημεία του εγκεφάλου τους (Caruco et al., 2020). Άλλες, παρόμοιες μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η διατροφική κατανάλωση μεγάλης ποσότητας λιπαρών συνδεόταν με μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία στο έντερο των πειραματόζωων, αλλά και με μειωμένη νευροπλαστικότητα (η οποία, με τη σειρά της, είχε ως συνέπεια αυξημένη επιρρέπεια στην κατάθλιψη και στις καταθλιπτικού τύπου διαταραχές, αλλά και στις μνημονικές διαταραχές) (Rogers et al., 2016) (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου και η ρύθμιση της ανθρώπινης συμπεριφοράς (Πηγή: Rogers et al., 2016).

Επιπλέον, άλλες έγκυρες μελέτες έδειξαν ότι η σύσταση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντέρου συμμετέχει στον σχηματισμό του νεογνικού εγκεφάλου κατά την εμβρυογένεση (κατά την περίοδο της κυοφορίας), αλλά και στην παθογένεση των διαφόρων τύπων γεροντικής άνοιας. Ειδικά μάλιστα στην παθογένεια των διαφόρων τύπων της γεροντικής άνοιας, έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει η προοδευτική μείωση της εντερικής ποικιλομορφίας σε «φιλικούς» μικροοργανισμούς, μαζί με την σχετική αύξηση των Proteobacteria και τη σχετική μείωση των Bifidobacteria, καθώς ο άνθρωπος μεγαλώνει σε ηλικία, σε συνδυασμό πάντα με το εντερικό μικροπεριβάλλον νευρικής φλεγμονής που η «φτωχή» σε βακτήρια εντερική μικροχλωρίδα συνεπάγεται (Capuco, 2020; Rogers et al., 2016). Παράλληλα, η σύνδεση μεταξύ των διαφόρων παθήσεων του εγκεφάλου και της εντερικής δυσβίωσης τεκμηριώνεται και από το γεγονός ότι το 20% των περιπτώσεων που πάσχουν από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, παρουσιάζουν διαταραχές ύπνου και καταθλιπτικού τύπου συμπεριφορές, ενώ παρόμοιες συμπεριφορές φαίνεται να εκδηλώνουν και τα πειραματόζωα στα διάφορα πειράματα με ζωικά μοντέλα (Limbana et al., 2020).

Κεφάλαιο 4: Η σχέση του εντερικού μικροβιώματος με την σύσταση και την ποιότητα της ανθρώπινης διατροφής

Είναι αυτονόητο το γιατί η σύσταση και η ποιότητα της καθημερινής διατροφής επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη σύσταση και την ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας. Οι μικροοργανισμοί που αποτελούν τη φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου τρέφονται υποχρεωτικά από το περιβάλλον υλικό τους, το οποίο βρίσκεται στο εσωτερικό του εντερικού αυλού και αποτελείται από τα υπολείμματα των τροφών που ο άνθρωπος κατανάλωσε. Επομένως, η ποιότητα και η σύσταση σε διάφορα θρεπτικά συστατικά των υπολειμμάτων των τροφών θα καθορίσει σε σημαντικό βαθμό και την ανάπτυξη ή την ύφεση της ανάπτυξης συγκεκριμένων ειδών μικροβίων -που προτιμούν για τη διατροφή τους (άλλοτε περισσότερο, και άλλοτε λιγότερο) συγκεκριμένα μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά. Υπό το πρίσμα αυτό, οι τελευταίες μελέτες υποστηρίζουν ότι μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά και ζωικά προϊόντα συνδέεται με μια ανθρώπινη φυσιολογική μικροχλωρίδα πλούσια σε στελέχη των *Alistipes*, *Bifidobacteria*, και *Bacteroides*, και φτωχή σε στελέχη των *Firmicutes* (*Roseburia*, *Eubacterium rectale*, and *Ruminococcus bromii*), τα οποία και μεταβολίζουν τους φυτικούς πολυσακχαρίτες προς παραγωγή βουτυρικού οξέος (Ferraris et al., 2020).

Άλλες πάλι, εξίσου αξιόλογες έρευνες έδειξαν ότι η φυσιολογική μικροχλωρίδα των ανθρώπων που τείνουν να καταναλώνουν περισσότερες τροφές πλούσιες σε ζωική πρωτεΐνη και λιπαρά είναι φτωχή στο γένος *Prevotella*, ενώ οι άνθρωποι που ακολουθούν μια πιο ισορροπημένη διατροφή (φυτικά τρόφιμα, περιορισμένη κατεργασμένη ζάχαρη κτλ) έχουν φυσιολογική μικροχλωρίδα πλούσια σε *Prevotella*, και φτωχή στα *Bacteroides* (Hills et al., 2019). Επίσης, μία ισορροπημένη μεσογειακού τύπου διατροφή φαίνεται ότι σχετίζεται με πολύ μεγαλύτερη ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας, και με καλύτερη γαστρεντερική και γενικότερη υγεία του ανθρώπου που την ακολουθεί (Ferraris et al., 2020; Tosti et al., 2018). Επιπλέον, άλλες σημαντικές έρευνες έχουν αποδείξει ότι η κατανάλωση τροφίμων με ζυμώσιμες διατροφικές ίνες όπως είναι η αραβινοξυλάνη (arabinoxylan, AX), το ανθεκτικό άμυλο (resistant starch, RS), οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (galacto-oligosaccharides, GOS) και η ινουλίνη αυξάνουν τον αποικισμό του εντέρου με τα στελέχη των γενών *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Fecalibacterium*, και *Ruminococcus*, τα οποία παραδοσιακά έχουν συσχετιστεί με σημαντικά κλινικά οφέλη (συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των δεικτών φλεγμονής και της καλύτερης ανοσολογικής λειτουργίας) για την υγεία του ξενιστή (Ferraris et al., 2020).

Παράλληλα, άλλες αξιόλογες έρευνες έδειξαν ότι η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων μέσω της διατροφής (ανεξαρτήτως των υπολοίπων μακροθρεπτικών συστατικών) συνδέεται με μειωμένη εντερική ποικιλότητα, η οποία εκδηλώνεται με την σχετική αύξηση των *Bifidobacterius*, και με σχετική μείωση των στελεχών που ανήκουν στα γένη *Lactobacillus*, *Streptococcus*, και *Roseburia*, την ίδια στιγμή που μια διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, καφεΐνη και κόκκινο κρασί αποδείχθηκε ότι αυξάνει την εντερική αυτή ποικιλότητα σε σημαντικό βαθμό (Hills et al., 2019). Αντίστοιχα και για την υπερκατανάλωση πρωτεϊνών τροφών, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι άνθρωποι που συνήθιζαν να καταναλώνουν συχνά κρέας (κυρίως βοδινό) και παράγωγά του είχαν εντερική μικροχλωρίδα φτωχή σε *Bifidobacterium adolescentis* και πλούσια σε στελέχη των *Bacteroides* και *Clostridia*, ενώ η υπερκατανάλωση προϊόντων που ήταν πλούσια σε ορό γάλακτος ή πρωτεΐνες προερχόμενες από όσπρια συνδεόταν με εντερική χλωρίδα πλούσια σε *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* και φτωχή -στα βλαπτικά για το έντερο- *Bacteroides fragilis* και *Clostridium perfringens* (Singh et al., 2017) (Εικόνες 16 και 17).

Table 2
Effects of protein on gut microbiota

	Microbial diversity	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Alistipes</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Clostridia</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Eui Rec</i>
Animal protein	↑	↑↓		↑↓	↑	↑	↑	↓	↑↓
Whey protein extract	↑	↑	↑	↓			↓		
Pea protein extract	↑	↑	↑						

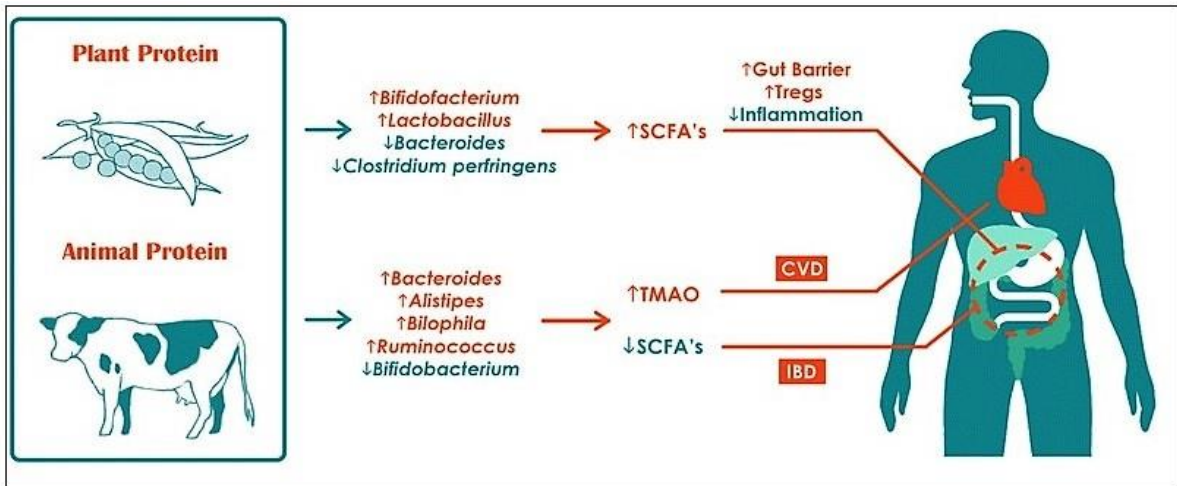
Εικόνα 16. Η σύσταση της ανθρώπινης διατροφής σε ζωική πρωτεΐνη (animal protein), πρωτεΐνη από ορό γάλακτος (whey protein) και φυτική πρωτεΐνη από τα όσπρια (pea protein) επηρεάζει θετικά (βελάκι πάνω) ή αρνητικά (βελάκι κάτω) τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας σε διάφορα στελέχη μικροοργανισμών (Πηγή: Singh et al., 2017).

Table 3
Effects of fats on gut microbiota

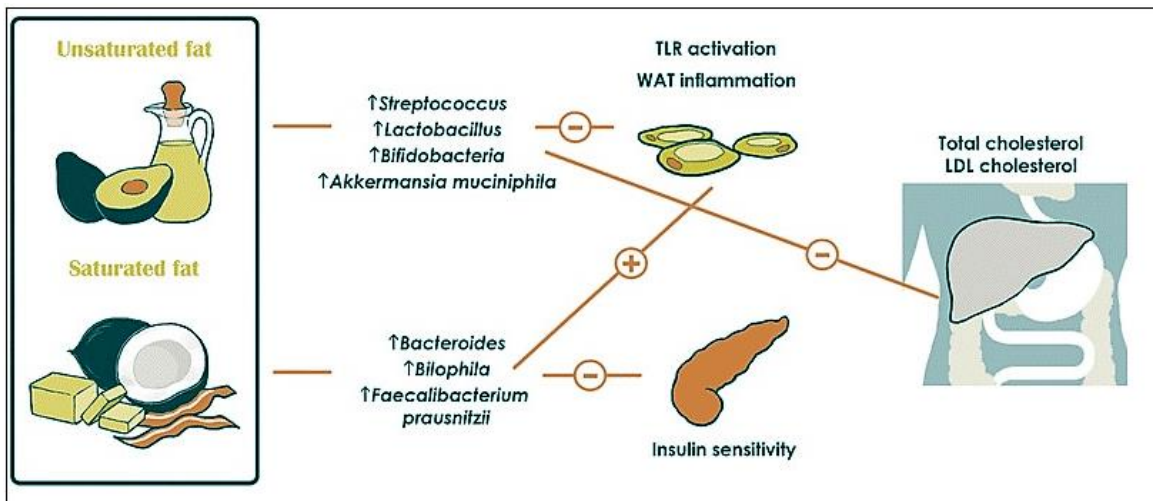
	Lactic acid bacteria ^a	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Bilophila</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
High fat	↓		↑	↑			
Low fat		↑					
High saturated fat				↑	↑	↑	
High unsaturated fat	↑	↑					↑

Εικόνα 17. Η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι διαφορετική, όταν ο άνθρωπος καταναλώνει φυτική πρωτεΐνη, σε σύγκριση με όταν καταναλώνει ζωική (Πηγή: Singh et al., 2017).

Και τέλος, σε ό,τι αφορά την κατανάλωση λιπαρών, οι ίδιες έρευνες δείχνουν ότι μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά συνοδεύεται από εντερική μικροχλωρίδα με υψηλή αναλογία σε στελέχη των αναερόβιων *Bacteroides* (σε ανθρώπους), *Clostridiales* (σε πειραματόζωα), *Bacteroides* (σε πειραματόζωα) και *Enterobacteriales* (σε πειραματόζωα), και χαμηλή αναλογία σε στελέχη των *Lactobacillus intestinalis* (σε πειραματόζωα). Ειδικότερα, μάλιστα μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά αποδείχθηκε ότι συνοδευόταν από αντίστοιχη αύξηση της αναλογίας των *Faecalibacterium prausnitzii* στην εντερική χλωρίδα (Singh et al., 2017) (Εικόνες 18 και 19).



Εικόνα 18. Ανάλογα με το την περίπτωση των πρωτεϊνών της διατροφής (Εικόνα 16), έτσι και η σύσταση της ανθρώπινης διατροφής σε ολικά λιπαρά (fat), κορεσμένα λιπαρά (saturated fat) και ακόρεστα λιπαρά (unsaturated fat) επηρεάζει θετικά (βελάκι πάνω) ή αρνητικά (βελάκι κάτω) τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας σε διάφορα στελέχη μικροοργανισμών (Πηγή: Singh et al., 2017).



Εικόνα 19. Ανάλογα με το την περίπτωση των πρωτεϊνών της διατροφής (Εικόνα 17), η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι διαφορετική, όταν ο άνθρωπος καταναλώνει ακόρεστα λιπαρά οξέα, σε σύγκριση με όταν καταναλώνει κορεσμένα (Πηγή: Singh et al., 2017).

Επιπρόσθετα, όπως δείχνει ο πίνακας της Εικόνας 20 ακριβώς παρακάτω, εκτός από τη σύσταση της διατροφής στις τρεις μεγάλες κατηγορίες των μακροστοιχείων (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπίδια), η ποιότητα της εντερικής μικροχλωρίδας σε συγκεκριμένα στελέχη μικροοργανισμών επηρεάζεται και από την κατανάλωση και άλλων

σημαντικών διατροφικών παραμέτρων, όπως είναι οι ζυμώσιμοι ολιγοσακχαρίτες, οι φυτικές ίνες, τα πρεβιοτικά, οι τεχνητές γλυκαντικές ύλες, και οι πολυφαινόλες (Εικόνα 20) Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατες έρευνες έχουν υποστηρίξει τεκμηριωμένα ότι μια διατροφή πλούσια σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες αυξάνει την περιεκτικότητα της εντερικής μικροχλωρίδας σε Actinobacteria, μια διατροφή πλούσια σε τυρί και γαλακτοκομικά (όπως προαναφέρθηκε) αυξάνει την περιεκτικότητα της εντερικής μικροχλωρίδας σε Bifidobacteria και τη μειώνει σε Bacteroides και Clostridia, μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες και πρεβιοτικά αυξάνει την εντερική μικροβιακή ποικιλομορφία, μια διατροφή πλούσια σε τεχνητές γλυκαντικές ύλες αυξάνει την εντερική περιεκτικότητα σε Proteobacteria και E. coli, ενώ τη μειώνει σε Bacteroides, Clostridia και όλα τα αναερόβια βακτήρια, και τέλος, μια διατροφή πλούσια σε πολυφαινόλες αυξάνει την εντερική περιεκτικότητα σε Faecalibacterium prausnitzii και Roseburia, καθώς και στα Bacteroides vulgatus και Akkermansia muciniphila, ενώ τη μειώνει σε E coli και Enterobacter cloacae.

Table 1

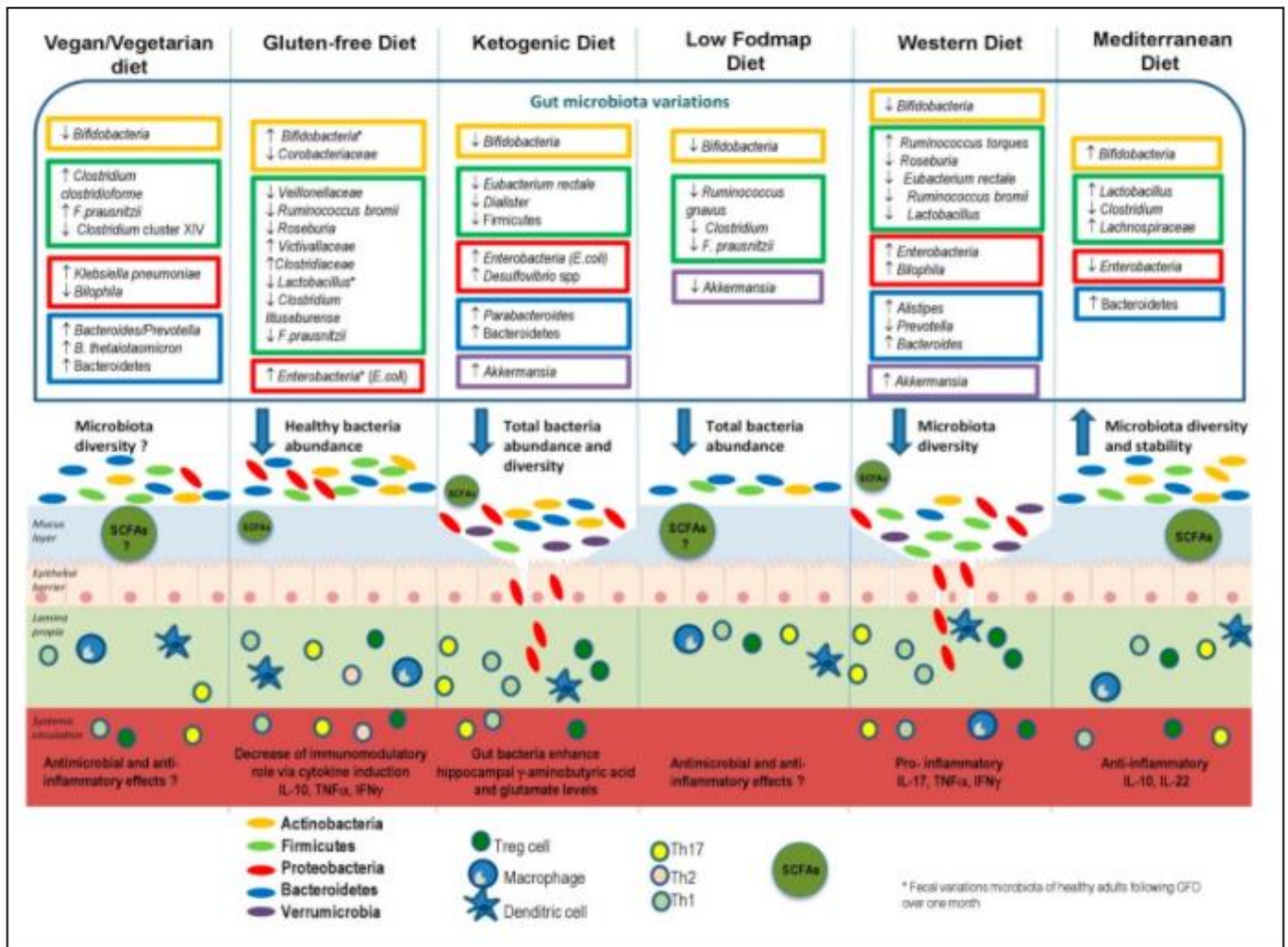
Examples of foods, nutrients, and dietary patterns that influence human health linked to their effect on the gut microbiota

Dietary element	Effect on gut microbiome	Effect on health outcomes mediated by gut microbiome	Human observational studies	Human interventional studies
Low FODMAP diet	Low FODMAP diet increased Actinobacteria; high FODMAP diet decreased abundance of bacteria involved in gas consumption ⁵⁸	Reduced symptoms of irritable bowel syndrome ⁵⁶	Yes	Yes
Cheese	Increased <i>Bifidobacteria</i> , ^{97 98} which are known for their positive health benefits to their host through their metabolic activities. ⁹⁹ Decrease in <i>Bacteroides</i> and <i>Clostridia</i> , some strains of which are associated with intestinal infections ⁹⁸	Potential protection against pathogens. ¹⁰⁰ Increased production of SCFA and reduced production of TMAO ⁹⁹	Yes	Yes
Fibre and prebiotics	Increased microbiota diversity and SCFA production ^{22 101 102}	Reduced type 2 diabetes ²² and cardiovascular disease ¹⁰³	Yes	Yes
Artificial sweeteners	Overgrowth of Proteobacteria and <i>Escherichia coli</i> . ¹⁰⁴ <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridia</i> , and total aerobic bacteria were significantly lower, and faecal pH was significantly higher ⁴⁷	Induced glucose intolerance ¹⁰⁵	No	No
Polyphenols (eg. from tea, coffee, berries, and vegetables such as artichokes, olives, and asparagus)	Increased intestinal barrier protectors (<i>Bifidobacteria</i> and <i>Lactobacillus</i>), butyrate producing bacteria (<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> and <i>Roseburia</i>) and <i>Bacteroides vulgatus</i> and <i>Akkermansia muciniphila</i> . ¹⁰⁷ Decreased lipopolysaccharide producers (<i>E coli</i> and <i>Enterobacter cloacae</i>). ¹⁰⁶	Gut micro-organisms alter polyphenol bioavailability resulting in reduction of metabolic syndrome markers and cardiovascular risk markers ¹⁰⁸	Yes	Yes
Vegan	Very modest differences in composition and diversity in humans and strong differences in metabolomic profile compared with omnivore diet in humans ⁵⁰	Some studies show benefit of vegetarian over omnivore diet, ¹⁰⁹ others fail to find a difference ¹¹⁰	Yes	Yes

FODMAP=fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols; SCFA=small chain fatty acids; TMAO= trimethylamine N-oxide

Εικόνα 20. Η σύσταση της καθημερινής ανθρώπινης διατροφής σε ζυμώσιμους ολιγοσακχαρίτες, σε φυτικές ίνες, σε πρεβιοτικά, σε τεχνητές γλυκαντικές ύλες, και σε πολυφαινόλες επηρεάζει τη ανάπτυξη ή την ύφεση της ανάπτυξης συγκεκριμένων στελεχών μικροβίων της εντερικής μικροχλωρίδας (Πηγή: Valdes et al., 2018).

Προκύπτει έτσι ο συγκεντρωτικός πίνακας της Εικόνας 21 που συμπεριλαμβάνει όλους τους συνηθέστερους (σήμερα) τρόπους διατροφής (χορτοφαγικός, χωρίς γλουτένη, κετογονικός, με χαμηλή περιεκτικότητα σε ζυμώσιμους υδατάνθρακες, δυτικού τύπου και μεσογειακός), μαζί με την (ενδεικτική) μικροβιακή σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας από την οποία συνοδεύονται:



Εικόνα 21. Οι πιο συνηθισμένοι τρόποι διατροφής στον σύγχρονο κόσμο τρόπους διατροφής (χορτοφαγικός, χωρίς γλουτένη, κετογονικός, με χαμηλή περιεκτικότητα σε ζυμώσιμους υδατάνθρακες, δυτικού τύπου και μεσογειακός), και η αντίστοιχη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας των ανθρώπων που ακολουθούν καθέναν από τους τρόπους αυτούς διατροφής (Πηγή: Rinninella et al., 2019).

Να αναφερθεί τέλος, στο σημείο αυτό, ότι άλλοι παράγοντες -πλην της διατροφής- που αποδείχθηκε ότι παίζουν ρόλο στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας ήταν το κάπνισμα, η πρόσφατη κατανάλωση αντιβιοτικών, υπακτικών και αντικαταθλιπτικών

φαρμάκων, καθώς και σκευασμάτων για την καταπολέμηση του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου. Ιδιαίτερα μάλιστα σε ό,τι αφορά το κάπνισμα, αποδείχθηκε ότι οι άνθρωποι που καπνίζουν τείνουν να έχουν -στην εντερική τους μικροχλωρίδα- μεγαλύτερη αναλογία στελεχών από τα Bacteroidetes και μικρότερη από τα Firmicutes και Proteobacteria (Hills et al., 2019). Και έτσι, κλείνει ένας σημαντικός κύκλος διερεύνησης των παραγόντων που συνθέτουν και επηρεάζουν την εντερική μικροχλωρίδα, σε μικροσκοπικό και μακροσκοπικό επίπεδο.

Κεφάλαιο 5: Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στις αθλητικές επιδόσεις

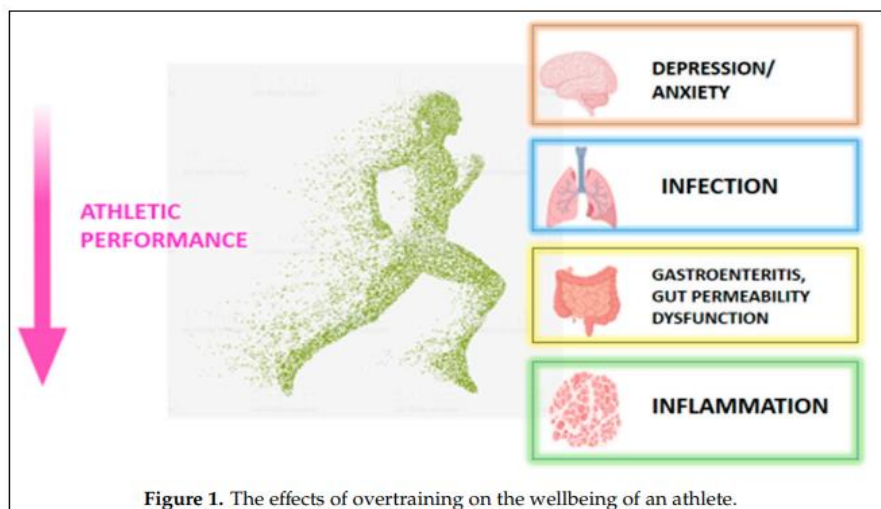
Οι Rankin et al. (2017), δημοσίευσαν μια σπουδαία μελέτη η οποία εστιαζόταν στον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην υγεία και τις επιδόσεις των αθλητών. Η μελέτη αναφέρει ότι στους αθλητές, όπως άλλωστε και σε κάθε άνθρωπο, μια ανισορροπία της βακτηριακής μικροχλωρίδας μπορεί να επιφέρει τοπικές (εντερικές) φλεγμονώδεις εξεργασίες, που οδηγούν στην αύξηση τη διαπερατότητας του εντερικού τοιχώματος σε διάφορα θρεπτικά ή/και ανοσολογικά συστατικά, που επιτρέπουν την συστηματική μετανάστευση βακτηριακού υλικού στην αιματική κυκλοφορία, και από 'κει, σε κάθε γωνιά του σώματος του αθλητή, οδηγώντας πολύ συχνά σε σοβαρές ανοσολογικές δυσλειτουργίες όπως είναι το ατοπικό έκζεμα, το άσθμα και οι διάφορες αλλεργικές αντιδράσεις, καθώς και διάφορα γαστρεντερικά ενοχλήματα που έχουν στατιστικά συσχετιστεί με την έλλειψη αθλητικής ενεργητικότητας στη διάρκεια της προπόνησης. Η ανισορροπία αυτή -όπως υποστηρίζουν οι συγγραφείς του άρθρου- δεν προκαλείται μόνο από μια ανθυγιεινή διατροφή, αλλά μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών άλλων αιτιολογικών παραγόντων, όπως είναι η ορμονική ανισορροπία, η συστηματική χρήση αντιβιοτικών, το σύνδρομο μετατραυματικού στρες και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, καθώς και παρατεταμένων περιόδων έντονης αθλητικής προπόνησης. Δηλαδή, υποστηρίζουν πως η σχέση εντερικού μικροβιώματος και αθλητικής επίδοσης είναι, στην πραγματικότητα, αμφίδρομη αφού οι εξαντλητικές προπονήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγή της εντερικής μικροχλωρίδας, αλλά και η μη ισορροπημένη εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να μειώσει σημαντικά την απόδοση σε διάφορα αθλήματα - με τρόπους που θα πρέπει στο μέλλον να διερευνηθούν.

Την ίδια περίοδο, οι Cronin et al. (2017), έφεραν στη δημοσιότητα ακόμα μια έρευνα που έκανε λόγο για τη σημαντικότητα του ρόλου της μικροβιακής σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας σε βακτήρια, μύκητες και ιούς στην υγεία του ξενιστή (αθλητή), τονίζοντας πως η ανισορροπία της σύστασης αυτής μπορεί να επιφέρει προβλήματα όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές υποστηρίζουν πως η ιατρική επιστήμη έχει κατορθώσει να συνδέσει αιτιολογικά την περίσσεια ή το έλλειμμα συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών στο έντερο με την εμφάνιση ανοσολογικών, νευροαναπτυξιακών και συμπεριφορικών αλλαγών στους αθλητές, οι οποίες τελικά είναι απόλυτα δικαιολογημένο το γιατί επηρεάζουν σημαντικά τις αθλητικές επιδόσεις, τόσο από άποψη φυσικής αντοχής και ενεργητικότητας, όσο και από άποψη στρατηγικής προπονητικής στο εκάστοτε άθλημα.

Επιπρόσθετα, οι Mach & Fuster-Botella (2017), εργάστηκαν πάνω στο θέμα της σύνδεσης μεταξύ της σύστασης της μικροβιακής μικροχλωρίδας του εντέρου με την απόδοση στα αθλήματα αντοχής, που περιλαμβάνουν ενδεικτικά το τρέξιμο, την ποδηλασία, την αεροβική άσκηση και την κολύμβηση. Η συστηματική ανασκόπηση που δημοσίευσαν κάνει λόγο για τις αυξημένες σωματικές και βιοχημικές απαιτήσεις των αθλημάτων αυτών, που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων προσαρμογές του οργανισμού σε ό,τι αφορά την άμεση διόρθωση των ηλεκτρολυτικών και υδατικών απωλειών (π.χ. των ηλεκτρολυτών που αποβάλλονται μέσω του ιδρώτα ή των ούρων), την άμεση επαναφορά των αποθηκών γλυκογόνου του ήπατος και των μυών, καθώς και την εξισορρόπηση της αύξησης του οξειδωτικού στρες, της αύξησης της εντερικής διαπερατότητας, της αύξησης των μηχανικών καταπονήσεων των συσπώμενων μυών και της αύξησης της προκαλούμενης από την άθληση συστηματικής φλεγμονής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι συστηματικές προπονήσεις επηρεάζουν την σύσταση της μικροβιακής μικροχλωρίδας στους αθλητές, αυξάνοντας τον αριθμό και την ποικιλομορφία συγκεκριμένων μικροβιακών taxa στην εντερική μικροχλωρίδα, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους αριθμούς στους ανθρώπους που ακολουθούν καθιστική ζωή. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων μικροβιακών taxa που τείνουν να αυξάνονται σε αριθμό και σε ποικιλομορφία με τις προπονήσεις είναι -σύμφωνα με τους συγγραφείς- τα βακτήρια του γένους *Akkermansia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, και *Blautia coccooides*-*Eubacterium*, ενώ αντίθετα τα γένη *Clostridium*, *Enterococcus* genera, *Streptococcus*, *Aggregatibacter*, *Sutterella* και *Bacteroides/Prevotella* φαίνεται να είναι μειωμένα στους αθλητές, σε σύγκριση με τους ανθρώπους που ακολουθούν καθιστική ζωή. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν, σύμφωνα με την ανασκόπηση αυτή, και στα πειραματόζωα. Άλλες πάλι μελέτες που συμπεριέλαβε η συγκεκριμένη ανασκόπηση έδειξαν ισχυρό συσχετισμό μεταξύ των επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα κατά τις προπονήσεις, με την παρουσία των βακτηριακών οικογενειών *clostridiaceae* και *bacteroidaceae*, και των βακτηριακών ειδών *Oscillospira* και *Ruminococcus* -γεγονός πολύ σημαντικό, αν αναλογιστεί κανείς πως η υπέρμετρη και/ή ταχεία συσσώρευση γαλακτικού οξέος στους μύες των αθλητών προκαλεί σημαντική έκπτωση των αθλητικών τους επιδόσεων λόγω μυϊκού κάματος και κραμπών. Τέλος, η ανασκόπηση καταλήγει δίνοντας έμφαση στον πιθανό ρόλο της τακτικής λήψης προβιοτικών από τους αθλητές, στη βελτίωση της γενικής τους υγείας και επιδόσεων, στην αύξηση της αθλητικής τους ενεργητικότητας και στον καλύτερο έλεγχο των επιπέδων φλεγμονής και της οξειδοαναγωγικής κυτταρικής τους ισορροπίας.

Δύο χρόνια αργότερα, οι Wosinska et al. (2019), δημοσιοποίησαν μια αξιολογία

ανασκόπηση με θέμα τον ρόλο των προβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα των αθλητών. Οι ερευνητές υποστήριξαν εδώ, μεταξύ άλλων, πως οι φυσιολογικές, ορμονικές και βιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στον οργανισμό των αθλητών στη διάρκεια των προπονήσεων επηρεάζουν σημαντικά διάφορες βιολογικές παραμέτρους που έχουν ερευνητικά συσχετιστεί με το ύψος των αθλητικών επιδόσεων, όπως είναι η ανοσιακή λειτουργία (η διαταραχή της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά χρόνια νοσήματα, π.χ. στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, στη νόσο Crohn, σε διάφορες νεοπλασίες κ.ά.), η ευπάθεια στις διάφορες λοιμώξεις, η φλεγμονώδης απόκριση και η επούλωση των ιστών (τόσο σε μικροσκοπικό επίπεδο, όσο και σε μακροσκοπικό). Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δίνουν έμφαση -μεταξύ άλλων- στον τρόπο που μια μη-ισορροπημένη εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάσει τον ενεργειακό μεταβολισμό και την οξειδοαναγωγική ισορροπία -παράγοντες που είναι ζωτικής σημασίας για την αθλητική επίδοση, αλλά και για τη γενικότερη υγεία των αθλητών, όπως αυτή ορίζεται από την πιθανή επίδραση του στρες και της κατάθλιψης, τη συχνότητα των διαφόρων μικροβιακών λοιμώξεων, τα γαστρεντερικά ενοχλήματα και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Εικόνα 22).



Εικόνα 22. Οι επιπτώσεις της υπερβολικής ή/και τακτικής αθλητικής προπόνησης στην υγεία και την ευεξία των αθλητών. Η σύσταση της μικροβιακής μικροχλωρίδας επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα των γαστρεντερικών συμβαμάτων, η οποία -με τη σειρά της - αποτελεί σημαντικό πυλώνα της αθλητικής υγείας (Πηγή: *Wosinska et al., 2019*).

Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τον ρόλο συγκεκριμένων εντερικών μικροβιακών στελεχών στην αθλητική επίδοση δίνονται παρακάτω, στον πίνακα της Εικόνας 23, που συμπυκνώνει τα αποτελέσματα της ανασκόπησής τους.

Table 1. Studies of exercise and the microbiome.

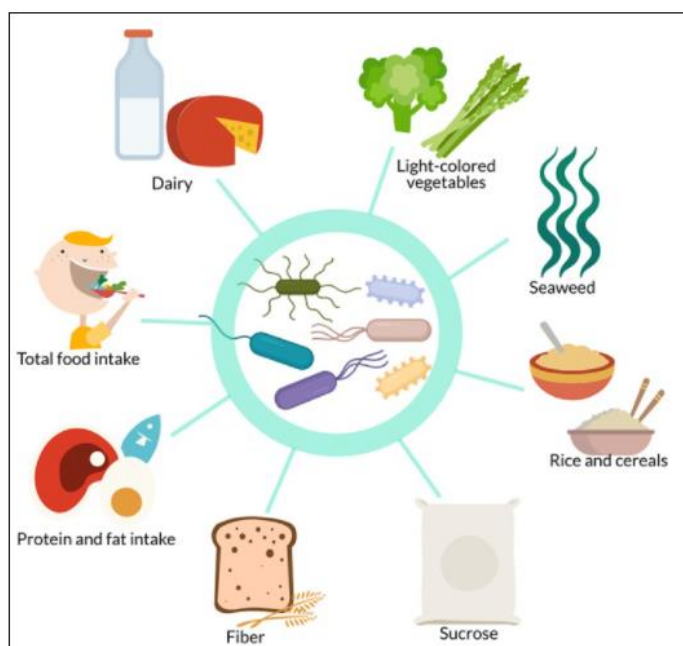
Subject Group	Microbiome Change	Key Findings	Study Reference
Rugby players	↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Prevotella</i> , ↓ <i>Ruminococcaceae</i> <i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Akkermansia</i> was associated with better immunity and gut barrier function while <i>Prevotella</i> was correlated to biosynthesis of branched-chain amino acid (BCAA) pathways which help with muscle recovery Rugby players had a higher abundance of health-promoting <i>Akkermansia</i> genus, which has been associated with an improved gut barrier function and immune function stimulation.	[14]
Professional male athletes	↑ <i>Akkermansia</i> metabolic pathways/higher short-chain fatty acids (SCFA) metabolic pathways	<i>Prevotella</i> was correlated to biosynthesis of BCAA pathways which help with muscle recovery, <i>M. smithii</i> has been associated with degradation of H ₂ which is used to make ATP/SCFA resulting in a more energetically efficient body	[13]
Cyclists	↑ <i>Prevotella</i> , <i>Methanobrevibacter Smithii</i>	Microbial diversity has been linked to an overall better health	[15]
Sedentary adults challenged to eight week exercise regime	↓in <i>Archaea</i> species and an ↑ in microbial diversity	<i>Veillonella</i> has been shown to metabolize lactate to SCFA, lower inflammation and increase performance in murine models	[16]
Marathon runners	↑ <i>Veillonella</i>	Different sports and their sport specific diets can affect the gut microbiome in different ways	[17]
Bodybuilders and Distance runners	↑ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Eisenbergiella</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Parasutterella</i> and <i>Eubacterium</i>		

Εικόνα 23. Η σύνδεση μεταξύ της προπόνησης σε διάφορα αθλήματα, με την αύξηση συγκεκριμένων εντερικών μικροβιακών στελεχών, και τον επηρεασμό της αθλητικής επίδοσης (Πηγή: *Wosinska et al, 2019*).

Τον Σεπτέμβριο του 2019, οι Kulecka et al δημοσίευσαν μια άλλη σημαντική πρωτότυπη (πρωτογενή) μελέτη που αφορούσε την επίδραση της σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας στις επιδόσεις δέκα Πολωνών αθλητών που απασχολούνταν σε αθλήματα αντοχής. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 14 μαραθωνοδρόμοι, 11 αθλητές του σκι αντοχής και 46 υγιείς άνθρωποι που ακολουθούσαν καθιστική ζωή (ως μάρτυρες). Από το δείγμα αυτό συλλέχθηκε κοπρανώδες υλικό, το οποίο αναλύθηκε με χημικές αναλυτικές τεχνικές υψηλής ακρίβειας (Ion 16S Metagenomics Kit on Ion Torrent PGM sequencer, Mothur). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα των αθλητών παρουσίαζε χαμηλότερη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας στα γένη *Bacteroidetes* και μεγαλύτερη στο γένος *Prevotella*, ενώ παράλληλα μεταξύ των τριών ομάδων (μαραθωνοδρόμοι, σκιέρ αντοχής και φυσιολογικοί μάρτυρες), η ομάδα των σκιέρ αντοχής αποδείχθηκε πως είχε τη μεγαλύτερη εντερική ποικιλότητα. Επιπλέον, σε ό,τι αφορά την επίδραση της αθλητικής διατροφής στην διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εντερική σύσταση σε *Prevotella* ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τη διατροφική πρόσληψη ζάχαρης (σουκρόζης), η εντερική σύσταση σε *Phascolarctobacterium* ήταν αντιστρόφως ανάλογη με

τη διατροφική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, η εντερική σύσταση σε Christensenellaceae ήταν ανάλογη με τη διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος και η εντερική σύσταση σε Agathobacter ήταν ανάλογη με τη διατροφική πρόσληψη φυτικών ινών.

Τον Ιανουάριο του 2020, ο Hughes εργάστηκε πάνω σε μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση που αφορούσε τον ρόλο της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος στην αθλητική διατροφή, με σκοπό τη μεγιστοποίηση των αθλητικών επιδόσεων. Η έρευνα, που υποστηρίζει την αξία της προσωποποιημένης αθλητικής διατροφής, δίνει έμφαση στον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην διαμόρφωση της αθλητικής διατροφής και του αθλητικού προγράμματος προπονήσεων, με σκοπό την καλύτερη δυνατή απόδοση. Ειδικότερα, οι μελετητές βρήκαν ότι τα εντερικά βακτηριακά taxa που φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από τις αθλητικές προπονήσεις είναι: τα Lactobacillus (που παρουσιάζουν αύξηση, με τις προπονήσεις), τα Bifidobacterium (που παρουσιάζουν αύξηση, με τις προπονήσεις), τα Proteobacteria (που παρουσιάζουν μείωση, με τις προπονήσεις), τα Akkermansia (που παρουσιάζουν αύξηση, με τις προπονήσεις), τα Streptococcus (που παρουσιάζουν τότε αύξηση και τότε μείωση), τα Clostridium (που παρουσιάζουν τότε αύξηση και τότε μείωση), τα Turicibacter (που παρουσιάζουν μείωση, με τις προπονήσεις), και τα Rikenellaceae (που παρουσιάζουν μείωση, με τις προπονήσεις). Παράλληλα, άλλες μελέτες που συμπεριέλαβε η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση έδειξαν ότι η σύσταση της αθλητικής εντερικής μικροχλωρίδας στα διάφορα taxa φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλους (εκτός των προπονήσεων) παράγοντες, όπως είναι το σωματικό βάρος, η σύσταση του σώματος σε λιπώδη ιστό και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, το είδος της σωματικής άσκησης, αλλά και η σύσταση της συνολικής διατροφής του κάθε αθλητή (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας των αθλητών στα διάφορα μικροβιακά στελέχη, ως συνισταμένη διαφόρων διατροφικών παραμέτρων, που περιλαμβάνουν: την διαιτητική πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, λαχανικών, ρυζιού και δημητριακών, ζάχαρης, φυτικών ινών, πρωτεϊνούχων και λιπαρών τροφών, καθώς και την συνολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (Πηγή: Hughes, 2020).

Τον Μάιο του 2020, οι Mohr et al. δημοσίευσαν ακόμα μια μελέτη η οποία έκανε μια συνοπτική ανάλυση της αθλητικής εντερικής μικροχλωρίδας σε ό,τι αφορά τη διαμόρφωση των αθλητικών επιδόσεων, και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Οι ερευνητές εδώ αναφέρονται και πάλι στην αξία μιας διατροφής προσαρμοσμένης στον κάθε αθλητή ξεχωριστά -με έμφαση στο είδος του αθλήματος όπου προπονείται, και κάνουν λόγο για τους τρόπους με τους οποίους η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει την αθλητική απόδοση και μειώνει τον χρόνο αποθεραπείας μετά από τις προπονήσεις, μέσα από την διαμόρφωση της αξιοποίησης των θρεπτικών συστατικών της τροφής, της βιοσύνθεσης των διαφόρων βιταμινών, της ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου και της ανοσορρύθμισης. Άλλα σημαντικά συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν οι συγκεκριμένοι ερευνητές ήταν ότι οι αυξημένοι προπονητικοί ρυθμοί συνδέονται στενά με αυξημένη μικροβιακή ποικιλότητα στην εντερική μικροχλωρίδα (ιδιαίτερα με την αύξηση σε βακτηριακά στελέχη που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, όπως είναι τα *A. muciniphila* and *Veillonella*), και ότι η γενική κατάσταση της υγείας του κάθε αθλητή παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιακού προφίλ της εντερικής χλωρίδας του. Κλείνοντας, οι συγγραφείς αναφέρουν

ότι οι συστηματικές προπονήσεις φαίνεται να μειώνουν τη συχνότητα των χρόνων γαστρεντερικών συμβάντων -όπως είναι η αυξημένη εντερική διαπερατότητα, και ότι η άθληση γενικά διαδραματίζει σημαντικό ανοσορρυθμιστικό και βιοχημικό ρόλο -ώστε τελικά να ευνοείται η μεγιστοποίηση των αθλητικών επιδόσεων (Εικόνα 25).

Key Points 2 – Exercise and gut microbiota

- Higher cardiorespiratory fitness (as measured by VO_{2peak}) appears to be correlated positively with increases in microbial diversity and metabolic function, and increases in the SCFA butyrate.
- Exercise training can modulate the composition and metabolic capacity of the human gut microbiota in sedentary individuals.
- Changes in host phenotype may be more dependent on the metabolic capacity and metabolites of the microbiota, instead of strictly microbial composition.
- Changes in the gut microbiota exerted by exercise seem to depend on the physiological state of the individual.
- Gene content/diversity in the gut may be a better predictor of physiological states compared to species richness.
- Exercise may promote a rich bacterial community-induced shift in SCFA-producing taxa by providing selective advantage for the colonization of certain microbes, including *A. muciniphila* and *Veillonella*.
- Exercise induced shifts in metabolic capacity of the gut microbiota may be transient and likely dependent on repeated exercise stimuli.
- Prolonged excessive exercise has a deleterious influence on intestinal function, including increased intestinal permeability.
- Nearly all studies included in this review have shown positive correlations between gut taxa and exercise. Overall exercise appears to enrich microbiota diversity, stimulate the proliferation of bacteria which can modulate mucosal immunity, improve barrier functions, and functional pathways capable of producing substances (e.g., butyrate and propionate) that can increase performance and health.

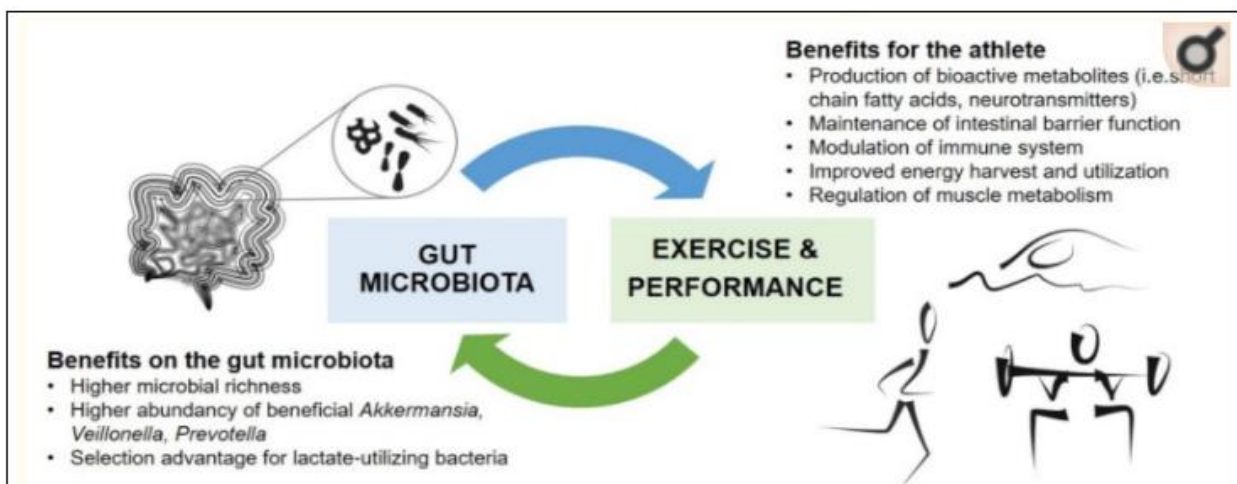
[Open in a separate window](#)

Εικόνα 25. Συνοπτικός πίνακας των ωφελειών της συστηματικής άθλησης στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας, και επομένως στη διαμόρφωση των αθλητικών επιδόσεων σε μακροχρόνια βάση (Πηγή: *Mohr et al., 2020*).

Τον Αύγουστο του 2020, οι Crowson & McClave έφεραν στο φως της δημοσιότητας ακόμα μια σημαντική συστηματική ανασκόπηση που διερευνούσε τον τρόπο με τον οποίον η σύσταση της μικροβιακής μικροχλωρίδας επιδρά στις επιδόσεις των αθλητών. Η ανασκόπηση δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην προσφορά της αθλητικής διατροφής στη ρύθμιση της ποιότητας της εντερικής μικροχλωρίδας σε διάφορα βακτηριακά στελέχη, και στο πώς η διατροφή αυτή μπορεί τελικά να επηρεάζει τις αθλητικές επιδόσεις. Προτείνει, τέλος, ως βέλτιστη στρατηγική για τη μεγιστοποίηση των επιδόσεων αυτών στο εγγύς μέλλον, τη

στοχευμένη κατάρτιση ενός ισορροπημένου και εμπλουτισμένου με προβιοτικά διαιτολογίου.

Δύο μήνες αργότερα (Οκτώβριος του 2020), οι Marttinen et al. δημοσιοποίησαν μια έρευνα, η οποία καταγινόταν με τη σχέση μεταξύ σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας, προβιοτικών και αθλητικής απόδοσης στους επαγγελματίες αθλητές και στους ανθρώπους που είναι σωματικά δραστήριοι. Η μελέτη υποστηρίζει ότι οι αθλητές και οι σωματικά δραστήριοι άνθρωποι τείνουν να έχουν μεγαλύτερη εντερική μικροβιακή ποικιλότητα και αυξημένα ποσοστά αποικισμού του εντέρου τους σε «ωφέλιμα» βακτηριακά γένη, όπως είναι τα *Akkermansia*, *Veillonella* και *Prevotella*. Τονίζει, ύστερα, την αμφίδρομη σχέση μεταξύ εντερικής μικροχλωρίδας και άθλησης, με την έννοια ότι αλληλοεπηρεάζονται και προς τις δύο κατευθύνσεις, και υπογραμμίζει το ρόλο της σύστασης της εντερικής μικροβιακής μικροχλωρίδας στον μεταβολισμό των υδατανθράκων (ειδικότερα: στον καταβολισμό των άπεπτων υδατανθράκων σε προπιονικό οξύ, βουτυρικό οξύ και πτητικά λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου) και των αμινοξέων, στους αθλητές και τους σωματικά δραστήριους ανθρώπους, σε σύγκριση με όσους ακολουθούν καθιστική ζωή. Ρυθμίζοντας επομένως τον μεταβολισμό αυτόν, οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα στελέχη της εντερικής μικροχλωρίδας συμμετέχουν σε μια σωρεία βιοχημικών λειτουργιών -που τελικά καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την αθλητική απόδοση (Εικόνα 26).

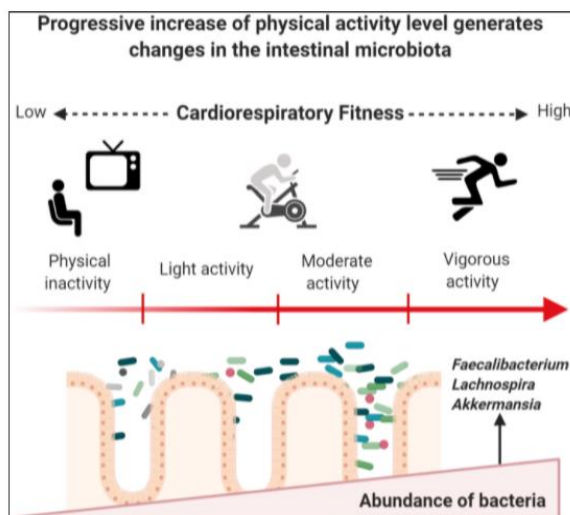


Εικόνα 26. Η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας και οι αθλητικές επιδόσεις: μια σχέση διαρκής και αμφίδρομη (Πηγή: Marttinen et al., 2020).

Τον Δεκέμβριο του 2021, οι Hughes & Holscher δημοσιοποίησαν μια άλλη σπουδαία έρευνα που μελετούσε την αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβίων της εντερικής

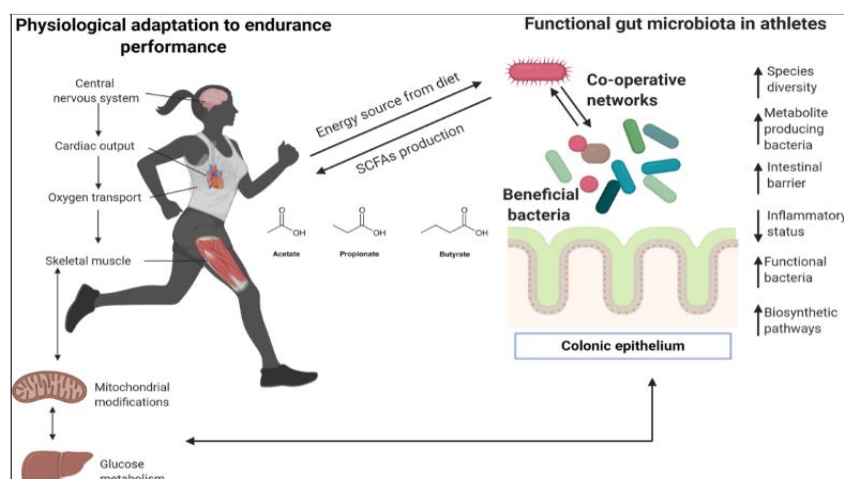
μικροχλωρίδας, διατροφής και άθλησης. Η έρευνα βλέπει τη διατροφή και την σύσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας ως δύο προτεινόμενους, εναλλακτικούς και ταυτόχρονα ενεργούμενους τρόπους για την μεγιστοποίηση της αθλητικής απόδοσης στους αθλητές, αφού και τα δύο έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχουν στη διατήρηση της αθλητικής φυσικής κατάστασης και στη διαμόρφωση της αθλητικής απόδοσης στις προπονήσεις. Προτείνει, λοιπόν, την φόρτιση των αθλητών με διατροφικά συμπληρώματα υδατανθράκων και πρωτεϊνών, καθώς και με σκευάσματα προβιοτικών και πρεβιοτικών -για την βέλτιστη δυνατή προπονητική τους επίδοση, δίνοντας έμφαση στον ρόλο των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στην παραγωγή των απαραίτητων για την θρεπτική υποστήριξη της άθλησης μεταβολιτών, αλλά και στην προαγωγή της φυσιολογικής γαστρεντερικής λειτουργικότητας και της ανοσορρύθμισης. Παράλληλα, οι ερευνητές εδώ κάνουν λόγο για συγκεκριμένες διατροφικές στρατηγικές που μπορεί (σε συνδυασμό με τη χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών) να αυξήσουν ή να μειώσουν την αθλητική απόδοση, όπως για παράδειγμα ο συνδυασμός μέτριας διατροφικής πρόσληψης σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες και υψηλής διατροφικής πρόσληψης σε φυτικής ίνες και ακόρεστα λιπαρά οξέα που έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα βοηθητικός για την βελτιστοποίηση της απόδοσης στην προπόνηση.

Τον Φεβρουάριο του 2021, οι Aya et al. εργάστηκαν πάνω στο θέμα τη σχέση μεταξύ της τακτικής σωματικής άσκησης και των μεταβολών στην εντερική μικροβιακή χλωρίδα σε ό,τι αφορά τις αθλητικές επιδόσεις. Οι ερευνητές στη συστηματική αυτή ανασκόπηση εστίασαν στην ανάλογη σχέση που υπάρχει μεταξύ της έντασης της τακτικής φυσικής δραστηριότητας και της ποικιλίας των μικροβίων που συνιστούν την εντερική μικροχλωρίδα του αθλητή (Εικόνα 27).



Εικόνα 27. Όσο η ένταση της άθλησης αυξάνεται στα διάφορα είδη αθλημάτων, τόσο αυξάνεται αντίστοιχα και η μικροβιακή ποικιλότητα της εντερικής μικροχλωρίδας (Πηγή: Aya et al., 2021).

Παράλληλα, ανέπτυξαν με λεπτομέρεια πώς συνδέεται η φυσιολογική απόκριση του οργανισμού των αθλητών στην άσκηση με τις αλλαγές στην εντερική τους μικροχλωρίδα, δίνοντας ιδιαίτερο βάρος στον ρόλο του κυτταρικού μεταβολισμού του συσπόμενου μυοκυττάρου, αλλά και του μεταβολισμού της γλυκόζης από το ήπαρ -υπονοώντας πώς οι αλλαγές αυτές τελικά διαμορφώνουν και την αθλητική απόδοση, κάθε φορά (Εικόνα 28).



Εικόνα 28. Η φυσιολογική απόκριση στην άσκηση και η σύσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας: δύο δρόμοι αλληλένδετοι με κοινό σκοπό την μεγιστοποίηση των επιδόσεων του αθλητή στις προπονήσεις (Πηγή: Aya et al., 2021).

Τον Μάρτιο του 2021, ο Makin έφεραν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας

ακόμα σπουδαίας δουλειάς στο περίφημο περιοδικό “Nature”, που αφορούσε το κατά πόσον η μικροβιακή ποικιλότητα του εντέρου επηρεάζει την αθλητική απόδοση. Παρόμοια με τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη, όπως η *Veillonella*, τείνουν να ανευρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο εντερικό τοίχωμα των αθλητών, σε σύγκριση με το εντερικό τοίχωμα των ανθρώπων που ακολουθούν καθιστική ζωή, και μάλιστα ασκούν σαφείς επιδράσεις στην απόδοση των αθλητών μέσα από την επαγωγή της ταχύτερης επούλωσης των κατεστραμμένων από την άθληση μυοκυττάρων, και την προώθηση του αποτελεσματικότερου ενεργειακού μεταβολισμού σε επίπεδο κυττάρων.

Τον Ιούνιο του 2021, οι Clauss et al. δημοσίευσαν μια αξιοσημείωτη συστηματική ανασκόπηση η οποία -και πάλι- πραγματευόταν το κατά πόσον η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι ικανή να επηρεάσει την απόδοση των διαφόρων αθλητών στις προπονήσεις τους. Η ανασκόπηση κατέληγε -μεταξύ άλλων- στο συμπέρασμα ότι στα αθλήματα αντοχής, που ο σπουδαιότερος σκοπός των αθλητών είναι η μεγιστοποίηση της ταχύτητάς τους μέσα στον περιορισμένο χρόνο της αθλητικής δράσης, ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας είναι διπλός: πρώτον συμμετέχοντας στον ομαλότερο μεταβολισμό του ηπατικού γλυκογόνου για την άμεση απελευθέρωση ενέργειας, και δεύτερον, συμβάλλοντας στην ταχύτερη διάθεση και αξιοποίηση του Οξυγόνου στην καρδιά και στους ταχέως συσπώμενους μύες. Με τους δύο αυτούς τρόπους, τα ποικίλα βακτήρια του εντέρου τελικά κατορθώνουν να αυξήσουν την απόδοση των αθλητών στα διάφορα αθλήματα ταχύτητας.

Τέλος, πολύ πρόσφατα, οι Gerardo Miranda-Comas et al. (2022), δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση, η οποία διερευνούσε τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην απόδοση των αθλητών στα διάφορα σπορ, μέσα από την αύξηση της ταχύτητας και της μυϊκής αντοχής, αλλά και την επιτάχυνση της επούλωσης των ιστών που -φυσιολογικά- καταστρέφονται κατά την άθληση. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης αυτής έδειξαν ότι, οι τακτικές προπονήσεις αλλάζουν σημαντικά τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας των αθλητών, επιφέροντας την επικράτηση ορισμένων «ωφέλιμων» για την υγεία βακτηριακών στελεχών και παράλληλα ότι η διατροφική συμπλήρωση με προβιοτικά φαίνεται να βελτιώνει την ανοσολογική λειτουργία και την ταχύτητα επούλωσης των ιστών των αθλητών, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτόν, στη μεγιστοποίηση των αθλητικών τους επιδόσεων.

Κεφάλαιο 6: Αθλητική διατροφή και προβιοτικά

Η σημασία του εμπλουτισμού της διατροφής των αθλητών με προβιοτικά είναι τεράστια. Αυτό συμβαίνει διότι συμβάλουν στη διατήρηση της καλής γενικής υγείας των αθλητών (μείωση πεπτικών ενοχλήσεων, ρύθμιση της ρουτίνας του εντέρου, μείωση της πιθανότητας εκδήλωσης ορισμένων ψυχικών παθήσεων όπως είναι η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές, και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, βελτίωση της μνήμης και της όρεξης, προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος από την εκδήλωση χρόνιων παθήσεων, μείωση της έντασης της εκδήλωσης του άσθματος ή άλλων αλλεργιών, βελτίωση της λειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος, ομαλοποίηση του σωματικού βάρους, διευκόλυνση της απορρόφησης των βιταμινών και της διεξαγωγής του ενεργειακού μεταβολισμού). Παράλληλα, ένας άλλος λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι διότι τα προβιοτικά βοηθούν στη βελτιστοποίηση των επιδόσεων των αθλητών, μέσα από διάφορους κυτταρικούς και υποκυτταρικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τη διακίνηση και αφομοίωση οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς τους συσπόμενους μύες, τη βελτίωση της σύστασης του σώματος με έμφαση στη μυϊκή μάζα, την ομαλοποίηση των επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα και τη μείωση των προπονητικών επιπέδων του ψυχοσωματικού stress (Amara & Shibl, 2015; Kechagia et al., 2013; Reid et al., 2019) (Εικόνα 29).

Processes	Reference
Enzymatic pathways, glycosaminoglycan degradation	Abubucker et al., 2012 ; Koppel et al., 2017
Energy metabolism (short chain fatty acids, glucose)	den Besten et al., 2013 ; Hartstra et al., 2015 ; Sonnenburg and Bäckhed, 2016
Neurotransmitter production	O'Mahony et al., 2015 ; Yano et al., 2015 ; Savidge, 2016
Vitamin absorption	Magnúsdóttir et al., 2015
Regulation of bile acid metabolism, (deoxycholic and lithocholic acids, bile salts)	Fiorucci and Distrutti, 2015 ; Weiss and Henet, 2017
Endocrine and gut hormone regulation	Neuman et al., 2015 ; Fukui et al., 2018
Adaptive immunity, mucosal and systemic immunity	Thaiss et al., 2016 ; Desselberger, 2018
Cell proliferation, mucosal barrier protection, inflammation	Morgan et al., 2012 ; Blander et al., 2017 ; Schirmer et al., 2018
Protection against pathogens	Zeng et al., 2016 ; Zhang et al., 2018
Vascularization, tri-ethylamine associated atherosclerosis, tri-ethylamine N-oxide (TMAO) production	Karlsson et al., 2012 ; Tang et al., 2013 ; Tang and Hazen, 2014
Bone mass	McCabe et al., 2015 ; Yan et al., 2016
Appetite signaling, obesity	Hentzer and Givskov, 2003 ; Ley et al., 2006
Metabolic transformation of xenobiotics (small molecules foreign to the body)	Koppel et al., 2017

Εικόνα 29. Μερικές από τις σημαντικότερες ωφέλειες των προβιοτικών στους αθλητές, αλλά και γενικότερα στους ανθρώπους που τα λαμβάνουν σε τακτική βάση (Πηγή: Reid et al., 2019).

Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητο να τονιστεί ότι μια ισορροπημένη αθλητική διατροφή,

δεν περιλαμβάνει μονάχα το σκέλος των προβιοτικών. Το πρώτο σημαντικό στοιχείο στη σύνθεση ενός ισορροπημένου αθλητικού διαιτολογίου, είναι το θερμιδικό περιεχόμενο, καθώς και η σύσταση στις τρεις βασικές κατηγορίες των μακροστοιχείων (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπίδια). Σε ό,τι αφορά το κομμάτι της ενεργειακής σύστασης (θερμιδικό περιεχόμενο), υπάρχουν ειδικοί -στην επιστήμη της Διαιτολογίας- τύποι με βάση τους οποίους μπορεί κανείς να υπολογίσει τις ανάγκες σε ενέργεια του κάθε αθλητή, λαμβάνοντας υπόψιν τα σωματομετρικά του χαρακτηριστικά (ύψος, βάρος, ποσοστό άλιπης μάζας), αλλά και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας που προκύπτει από τις τακτικές προπονήσεις. Χαρακτηριστική είναι η εξίσωση Harris-Benedict, που ορίζει τον συνολικό ημερήσιο αριθμό θερμίδων από τη γενική μαθηματική σχέση: $BMR (kcal) = 655.1 + (9.563 \times \text{βάρος [kg]}) + (1.85 \times \text{ύψος [cm]}) - (4.676 \times \text{ηλικία [χρόνια]})$ -με μικρές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δύο φύλων. Στο ποσό αυτό των ημερήσιων θερμίδων προστίθεται ένα 15-35% επιπλέον, αναλόγως του επιπέδου της σωματικής δραστηριότητας, και παράλληλα προσδιορίζεται με σχετική ακρίβεια η σύνθεση του αθλητικού διαιτολογίου σε υδατάνθρακες (το 50-60% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών), σε πρωτεΐνες (το 10-25% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών), και σε λιπίδια (το 20-35% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών) (Brończyk-Puzoń et al, 2015; Tapsell et al, 2016; Chen et al, 2018). Θα πρέπει να τονιστεί, στο σημείο αυτό, ότι οι αθλητές που καταγίνονται με αθλήματα ταχύτητας, όπου ο οργανισμός καλείται να κινητοποιήσει κατά το δυνατόν συντομότερα ό,τι αποθέματα ενέργειας υπάρχουν, αυξάνονται οι διατροφικές ανάγκες σε υδατάνθρακες, κατά κύριο λόγο, οι οποίοι θα πρέπει να χορηγούνται οπωσδήποτε πριν από κάθε προπόνηση – προκειμένου να μην «καούν» όλα τα αποθέματα του γλυκογόνου, και ο οργανισμός εκτραπεί προς τη β' οξειδωση των λιπαρών οξέων (με συνοδή παρενέργεια: την παραγωγή των νευροτοξικών κετονοσομάτων). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους υδατάνθρακες είναι 6-12g/kg βάρος σώματος, και θα πρέπει -στους αθλητές αυτούς- να καλύπτουν τουλάχιστον το 60% των ημερήσιων θερμίδων τους. Αντίθετα, σε ό,τι αφορά τις ανάγκες τους σε πρωτεΐνες και σε λιπαρά οξέα, μελέτες δείχνουν πως οι αθλητές που καταγίνονται με αθλήματα ταχύτητας δεν έχουν κάποια ιδιαίτερη ανάγκη σε διατροφικό συμπλήρωμα, πριν ή μετά από την προπόνηση, αλλά καλύπτονται –σε γενικές γραμμές- εφόσον η διατροφή τους περιλαμβάνει επαρκή αριθμό θερμίδων. Σημαντικός επίσης είναι πάντα ο ρόλος των φυτικών ινών (συνιστάται η λήψη τουλάχιστον 30gr/ημέρα) μέσα από τα φρέσκα φρούτα, τους χυμούς και τα λαχανικά (σαλάτες, βρασμένα) (Brończyk-Puzoń et al, 2015). Δε θα πρέπει φυσικά να παραλείπεται και η τακτική ενυδάτωση κάθε αθλητή, τόσο κατά τη διάρκεια των προπονήσεων, όσο και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας -όποτε αυτό είναι

απαραίτητο. Όλα τα γεύματα της ημέρας κάθε αθλητή, θα πρέπει να είναι ισορροπημένα (ποιοτικά και ποσοτικά), και επιπλέον, συνίσταται να κατανέμονται μέσα στη μέρα σε πέντε ή έξι μικρές μερίδες, που καθεμιά τους να περιλαμβάνει τρόφιμα από όλες τις ομάδες. Ο λόγος για τον οποίον οι αθλητές συνίσταται κατά κανόνα να καταναλώνουν μικρές ποσότητες και πιο συχνά (σε σχέση π.χ. με το να έκαναν 3 μεγάλα γεύματα ημερησίως) είναι διότι με τον τρόπο αυτόν αναπληρώνονται ταχύτερα οι αποθήκες γλυκογόνου του ήπατος και των μυών, και επιπλέον με τον τρόπο αυτόν αποφεύγονται οι (φυσιολογικές) υπογλυκαιμίες 2-3 ώρες μετά από κάθε γεύμα -που θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν τις αθλητικές τους επιδόσεις. Τέλος, πριν μπούμε στο κατεξοχήν θέμα της διατροφικής αναπλήρωσης με προβιοτικά, αξίζει να αναφερθεί ότι πολλοί αθλητές καταφεύγουν σε διάφορα εργογόνα βοηθήματα, προκειμένου να αυξήσουν τις αθλητικές τους επιδόσεις, τόσο κατά τις προπονήσεις τους, όσο και κατά τις αγωνιστικές τους περιόδους. Τα εργογόνα αυτά βοηθήματα χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: (α) τα σίγουρα αποτελεσματικά εργογόνα βοηθήματα, που περιλαμβάνουν τους υδατάνθρακες, την κρεατίνη, την καρνιτίνη (συγχωρηγούμενη με υδατάνθρακες), τη σόδα και την καφεΐνη, (β) τα πιθανώς αποτελεσματικά εργογόνα βοηθήματα, που περιλαμβάνουν τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου, τη γλουταμίνη, τη γλυκερόλη, τα νιτρικά άλατα, καθώς και τον συνδυασμό καφεΐνης-εφεδρίνης, και (γ) τα εργογόνα βοηθήματα που είναι ακόμα πολύ νωρίς για να αποδειχθεί η κλινική τους αποτελεσματικότητα -και στα οποία εντάσσονται οι τριακυλογλυκερόλες μεσαιάς αλύσου και η ριβόζη (Porrini & Del Bo, 2016; Moriones & Santos, 2017).

Ειδικότερα τώρα για τον εμπλουτισμό της αθλητικής διατροφής σε προβιοτικά, πολλές πρόσφατες μελέτες έχουν δημοσιευτεί, που εστιάζουν τόσο στα βακτηριακά στελέχη που τείνουν να προτιμώνται, όσο και στις ευεργετικές επιδράσεις της διατροφικής χορήγησης προβιοτικών στην αθλητική υγεία και ευεξία. Έτσι λοιπόν, τον Οκτώβριο του 2014, οι Pyne et al. δημοσίευσαν μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση που διερευνούσε τα κλινικά και φυσιολογικά οφέλη της διατροφικής χορήγησης προβιοτικών σε αθλητές. Οι μελέτες που περιελάμβανε η ανασκόπηση έδειξαν ότι η συστηματική διατροφική χρήση προβιοτικών συμβάλει στη διατήρηση της γαστρεντερικής υγείας των αθλητών (ανακούφιση από συμπτώματα που περιλαμβάνουν τη ναυτία, τον μετεωρισμό, τις κοιλιακές κράμπες, τη δυσπεψία και τις διαταραχές τη ρουτίνας του εντέρου), καθώς και της ανοσολογικής τους λειτουργίας -και ιδιαίτερα μάλιστα σε περιόδους εντατικών προπονήσεων. Ωστόσο, οι συγγραφείς της ανασκόπησης τονίζουν εδώ ότι η διατροφική συμπλήρωση με προβιοτικά δεν θα πρέπει να γίνεται άκριτα, αλλά με την επιλογή των

κατάλληλων βακτηριακών στελεχών, στη σωστή δοσολογία, στον σωστό χρόνο και τηρώντας πάντα τις προδιαγραφές της παρασκευάστριας εταιρείας για τη συντήρηση και τη φύλαξή τους.

Τον Φεβρουάριο του 2017, οι Smarkusz et al. δημοσιοποίησαν τα συμπεράσματα μιας ακόμα αξιοσημείωτης μελέτης που εστίαζε στον ρόλο της διατροφικής συμπλήρωσης των αθλητών με προβιοτικά, στη βελτίωση των αθλητικών επιδόσεων -ειδικότερα μάλιστα σε αθλήματα μεγάλων απαιτήσεων όπως είναι οι μαραθώνιοι, το τρίαθλο και η ποδηλασία. Η μελέτη κάνει λόγο για το πόσο ενοχλητικά και δυσμενή για την επίδοση των αθλητών είναι ορισμένα αναπνευστικά και πεπτικά προβλήματα, τα οποία ωστόσο αποδεικνύεται στην πράξη να βρίσκουν σημαντική ανακούφιση με τη διατροφική αναπλήρωση σε συγκεκριμένα στελέχη προβιοτικών. Ωστόσο, οι ερευνητές κάνουν λόγο για την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων ερευνών στο κομμάτι αυτό, στο εγγύς μέλλον, αλλά και για την ανάγκη εξειδίκευσης σε συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη

Τον Ιούνιο του 2019, οι Vitale & Getzin έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα σημαντικής συστηματικής ανασκόπησης που σκοπό είχε να εκτιμήσει και να συνοψίσει με κριτικό τρόπο την αξία της διατροφικής αναπλήρωσης με προβιοτικά αθλητών που προπονούνται σε αθλήματα αντοχής. Οι ερευνητές εδώ, αφού έγραψαν εκτεταμένα για την ιδανική σύσταση ενός ολοκληρωμένου προγράμματος αθλητικής διατροφής, εξειδίκευσαν τη ματιά τους στο κομμάτι της αξίας των προβιοτικών, και ιδιαίτερα του εμπλουτισμού της αθλητικής διατροφής σε συγκεκριμένα ωφέλιμα βακτηριακά στελέχη, όπως είναι τα: *Lactobacillus* και *Bifidobacteria*, στην ανοσολογική ενίσχυση και στην αναπνευστική και γαστρεντερική ανακούφιση των αθλητών αυτών.

Τον Αύγουστο του 2019, οι Wosinska et al. δημοσίευσαν μια αξιολογική μελέτη με θέμα τον ρόλο των προβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα των αθλητών. Η μελέτη αυτή αναφέρθηκε και στο παραπάνω υποκεφάλαιο της παρούσας πτυχιακής εργασίας, αναφέρεται ωστόσο ξανά εδώ, διότι τα αποτελέσματά της εστιάζουν όχι μόνο στον ρόλο της σύστασης της εντερικής μικροχλωρίδας στην διαμόρφωση του ύψους των αθλητικών επιδόσεων, αλλά και στην σύνδεση που υπάρχει μεταξύ προβιοτικών και αθλητικής υγείας. Έτσι, τα αποτελέσματα των ερευνητών αυτών συμπεριλαμβάνουν (εκτός από τα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω) και ότι ιδιαίτερα ο εμπλουτισμός της διατροφής σε προβιοτικά που θα περιλαμβάνουν τα βακτηριακά είδη *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* και *Saccharomyces* είναι πολύ ωφέλιμος στην αύξηση της αθλητικής απόδοσης, στα περισσότερα αθλήματα αντοχής (Εικόνα 30). Τέλος, η συγκεκριμένη ανασκόπηση μίλησε και για τον ρόλο των προβιοτικών νέας γενιάς (next generation probiotics) στην βελτίωση

της αθλητικής υγείας, υπερτονίζοντας τον ρόλο των *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* και *Eubacterium*.

Table 2. Traditional probiotics and next-generation probiotics and their benefits.

Probiotic Genus *	Found in the Body	Dietary Source:	Potential Benefits Attributed to Specific Strains	References
<i>Lactobacillus</i>	Colon, gut and vagina	Yoghurt, fermented foods, bread, sauerkraut, wine etc.	Gastroenteritis, easing lactose intolerance, immune system modulation, alleviating inflammation, lowering cholesterol, cancer protection, modulating brain activity, preventing pathogen colonisation, bile resistant.	[60–62,68,82–87]
<i>Bifidobacterium</i>	Colon, oral cavity, breast milk and vagina	Yoghurt, kombucha, sauerkraut, kefir etc.	Bile resistant, easing lactose intolerance, antibiotic-associated diarrhoea, eczema, immune system modulation, cholesterol lowering abilities	[68,71,88–90]
<i>Saccharomyces</i>	Colon, decaying fruit, plants, soil, insects	Wine, yoghurt, kombucha, sauerkraut etc.	Travellers' diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, preventing recurring <i>Clostridium difficile</i> infections, irritable bowel syndrome	[77–79]
<i>Escherichia coli</i>	Colon	Capsules	Antagonistic properties against a variety of pathogens, production of defensin, tight-junction protein modification, irritable bowel disorder, constipation, pro-inflammatory properties and colon cancer	[50–54,91]
<i>Bacteroidetes</i>	Colon	-	Immune system modulation, intestinal homeostasis	[92–94]
<i>Akkermansia</i>	Colon	-	Gut barrier function, fat mass storage, glucose homeostasis, immune system stimulation, production of Vitamin B12	[95–101]
<i>Faecalibacterium</i>	Colon	-	Immune system modulation, ease inflammation	[102,103]
<i>Eubacterium</i>	Colon	-	Improve insulin sensitivity, increase energy production, produce Vitamin B12, maintain intestinal homeostasis, colon detoxification, reducing the symptoms of colitis	[104–107]

* Some of the mentioned genera are regarded as potential probiotics.

Εικόνα 30. Ο ρόλος των σημαντικότερων προβιοτικών στη διαμόρφωση του επιπέδου της αθλητικής υγείας. Ξεχωρίζουν τα βακτηριακά είδη *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* και *Saccharomyces* (Πηγή: *Wosinska et al., 2019*).

Τον Σεπτέμβριο του 2019, οι Möller et al. δούλεψαν πάνω σε άλλη μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση, με θέμα την επίδραση της διατροφικής συμπλήρωσης των αθλητών με προβιοτικά στην γενική τους υγεία και ευεξία. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 24 πρωτότυπες μελέτες, τα αποτελέσματα των οποίων συνηγορούν υπέρ της θέσης ότι η διατροφική συμπλήρωση με προβιοτικά συμβάλει στη βελτίωση της λειτουργικότητας του ανοσοποιητικού, του αναπνευστικού και του πεπτικού συστήματος των αθλητών σε σημαντικό βαθμό -παρόλο που κάθε επιμέρους μελέτη είχε τα δικά της ξεχωριστά πρωτόκολλα χορήγησης, που αξίζει στο μέλλον να μελετηθούν διεξοδικότερα. Δύο μήνες αργότερα (Νοέμβριος του 2019), οι Sivamaruthi et al. έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα αξιόλογης συστηματικής ανασκόπησης, που είχε ως κεντρικό θέμα τον ρόλο των προβιοτικών της διατροφής στην κατάσταση υγείας των αθλητών. Η ανασκόπηση αναφέρει το σύνολο των κινδύνων στους οποίους εκτίθεται καθημερινά η υγεία των αθλητών, εξαιτίας της υπερεντατικής τους προσπάθειας, των συχνών ταξιδιών, της έλλειψης επαρκούς ύπνου και του μεγάλου ψυχοσωματικού stress των προπονήσεων και των αγωνιστικών προσπαθειών, και στη συνέχεια εκθειάζει τον ρόλο των προβιοτικών

για την αθλητική υγεία -θέτοντας ωστόσο ως προϋπόθεση το να χορηγούνται τα σωστά βακτηριακά στελέχη, στη σωστή δοσολογία και με τη σωστή φαρμακοτεχνική μορφή, για τη σωστή χρονική διάρκεια, και στον «σωστό» αθλητή (δηλαδή, στον αθλητή που πραγματικά τα χρειάζεται). Παράλληλα, στην ανασκόπηση γίνεται λόγος για ορισμένες ιδανικές δοσολογίες προβιοτικών για τους αθλητές, που περιλαμβάνουν ενδεικτικά: η χορήγηση *L. rhamnosus* GG (σε ημερήσια δοσολογία 4×10^{10} CFU), τη χορήγηση *L. acidophilus* LAFTI®L10 (σε ημερήσια δοσολογία 2×10^{10} CFU), τη χορήγηση *L. casei* Shirota (σε ημερήσια δοσολογία 1.3×10^{10} CFU), τη χορήγηση *L. fermentum* (PCC®) (σε ημερήσια δοσολογία 1×10^9 CFU), καθώς και τη χορήγηση διαφόρων συνδυασμών βακτηριακών στελεχών, με ποικίλα κλινικά αποτελέσματα. Το γενικό συμπέρασμα από την ανασκόπηση όλων αυτών των μελετών είναι ότι ο διατροφικός εμπλουτισμός με προβιοτικά της καθημερινής διαίτας των αθλητών έχει ως αποτέλεσμα την σημαντική ενίσχυση της γενικής τους υγείας, κυρίως σε ό,τι αφορά την ανοσολογική τους λειτουργία και την αντοχή τους απέναντι στις έντονες ψυχοσωματικές καταπονήσεις των προπονήσεων.

Τον Απρίλιο του 2020, οι Lee et al. δημοσίευσαν μια άλλη αξιολογή πρωτογενή μελέτη, που είχε ως θέμα το πώς η διατροφική αναπλήρωση των αθλητών με το βακτηριακό στέλεχος *Lactobacillus salivarius* Subspecies *salicinius* SA-03 αυξάνει τις αθλητικές προπονητικές επιδόσεις και μειώνει τη φυσική κόπωση της προπονητικής προσπάθειας. Η μελέτη διεξήχθη με πειραματόζωα της αρσενικούς ποντικούς που υποβάλλονταν σε φυσική δραστηριότητα, και τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η διατροφική αναπλήρωσή τους με το βακτηριακό στέλεχος *Lactobacillus salivarius* Subspecies *salicinius* SA-03 για 4 εβδομάδες, είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική αύξηση της μυικής τους δύναμης, την βελτίωση της φυσικής τους αντοχής, την αυξημένη αποθηκευτική δραστηριότητα του γλυκογόνου στο ήπαρ και τους μύες, τη μείωση της εναπόθεσης γαλακτικού οξέος στους συσπόμενους (κατά τη φυσική δραστηριότητα) μύες, καθώς και τη μείωση των επιπέδων BUN, αμμωνίας και CK στον ορό του αίματος μεταπροπονητικά. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ξεκάθαρα πώς το σωστό προβιοτικό, στη σωστή δοσολογία και για τη σωστή διάρκεια διατροφικής συμπλήρωσης μπορεί να έχει θεαματικά αποτελέσματα σε πολλές βιοχημικές και φυσικές παραμέτρους της άσκησης, στα πειραματόζωα και πιθανώς και στους ανθρώπους.

Τον Οκτώβριο του 2020, οι Son et al. εργάστηκαν πάνω σε μια άλλη σπουδαία μεγάλη μελέτη, που αφορούσε το κατά πόσον η διατροφική πρόσληψη προβιοτικών στους αθλητές εξαρτάται από την ταυτόχρονη σύσταση της διατροφής τους σε πρωτεΐνες και σε φυτικές ίνες. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές εδώ υποστηρίζουν ότι μια αθλητική διατροφή που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και φτωχή σε φυτικές ίνες «καταργεί» τα οφέλη της φυσικής

άσκησης στη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας του αθλητή, και παράλληλα μειώνει τους πληθυσμούς των ευεργετικών βακτηριακών στελεχών στο έντερο, τουλάχιστον για τα στελέχη *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, και *Bifidobacterium bifidum*.

Τον Νοέμβριο του 2020, οι Ralf Jäger et al. δημοσίευσαν μια σημαντική συστηματική ανασκόπηση (review) που έκανε μια συνοπτική περίληψη όλων των -μέχρι τότε- επιστημονικών δεδομένων σχετικά με τον ρόλο των προβιοτικών στην αθλητική διατροφή. Η ανασκόπηση, αφού έκανε μια πλήρη αναφορά στις ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών για την υγεία και τις επιδόσεις των αθλητών, επεσήμανε ότι τα οφέλη από τη συμπληρωματική χορήγηση των προβιοτικών δεν είναι γενικευμένα, αλλά εξειδικεύονται ανάλογα με το βακτηριακό στέλεχος που χορηγείται-κάθε φορά- στον αθλητή, και με την δοσολογία. Ειδικότερα, οι συγγραφείς εδώ αναφέρουν ότι τα ευεργετικότερα -για τη μεγιστοποίηση των αθλητικών επιδόσεων- στελέχη είναι το *Lactobacillus plantarum* σε δόσεις που κυμαίνονται στα όρια μεταξύ: 3×10^{10} CFU/24ωρο και 9×10^{10} CFU/24ωρο, καθώς και τα στελέχη *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, και *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* (σε ημερήσιες δόσεις των 25×10^9 CFU), καθώς και το στέλεχος *Lactobacillus salivarius* σε ημερήσιες δόσεις των 2×10^8 CFU. το στέλεχος *Lactobacillus casei* Shirota σε ημερήσιες δόσεις των 4×10^{10} CFU, καθώς και το στέλεχος *Lactobacillus paracasei* σε ημερήσιες δόσεις των 5×10^9 CFU.

Τον Μάιο του 2021, οι Schreiber et al. έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας ακόμα σπουδαίας πρωτογενούς μελέτης με θέμα την εκτίμηση του κατά πόσον η διατροφική συμπλήρωση με προβιοτικά μπορούσε να βοηθήσει μια ομάδα αθλητών (επαγγελματιών ποδηλατών) στο να βελτιώσουν τη φυσική τους κατάσταση, να μειώσουν τους δείκτες φλεγμονής τους και να καταστείλουν την ένταση των γαστρεντερικών τους συμπτωμάτων. Το δείγμα της μελέτης (που ήταν διπλή και τυφλή) αποτέλεσαν 27 άνδρες ποδηλάτες, που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μία έλαβε συμπλήρωμα διατροφής με πολλαπλά στελέχη προβιοτικών και η άλλη έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo). Στη συνέχεια ελήφθησαν τα απαραίτητα βιολογικά δείγματα, και οι αθλητές υπεβλήθησαν σε διάφορα τεστ μυικής αντοχής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που είχε λάβει τα διατροφικά συμπληρώματα των προβιοτικών είχε χαμηλότερα ποσοστά ναυτίας, μετεωρισμού και εμέτων, τόσο κατά την ηρεμία, όσο και στη διάρκεια των ποδηλατικών προπονήσεων, ενώ οι φλεγμονώδεις δείκτες τους (CRP, IL-6 και TNFα) δεν παρουσίασαν κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Δύο μήνες αργότερα (Ιούλιος του 2021), οι Tavakoly et al. εργάστηκαν πάνω σε μια μετα-ανάλυση που μελετούσε την επίδραση της διατροφικής χορήγησης προβιοτικών στην

ανοσολογική λειτουργία των αθλητών. Η μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε πολύ πρόσφατα δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (μέχρι και τον Φεβρουάριο του 2021), και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τακτική διατροφική χορήγηση προβιοτικών τείνει να μειώνει σημαντικά τα ποσοστά των T-κυτταροτοξικών κυττάρων στο αίμα των αθλητών, όταν η χορήγηση γίνεται το πολύ για 4 εβδομάδες, ενώ παράλληλα αυξάνει το ποσοστό των μονοκυττάρων και των λευκοκυττάρων όταν χορηγούνται πολυβακτηριακά σκευάσματα. Τα ευρήματα αυτά, με άλλα λόγια, συνηγορούν και στην πράξη (με ερευνητικά τεκμήρια) υπέρ της θέσης ότι η στοχευμένη διατροφική συμπλήρωση των αθλητών με προβιοτικά βελτιώνει σημαντικά τους ανοσολογικούς τους δείκτες, καθιστώντας τους έτσι πιο ανθεκτικούς στην προσβολή από διάφορες λοιμώξεις στη διάρκεια των απαιτητικών τους προπονήσεων.

Την ίδια περίοδο (Νοέμβριος του 2021), οι Jara Díaz-Jiménez et al. έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση, που διερευνούσε την επίδραση των προβιοτικών, ως κομμάτι της καθημερινής τους διατροφής, στις επιδόσεις αντοχής των αθλητών. Η ανασκόπηση κάνει λόγο για όλα τα οφέλη των προβιοτικών στην υγεία των αθλητών (ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος, μείωση του οξειδωτικού stress, μείωση της έντασης της γαστρεντερικής δυσφορίας κ.ά.). Οι επιμέρους μελέτες -στο σύνολό τους- αναφέρονταν στη διατροφική συμπλήρωση με τα βακτηριακά στελέχη: *Lactobacillus plantarum* P128, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* (σε ημερήσια δοσολογία 10×10^9 CFU), *Lactobacillus-Acidophilus* (σε ημερήσια δοσολογία 10×10^9 CFU), *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* Olympic No. 1, *Bifidobacterium* (B.) *breve*, *Streptococcus* (S.) *thermophilus* και *Lactobacillus casei* Shirota. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν ότι η τακτική λήψη -από τους αθλητές- των παραπάνω προβιοτικών (σε οποιαδήποτε φαρμακοτεχνική μορφή, π.χ. σε κάψουλες ή σε φακελίσκους με σκόνη) για ποικίλο χρονικό διάστημα (12-140 μέρες), σε ποικίλους χρόνους μέσα στη μέρα, μαζί ή χωριστά από τα κύρια γεύματα, και σε ποικίλες δοσολογίες, είχε τελικά ως συνέπεια τη σημαντική αύξηση της προπονητικής τους αντοχής.

Πολύ πιο πρόσφατα, τον Φεβρουάριο του 2022, οι Heimer et al. δημοσιοποίησαν μια ακόμα σημαντική συστηματική ανασκόπηση με θέμα την επίδραση της διατροφικής λήψης προβιοτικών από αθλητές στην υγεία του αναπνευστικού, του πεπτικού και του ανοσοποιητικού τους συστήματος. Τα αποτελέσματα, σε ό,τι αφορά την υγεία των αθλητών, έδειξαν ότι το 50% αυτών είδε αξιοσημείωτη βελτίωση στη λειτουργία του αναπνευστικού τους συστήματος, το 27% είδε βελτίωση της γαστρεντερικής του λειτουργίας και το 50%

είδε σημαντική βελτίωση της φυσικής του ανοσίας. Για τα αποτελέσματα αυτά, χορηγήθηκαν -ενδεικτικά- τα εξής βακτηριακά στελέχη: *S. thermophilus* (σε ημερήσια δόσολογία: 1×10^5 CFU), *L. delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* (σε ημερήσια δόσολογία: 1×10^5 CFU), *L. salivarius*, *L. casei*, *L. plantarum* (σε ημερήσια δόσολογία: 3×10^{10} CFU), *L. gasseri* (σε ημερήσια δόσολογία: 2.6×10^9 CFU), *B. bifidum* και *B. Longum* (σε ημερήσια δόσολογία: 0.2×10^9 CFU), *L. gasseri*, (σε ημερήσια δόσολογία: 1×10^9 CFU), *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *B. lactis*, *B. breve*, *B. Bifidum* και *S. thermophilus* (σε ημερήσια δόσολογία: 4.5×10^{10} CFU), *B. animalis* ssp. *lactis* (σε ημερήσια δόσολογία: 2×10^{10} CFU), *L. acidophilus*, *B. animalis* ssp. *lactis*, (σε ημερήσια δόσολογία: 5×10^9 CFU), *B. bifidum*, *B. lactis*, *E. faecium*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, and *L. lactis*, (σε ημερήσια δόσολογία: 2.5×10^9), καθώς και συνδυασμοί αυτών. Και τέλος, την ίδια περίοδο (Φεβρουάριος του 2022), οι Santibañez-Gutierrez et al. έφεραν στο φως της δημοσιότητας ακόμα μία αξιόλογη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, με σκοπό να διερευνήσουν τις επιδράσεις της διατροφικής αναπλήρωσης των αθλητών με προβιοτικά, στον αερόβιο μεταβολισμό τους κατά τη διάρκεια των προπονήσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διατροφική αναπλήρωση με προβιοτικά προσφέρει στους αθλητές μια μικρή, αλλά σημαντική βοήθεια στην βελτίωση των αθλητικών τους επιδόσεων όταν απαιτείτο αερόβιος μεταβολισμός, ενώ φαίνεται ότι τα αποτελέσματα αυτά είχαν σαφή δόσοεξαρτώμενο χαρακτήρα, και μεγάλη σημασία είχε η διάρκεια της χορήγησης του προβιοτικού, αλλά και το είδος του -αφού παρατηρήθηκε πως στις ομάδες των αθλητών που χορηγούνταν δόσεις μεγαλύτερες των 30×10^9 CFU, στις ομάδες που η αναπλήρωση διαρκούσε μέχρι 4 εβδομάδες, και στις ομάδες που χορηγείτο ένα μόνο βακτηριακό στέλεχος, τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη φυσική κατάσταση των αθλητών ήταν εμφανώς καλύτερα.

Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του μικροβιώματος του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα. Αποκτάται σταδιακά μετά από τη γέννηση, και σταθεροποιείται κατά την ηλικία των τριών περίπου ετών. Αποτελείται από 400-500 διαφορετικά γένη μικροβίων -ο αριθμός των οποίων αυξάνει εκθετικά προχωρώντας από το λεπτό έντερο προς το ορθό, και από άποψη μικροβιολογικής κατάταξης, υπολογίζεται ότι το 99% των βακτηρίων που αποικίζουν το έντερο είναι αναερόβια. Εκτός από τα βακτήρια, το ανθρώπινο έντερο αποικίζεται εσωτερικά και από μια ευρεία γκάμα συμβιωτικών μυκήτων, που επίσης ασκούν ωφέλιμο ρόλο. Η παρουσία και η ανάπτυξη του καθενός από τα μικροβιακά αυτά είδη στο εσωτερικό του ανθρώπινου εντέρου είναι μια διαδικασία δυναμική και εξαρτώμενη από πολλούς παράγοντες (όπως είναι η ποιότητα της διατροφής και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος). Επομένως, είναι αναμενόμενο άλλοτε ο αριθμός τους να είναι επαρκής -και επομένως να συμβιώνουν αρμονικά με τον οργανισμό του ξενιστή (συμβίωση), και άλλοτε ο αριθμός τους να είναι χαμηλότερος ή και υπερβολικά αυξημένος - οπότε και να παρατηρείται το φαινόμενο της δυσβίωσης. Επειδή ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού είναι σπουδαίος, οι περιπτώσεις της δυσβίωσης δημιουργούν πολλά και περίπλοκα προβλήματα που εύκολα μπορεί να προληφθούν με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, και -εφόσον χρειαστεί- τη διατροφική αναπλήρωση με κάποιο σκεύασμα προβιοτικών. Στο πλαίσιο αυτό, η αθλητική διατροφή αποτελεί μια στέρεη προέκταση της διατροφής των υγιών ενηλίκων -με τη διαφορά όμως ότι θα πρέπει να είναι σχεδιασμένη κατά τρόπο τέτοιο, ώστε να καλύπτονται πλήρως οι αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις των προπονήσεων και των αγωνιστικών περιόδων των αθλητών -και ιδιαίτερα για τις περιπτώσεις που ασκούν κάποιο άθλημα ταχύτητας ή αντοχής. Στις περιπτώσεις αυτές, η πρόσφατη διεθνής βιβλιογραφία παρέχει πολυάριθμα παραδείγματα που επισημαίνουν ότι η επιλεκτική διατροφική αναπλήρωση του σωστού προβιοτικού, στη σωστή φαρμακοτεχνική μορφή, συχνότητα και δοσολογία, αλλά και στον «σωστό» αθλητή (δηλαδή, στον αθλητή που το έχει πραγματικά ανάγκη), μπορεί να επιφέρει πληθώρα ευεργετικών συνεπειών, τόσο για τις κατεξοχήν αθλητικές του επιδόσεις, όσο και για την ενίσχυση της σωματικής του υγείας και ευεξίας. Τα επόμενα χρόνια, απαιτείται να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες γύρω από το θέμα της αθλητικής διατροφής, και της θέσης που ενδείκνυται να έχουν τα διάφορα (μονοβακτηριακά ή πολυβακτηριακά) σκεύασματα προβιοτικών, ώστε να διασφαλίζεται η υγεία των αθλητών, και να προάγονται στο μέγιστο

οι αθλητικές τους δυνατότητες, σε βάθος χρόνου.

Βιβλιογραφία

- Almeida, C., Barata, P., & Fernandes, R. (2021). The influence of gut microbiota in cardiovascular diseases-A brief review. *Porto Biomedical Journal*, 6(1), 1-4. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000106>
- Amara, A. A., & Shibl, A. (2015). Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.07.001>
- Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PloS one*, 16(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>
- Bassis, C. M., Erb-Downward, J. R., Dickson, R. P., Freeman, C. M., Schmidt, T. M., Young, V. B., Beck, J. M., Curtis, J. L., & Huffnagle, G. B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>
- Biragyn, A., & Ferrucci, L. (2018). Gut dysbiosis: A potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging. *The Lancet. Oncology*, 19(6), 295–304. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30095-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30095-0)
- Brończyk-Puzoń, A., Piecha, D., Nowak, J., Koszowska, A., Kulik-Kupka, K., Dittfeld, A., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2015). Guidelines for dietary management of menopausal women with simple obesity. *Menopause Review*, 14(1), 48–52. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.48678>
- Camirero, A., Meisel, M., Jabri, B., & Verdu, E. F. (2019). Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 7–18. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0064-z>
- Capuco, A., Urits, I., Hasoon, J., Chun, R., Gerald, B., Wang, J. K., Kassem, H., Ngo, A. L., Abd-Elsayed, A., Simopoulos, T., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020). Current perspectives on gut microbiome dysbiosis and depression. *Advances in Therapy*, 37(4), 1328–1346. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>
- Chen, Y., Michalak, M., & Agellon, L. B. (2018). Importance of nutrients and nutrient metabolism on human health. *The Yale Journal of Biology And Medicine*, 91(2), 95–103.

- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practice*, 7(4), 1-22. <https://doi.org/10.4081/cp.2017.987>
- Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Hyland, N. P. (2019). Gut reactions: Breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacological Reviews*, 71(2), 198–224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
- Clauss, M., Gérard, P., Mosca, A., & Leclerc, M. (2021). Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance. *Frontiers in nutrition*, 8, 63-70. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637010>
- Cresci, G. A. M., & Izzo, K. (2019). Gut Microbiome. In M. L. Corrigan, K. Roberts, & E. Steiger (Eds.). *Adult short bowel syndrome: Nutritional, medical, and surgical management* (45-54). United Kingdom: Elsevier Science.
- Cronin, O., O'Sullivan, O., Barton, W., Cotter, P. D., Molloy, M. G., & Shanahan, F. (2017). Gut microbiota: Implications for sports and exercise medicine. *British Journal of Sports Medicine*, 51(9), 700–701. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097225>
- Crowson, M. M., & McClave, S. A. (2020). Does the intestinal microbiome impact athletic performance? *Current Gastroenterology Reports*, 22(11), 53. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00790-2>
- Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 122–128. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
- Díaz-Jiménez, J., Sánchez-Sánchez, E., Ordoñez, F. J., Rosety, I., Díaz, A. J., Rosety-Rodríguez, M., Rosety, M. Á., & Brenes, F. (2021). Impact of probiotics on the performance of endurance athletes: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 1-12. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111576>
- DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., Sun, C. L., Goltsman, D. S., Wong, R. J., Shaw, G., Stevenson, D. K., Holmes, S. P., & Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of*

- the United States of America*, 112(35), 11060–11065.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1502875112>
- Dong, Q., Brulc, J. M., Iovieno, A., Bates, B., Garoutte, A., Miller, D., Revanna, K. V., Gao, X., Antonopoulos, D. A., Slepak, V. Z., & Shestopalov, V. I. (2011). Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(8), 5408–5413. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6939>
- Durazzo, M., Ferro, A., & Gruden, G. (2019). Gastrointestinal microbiota and type 1 diabetes mellitus: The state of art. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), 1843. <https://doi.org/10.3390/jcm8111843>
- Elias P. M. (2008). Skin barrier function. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(4), 299–305. <https://doi.org/10.1007/s11882-008-0048-0>
- Ferraris, C., Elli, M., & Tagliabue, A. (2020). Gut microbiota for health: How can diet maintain a healthy gut microbiota?. *Nutrients*, 12(11), 1-4. <https://doi.org/10.3390/nu12113596>
- Francescone, R., Hou, V., & Grivennikov, S. I. (2014). Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer Journal*, 20(3), 181–189. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000048>
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*, 9(4), 244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
- Heimer, M., Teschler, M., Schmitz, B., & Mooren, F. C. (2022). Health benefits of probiotics in sport and exercise - Non-existent or a matter of heterogeneity? A systematic review. *Frontiers in Nutrition*, 9(804046), 1-18. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.804046>
- Hills, R. D., Jr, Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11(7), 1-40. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>
- Huang, Y. J., Marsland, B. J., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D. Y., Muraro, A., & Fleisher, T. A. (2017). The microbiome in allergic disease: Current understanding

- and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- Huffnagle, G. B., Dickson, R. P., & Lukacs, N. W. (2017). The respiratory tract microbiome and lung inflammation: A two-way street. *Mucosal Immunology*, 10(2), 299–306. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.108>
- Hughes R. L. (2020). A Review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 6, 1-39. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00191>
- Hughes, R. L., & Holscher, H. D. (2021). Fueling gut microbes: A review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes. *Advances in Nutrition*, 12(6), 2190–2215. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab077>
- Jäger, R., Mohr, A. E., & Pugh, J. N. (2020). Recent advances in clinical probiotic research for sport. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 23(6), 428–436. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000686>
- Jiang, J. W., Chen, X. H., Ren, Z., & Zheng, S. S. (2019). Gut microbial dysbiosis associates hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 18(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.11.002>
- Jin, M., Qian, Z., Yin, J., Xu, W., & Zhou, X. (2019). The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), 2343–2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E. M. (2013). Health benefits of probiotics: A review. *ISRN nutrition*, 2013, 1-7. <https://doi.org/10.5402/2013/481651>
- Kosumi, K., Mima, K., Baba, H., & Ogino, S. (2018). Dysbiosis of the gut microbiota and colorectal cancer: The key target of molecular pathological epidemiology. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 3, 76. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.09.05>
- Kulecka, M., Fraczek, B., Mikula, M., Zeber-Lubecka, N., Karczmarski, J., Paziewska, A., Ambrozkiwicz, F., Jagusztyn-Krynicka, K., Cieszczyk, P., & Ostrowski, J. (2020). The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls. *Gut Microbes*, 11(5), 1374–1384. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009>

- Lee, A. S., Gibson, D. L., Zhang, Y., Sham, H. P., Vallance, B. A., & Dutz, J. P. (2010). Gut barrier disruption by an enteric bacterial pathogen accelerates insulinitis in NOD mice. *Diabetologia*, *53*(4), 741–748. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1626-y>
- Lee, M. C., Hsu, Y. J., Ho, H. H., Hsieh, S. H., Kuo, Y. W., Sung, H. C., & Huang, C. C. (2020). *Lactobacillus salivarius* subspecies *salicinius* SA-03 is a new probiotic capable of enhancing exercise performance and decreasing fatigue. *Microorganisms*, *8*(4), 545. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040545>
- Lewis, D. A., Brown, R., Williams, J., White, P., Jacobson, S. K., Marchesi, J. R., & Drake, M. J. (2013). The human urinary microbiome; Bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *3*, 41. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00041>
- Limbana, T., Khan, F., & Eskander, N. (2020). Gut microbiome and depression: How microbes affect the way we think. *Cureus*, *12*(8), 1-14. <https://doi.org/10.7759/cureus.9966>
- Lu, L. J., & Liu, J. (2016). Human microbiota and ophthalmic disease. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, *89*(3), 325–330.
- Mach, N., & Fuster-Botella, D. (2017). Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of Sport and Health Science*, *6*(2), 179–197. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001>
- Makin S. (2021). Do microbes affect athletic performance? *Nature*, *592*(7852), 17–19. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00821-6>
- Marttinen, M., Ala-Jaakkola, R., Laitila, A., & Lehtinen, M. J. (2020). Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients*, *12*(10), 29-36. <https://doi.org/10.3390/nu12102936>
- Miranda, M. C. G., Oliveira, R. P., Torres, L., Aguiar, S. L. F., Pinheiro-Rosa, N., Lemos, L., Guimarães, M. A., Reis, D., Silveira, T., Ferreira, Ê., Moreira, T. G., Cara, D. C., Maioli, T. U., Kelsall, B. L., Carlos, D., & Faria, A. M. C. (2019). Frontline Science: Abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes. *Journal of Leukocyte Biology*, *106*(3), 513–529. <https://doi.org/10.1002/JLB.3HI0119-024RR>
- Miranda-Comas, G., Petering, R. C., Zaman, N., & Chang, R. (2022). Implications of the gut microbiome in sports. *Sports Health*, *14*(6), 894–898. <https://doi.org/10.1177/19417381211060006>

- Mohr, A. E., Jäger, R., Carpenter, K. C., Kerksick, C. M., Purpura, M., Townsend, J. R., West, N. P., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D. B., Wells, S. D., Arent, S. M., Kreider, R. B., Campbell, B. I., Bannock, L., Scheiman, J., Wissent, C. J., Pane, M., Kalman, D. S., Pugh, J. N., ... Antonio, J. (2020). The athletic gut microbiota. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w>
- Möller, G. B., da Cunha Goulart, M. J. V., Nicoletto, B. B., Alves, F. D., & Schneider, C. D. (2019). Supplementation of probiotics and its effects on physically active individuals and athletes: Systematic review. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 29(5), 481–492. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0227>
- Mueller, E. R., Wolfe, A. J., & Brubaker, L. (2017). Female urinary microbiota. *Current Opinion in Urology*, 27(3), 282–286. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>
- Myles I. A. (2019). Allergy as a Disease of Dysbiosis: Is it time to shift the treatment paradigm? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(50), 1-4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00050>
- Nelson, D. B., Hanlon, A. L., Wu, G., Liu, C., & Fredricks, D. N. (2015). First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. *Maternal and Child Health Journal*, 19(12), 2682–2687. <https://doi.org/10.1007/s10995-015-1790-2>
- Nelson, D. E., Dong, Q., Van der Pol, B., Toh, E., Fan, B., Katz, B. P., Mi, D., Rong, R., Weinstock, G. M., Sodergren, E., & Fortenberry, J. D. (2012). Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PloS one*, 7(5), e36298. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036298>
- Ness, R.B., Hillier, S.L., Kip, K.E., Soper, D.E., Stamm, C.A., Mcgregor, J.A., Bass, D.C., Sweet, R.L., Rice, P.A., & Richter, H.E. (2004). Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstetrics & Gynecology*, 104, 761-769. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000139512.37582.17>
- Neu, J., Reverte, C. M., Mackey, A. D., Liboni, K., Tuhacek-Tenace, L. M., Hatch, M., Li, N., Caicedo, R.A., Schatz, D. A., Atkinson, M. (2005). Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40(5) 589-595. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000159636.19346.c1>

- Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The human microbiome and its impacts on health. *International Journal of Microbiology*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
- Pascal, M., Perez-Gordo, M., Caballero, T., Escribese, M. M., Lopez Longo, M. N., Luengo, O., Manso, L., Matheu, V., Seoane, E., Zamorano, M., Labrador, M., & Mayorga, C. (2018). Microbiome and allergic diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01584>
- Pevsner-Fischer, M., Tuganbaev, T., Meijer, M., Zhang, S. H., Zeng, Z. R., Chen, M. H., & Elinav, E. (2016). Role of the microbiome in non-gastrointestinal cancers. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(2), 200–213. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.200>
- Plaza-Díaz, J., Álvarez-Mercado, A. I., Ruiz-Marín, C. M., Reina-Pérez, I., Pérez-Alonso, A. J., Sánchez-Andujar, M. B., Torné, P., Gallart-Aragón, T., Sánchez-Barrón, M. T., Reyes Lartategui, S., García, F., Chueca, N., Moreno-Delgado, A., Torres-Martínez, K., Sáez-Lara, M. J., Robles-Sánchez, C., Fernández, M. F., & Fontana, L. (2019). Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: A case-control clinical study. *BMC cancer*, 19(1), 495. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5660-y>
- Pohl, H. G., Groah, S. L., Pérez-Losada, M., Ljungberg, I., Sprague, B. M., Chandal, N., Caldovic, L., & Hsieh, M. (2020). The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *International Neurourology Journal*, 24(1), 41–51. <https://doi.org/10.5213/inj.1938244.122>
- Porrini, M., & Del Bo', C. (2016). Ergogenic aids and supplements. *Frontiers Of Hormone Research*, 47, 128–152. <https://doi.org/10.1159/000445176->
- Pyne, D. B., West, N. P., Cox, A. J., & Cripps, A. W. (2015). Probiotics supplementation for athletes - clinical and physiological effects. *European Journal of Sport Science*, 15(1), 63–72. <https://doi.org/10.1080/17461391.2014.971879>
- Quigley E. M. (2013). Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 9(9), 560–569.
- Rankin, A., O'Donovan, C., Madigan, S. M., O'Sullivan, O., & Cotter, P. D. (2017). 'Microbes in sport' -The potential role of the gut microbiota in athlete health and performance. *British Journal of Sports Medicine*, 51(9), 698–699. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097227>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K.,

- Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108 Suppl 1*(Suppl 1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Reid, G., Gadir, A. A., & Dhir, R. (2019). Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 424. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00424>
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*, *11*(10), 1-23. <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
- Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M. L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, *21*(6), 738–748. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>
- Rosso, J. D., Zeichner, J., Alexis, A., Cohen, D., & Berson, D. (2016). Understanding the Epidermal Barrier in Healthy and Compromised Skin: Clinically Relevant Information for the Dermatology Practitioner: Proceedings of an Expert Panel Roundtable Meeting. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *9*(4 Suppl 1), S2–S8.
- Santacroce, L., Charitos, I. A., Ballini, A., Inchingolo, F., Luperto, P., De Nitto, E., & Topi, S. (2020). The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. *Biology*, *9*(10), 318. <https://doi.org/10.3390/biology9100318>
- Santesteban Moriones, V., & Ibáñez Santos, J. (2017). Ayudas ergogénicas en el deporte [Ergogenic aids in sport]. *Nutricion Hospitalaria*, *34*(1), 204–215. <https://doi.org/10.20960/nh.997>
- Santibañez-Gutierrez, A., Fernández-Landa, J., Calleja-González, J., Delextrat, A., & Mielgo-Ayuso, J. (2022). Effects of probiotic supplementation on exercise with predominance of aerobic metabolism in trained population: A systematic review, *Meta-Analysis and Meta-Regression*. *Nutrients*, *14*(3), 622. <https://doi.org/10.3390/nu14030622>
- Schreiber, C., Tamir, S., Golan, R., Weinstein, A., & Weinstein, Y. (2021). The effect of probiotic supplementation on performance, inflammatory markers and gastrointestinal symptoms in elite road cyclists. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *18*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00432-6>

- Sfriso, R., Egert, M., Gempeler, M., Voegeli, R., & Campiche, R. (2020). Revealing the secret life of skin - With the microbiome you never walk alone. *International Journal of Cosmetic Science*, *42*(2), 116–126. <https://doi.org/10.1111/ics.12594>
- Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S., & Batra, N. (2018). Oral microbiome and health. *AIMS Microbiology*, *4*(1), 42–66. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.42>
- Sharma, S., & Tripathi, P. (2019). Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go? *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *63*, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.10.003>
- Sheflin, A. M., Whitney, A. K., & Weir, T. L. (2014). Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Current Oncology Reports*, *16*(10), 406. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0406-0>
- Sherwani, M. A., Tufail, S., Muzaffar, A. F., & Yusuf, N. (2018). The skin microbiome and immune system: Potential target for chemoprevention? *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, *34*(1), 25–34. <https://doi.org/10.1111/phpp.12334>
- Sikalidis, A. K., & Maykish, A. (2020). The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: Discussing a complex relationship. *Biomedicines*, *8*(1), 1-14. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8010008>
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, *15*(73), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2019). Effect of probiotics supplementations on health status of athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(22), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224469>
- Smarkusz, J., Ostrowska, L., & Witczak-Sawczuk, K. (2017). Probiotic strains as the element of nutritional profile in physical activity – New trend or better sports results? *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, *68*(3), 229–235.
- Smit, P., & Heniger, J. (1975). Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) and the discovery of bacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*, *41*(3), 219–228.
- Son, J., Jang, L. G., Kim, B. Y., Lee, S., & Park, H. (2020). The effect of athletes' probiotic intake may depend on protein and dietary fiber intake. *Nutrients*, *12*(10), 1-13. <https://doi.org/10.3390/nu12102947>

- Tang J. (2017). Microbiome in the urinary system-a review. *AIMS Microbiology*, 3(2), 143–154. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2017.2.143>
- Tapsell, L. C., Neale, E. P., Satija, A., & Hu, F. B. (2016). Foods, nutrients, and dietary patterns: Interconnections and implications for dietary guidelines. *Advances in Nutrition*, 7(3), 445–454. <https://doi.org/10.3945/an.115.011718>
- Tavakoly, R., Hadi, A., Rafie, N., Talaei, B., Marx, W., & Arab, A. (2021). Effect of probiotic consumption on immune response in athletes: A meta-analysis. *International Journal of Sports Medicine*, 42(9), 769–781. <https://doi.org/10.1055/a-1463-3303>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tomaiuolo, R., Veneruso, I., Cariati, F., & D'Argenio, V. (2020). Microbiota and human reproduction: The case of female infertility. *High-Throughput*, 9(2), 12. <https://doi.org/10.3390/ht9020012>
- Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health benefits of the mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology. Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(3), 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
- Trøseid, M., Andersen, G. Ø., Broch, K., & Hov, J. R. (2020). The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*, 52, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361(1), 36-44. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Vitale, K., & Getzin, A. (2019). Nutrition and supplement update for the endurance athlete: Review and recommendations. *Nutrients*, 11(6), 1289. <https://doi.org/10.3390/nu11061289>
- Willis, J. R., & Gabaldón, T. (2020). The human oral microbiome in health and disease: From sequences to ecosystems. *Microorganisms*, 8(2), 308. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>
- Wosinska, L., Cotter, P. D., O'Sullivan, O., & Guinane, C. (2019). The potential impact of probiotics on the gut microbiome of athletes. *Nutrients*, 11(10), 22-70. <https://doi.org/10.3390/nu11102270>

- York A. (2021). Skin microbiota heals a wound. *Nature reviews. Microbiology*, 19(6), 343. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00555-2>
- Yoshida, N., Yamashita, T., & Hirata, K. I. (2018). Gut microbiome and cardiovascular diseases. *Diseases*, 6(3), 56. <https://doi.org/10.3390/diseases6030056>
- Yu, Y., Champer, J., Beynet, D., Kim, J., & Friedman, A. J. (2015). The role of the cutaneous microbiome in skin cancer: Lessons learned from the gut. *Journal of Drugs in Dermatology*, 14(5), 461–465.
- Zhuang, H., Cheng, L., Wang, Y., Zhang, Y. K., Zhao, M. F., Liang, G. D., Zhang, M. C., Li, Y. G., Zhao, J. B., Gao, Y. N., Zhou, Y. J., & Liu, S. L. (2019). Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 112. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00112>
- Zitvogel, L., Galluzzi, L., Viaud, S., Vétizou, M., Daillère, R., Merad, M., & Kroemer, G. (2015). Cancer and the gut microbiota: An unexpected link. *Science Translational Medicine*, 7(271). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>
- Zou, S., Fang, L., & Lee, M. H. (2018). Dysbiosis of gut microbiota in promoting the development of colorectal cancer. *Gastroenterology Report*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox031>

Πηγές Εικόνων

- Εικόνα 1: Willis, J. R., & Gabaldón, T. (2020). The human oral microbiome in health and disease: From sequences to ecosystems. *Microorganisms*, 8(2), 308. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>
- Εικόνα 2: Santacroce, L., Charitos, I. A., Ballini, A., Inchingolo, F., Luperto, P., De Nitto, E., & Topi, S. (2020). The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. *Biology*, 9(10), 318. <https://doi.org/10.3390/biology9100318>
- Εικόνα 3: Lu, L. J., & Liu, J. (2016). Human microbiota and ophthalmic disease. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(3), 325–330.
- Εικόνα 4: Pohl, H. G., Groah, S. L., Pérez-Losada, M., Ljungberg, I., Sprague, B. M., Chandal, N., Caldovic, L., & Hsieh, M. (2020). The urine microbiome of healthy men and women differs by urine collection method. *International Neurourology Journal*, 24(1), 41–51. <https://doi.org/10.5213/inj.1938244.122>
- Εικόνα 5: Tomaiuolo, R., Veneruso, I., Cariati, F., & D'Argenio, V. (2020). Microbiota and human reproduction: The case of female infertility. *High-Throughput*, 9(2), 12. <https://doi.org/10.3390/ht9020012>

- Εικόνα 6: Cresci, G. A. M., & Izzo, K. (2019). Gut Microbiome. In M. L. Corrigan, K. Roberts, & E. Steiger (Eds.). *Adult short bowel syndrome: Nutritional, medical, and surgical management* (45-54). United Kingdom: Elsevier Science.
- Εικόνα 7: Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Hyland, N. P. (2019). Gut reactions: Breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacological Reviews*, 71(2), 198–224. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015768>
- Εικόνα 8: Sheflin, A. M., Whitney, A. K., & Weir, T. L. (2014). Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis. *Current Oncology Reports*, 16(10), 406. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0406-0>
- Εικόνα 9: Zitvogel, L., Galluzzi, L., Viaud, S., Vétizou, M., Daillère, R., Merad, M., & Kroemer, G. (2015). Cancer and the gut microbiota: An unexpected link. *Science Translational Medicine*, 7(271). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010473>
- Εικόνα 10: Pevsner-Fischer, M., Tuganbaev, T., Meijer, M., Zhang, S. H., Zeng, Z. R., Chen, M. H., & Elinav, E. (2016). Role of the microbiome in non-gastrointestinal cancers. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(2), 200–213. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.200>
- Εικόνα 11: Trøseid, M., Andersen, G. Ø., Broch, K., & Hov, J. R. (2020). The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*, 52, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>
- Εικόνα 12: Caminero, A., Meisel, M., Jabri, B., & Verdu, E. F. (2019). Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 16(1), 7–18. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0064-z>
- Εικόνα 13: Huang, Y. J., Marsland, B. J., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D. Y., Muraro, A., & Fleisher, T. A. (2017). The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- Εικόνα 14: Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clinics and Practice*, 7(4), 1-22. <https://doi.org/10.4081/cp.2017.987>
- Εικόνα 15: Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M. L., Licinio, J., &

- Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, *21*(6), 738–748. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>
- Εικόνα 16, 17, 18, 19: Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., Bhutani, T., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, *15*(73), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Εικόνα 20: Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*, *361*(1), 36-44. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Εικόνα 21: Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L. R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., Miggiiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*, *11*(10), 1-23. <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
- Εικόνα 22, 23: Wosinska, L., Cotter, P. D., O'Sullivan, O., & Guinane, C. (2019). The potential impact of probiotics on the gut microbiome of athletes. *Nutrients*, *11*(10), 22-70. <https://doi.org/10.3390/nu11102270>
- Εικόνα 24: Hughes R. L. (2020). A Review of the role of the gut microbiome in personalized sports nutrition. *Frontiers in Nutrition*, *6*, 1-39. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00191>
- Εικόνα 25: Mohr, A. E., Jäger, R., Carpenter, K. C., Kerksick, C. M., Purpura, M., Townsend, J. R., West, N. P., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D. B., Wells, S. D., Arent, S. M., Kreider, R. B., Campbell, B. I., Bannock, L., Scheiman, J., Wissent, C. J., Pane, M., Kalman, D. S., Pugh, J. N., ... Antonio, J. (2020). The athletic gut microbiota. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *17*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w>
- Εικόνα 26: Marttinen, M., Ala-Jaakkola, R., Laitila, A., & Lehtinen, M. J. (2020). Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients*, *12*(10), 29-36. <https://doi.org/10.3390/nu12102936>
- Εικόνα 27, 28: Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PloS one*, *16*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>

Εικόνα 29: Reid, G., Gadir, A. A., & Dhir, R. (2019). Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 424. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00424>

Εικόνα 30: Wosinska, L., Cotter, P. D., O'Sullivan, O., & Guinane, C. (2019). The potential impact of probiotics on the gut microbiome of athletes. *Nutrients*, *11*(10), 22-70. <https://doi.org/10.3390/nu11102270>