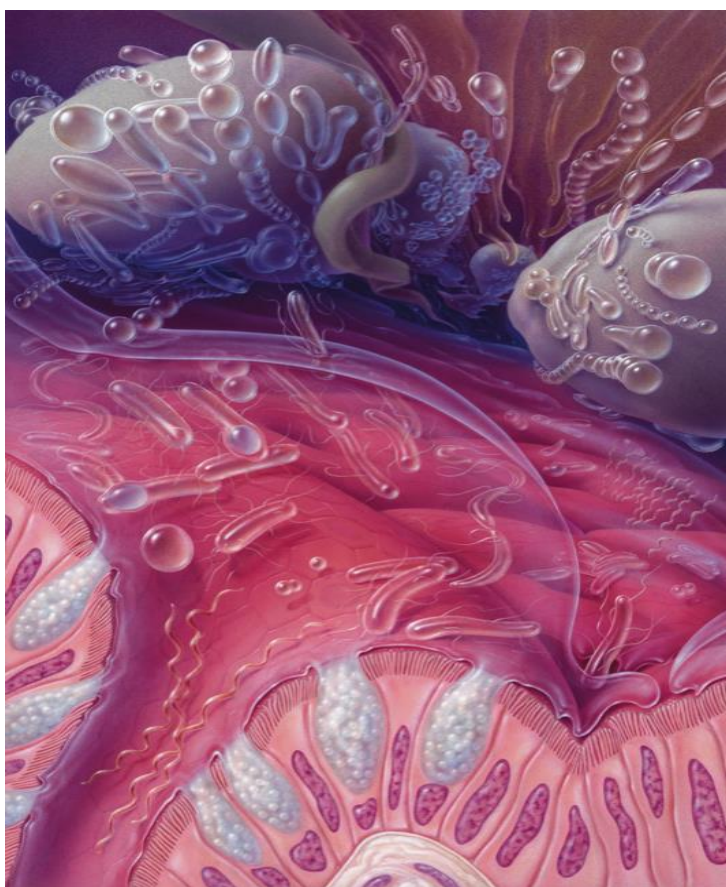




ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

**«ΔΙΑΤΡΟΦΗ – ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ & ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ  
ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**



**ΣΤΑΜΟΥΛΟΥ ΕΜΜΑΝΟΥΕΛΑ**  
ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:  
ΣΦΑΚΙΑΝΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΑΘΗΝΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2017



TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE  
FACULTY OF AGRICULTURE TECHNOLOGY & FOOD TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS

**«DIET- GUT MICROBIOTA & CONNECTION WITH OBESITY»**



**STAMOULO EMMANOUELA**  
THESIS

SUPERVISOR:  
SFAKIANAKI EIRINI

ATHENS  
JUNE 2017

## Περίληψη

---

Το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου αποτελείται από βακτήρια, μύκητες, ζύμες, αρχαία και ιούς. Τα δύο κυρίαρχα φύλλα βακτηρίων του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος είναι τα Firmicutes και τα Bacteroidetes, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με τον ξενιστή, προστατεύοντας τον από λοιμώξεις και παρέχοντας του βασικές λειτουργίες για το μεταβολισμό των τροφών. Το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται κατά τα διάφορα στάδια της ζωής ενός ατόμου ανάλογα με την ηλικία, τις διατροφικές συνήθειες και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η διατροφή φαίνεται να έχει ιδιαίτερα σημαντική επίδραση στη σύνθεση της εντερικής μικροβιακής κοινότητας, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Ιδιαίτερα, η διατροφή υψηλή σε λιπαρά οδηγεί σε μείωση των Bacteroidetes και σε αύξηση των Firmicutes, αυξάνοντας την ικανότητα ενεργειακής συγκομιδής και αποθήκευσης του εντέρου. Σε αυτό το πλαίσιο βρίσκονται συσχετίσεις μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της παχυσαρκίας. Ακόμα όμως δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση αιτίου-αποτελέσματος, δηλαδή εάν η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε ενέργεια οδηγεί στη παχυσαρκία και ως εκ τούτου στην αλλαγή του εντερικού μικροβιώματος ή εάν η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε ενέργεια μεταβάλλει το εντερικό μικροβίωμα και έτσι οδηγεί στη παχυσαρκία. Επίσης δεν υπάρχουν σαφή και αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη σύνθεση του μικροβιώματος που θα μπορούσε να αποτρέψει την εμφάνιση φλεγμονωδών ασθενειών και της παχυσαρκίας.

**Λέξεις κλειδιά:** διατροφή, παχυσαρκία, εντερικό μικροβίωμα, microbiome, Firmicutes, Bacteroides

## Abstract

---

The human gut microbiota consists of bacteria, fungi, yeasts, archaea and viruses. The two predominant bacterial phyla of the human intestinal microbiota are Firmicutes and Bacteroidetes, which interact with each other and the host, protecting him from infections and providing basic functions for food metabolism. The gut microbiota changes over the stages of a person's life depending on age, eating habits and other environmental factors. Diet seems to have a particularly significant effect on the composition of the intestinal microbial community, both short and long term. In particular, a high-fat diet leads to a reduction in Bacteroidetes and an increase in Firmicutes, increasing the capacity for energy harvesting and storage of the intestine. In this context there are correlations between gut microbiota and obesity. However, if a high-energy diet leads to obesity and therefore changes in gut microbiota or if high-energy diet changes gut microbiota and thus leads to obesity. Also, there are no clear and reliable data on the microbial composition that could prevent the onset of inflammatory diseases and obesity.

**Key words:** diet, obesity, gut microbiota, microbiome, Firmicutes, Bacteroides

## Περιεχόμενα

---

Περίληψη .....	i
Περιεχόμενα & Λέξεις κλειδιά .....	iii
1 Εισαγωγή .....	1
1.1 Υπόβαθρο της έρευνας.....	1
1.2 Σκοπός της έρευνας.....	6
1.3 Δομή εργασίας.....	6
2 Εντερικό μικροβίωμα: Ορισμός και επιδραστικοί παράγοντες .....	8
2.1 Τι είναι το εντερικό μικροβίωμα και βασικά χαρακτηριστικά.....	8
2.2 Συστατικά του εντερικού μικροβιώματος .....	11
2.3 Δημιουργία εντερικού μικροβιώματος το πρώτο μήνα ζωής.....	13
2.3.1 Δημιουργία βακτηριακής κοινότητας .....	13
2.3.2 Δημιουργία ικής κοινότητας από τη γέννηση ως και το πρώτο μήνα ..	16
2.4 Το εντερικό μικροβίωμα μετά το πρώτο μήνα ζωής του βρέφους.....	16
2.5 Η ωρίμανση του εντερικού μικροβιώματος.....	18
2.6 Μεταβολή του μικροβιώματος μετά την ωρίμανση.....	19
2.7 Το προφίλ του υγιούς μικροβιώματος.....	21
2.8 Λειτουργίες του υγιούς εντερικού μικροβιώματος .....	24
2.8.1 Μεταβολισμός των θρεπτικών ουσιών .....	25
2.8.2 Ξενοβιοτικά και μεταβολισμός φαρμάκων.....	27
2.8.3 Αντιμικροβιακή προστασία .....	28
2.8.4 Ανοσοδιαμόρφωση .....	29
2.8.5 Ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου και δομή του γαστρεντερικού σωλήνα	30
2.9 Ασθένειες και δυσβίωση .....	31
2.10 Παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα.....	34
3 Ρόλος διατροφής και επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα .....	38

3.1	Η ισορροπημένη, υγιεινή διατροφή .....	38
3.1.1	Λιπαρά .....	39
3.1.2	Υδατάνθρακες.....	43
3.1.3	Πρωτεΐνες.....	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>
3.1.4	Φρούτα και λαχανικά.....	48
3.1.5	Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία .....	49
3.2	Μεταγονιδιωματική μελέτη εντερικού μικροβιώματος .....	50
3.3	Διατροφικοί παράγοντες που επιδρούν στο ανθρώπινο μικροβίωμα.....	51
3.3.1	Επίδραση υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά .....	54
3.4	Συλλογή ενέργειας από το μικροβίωμα και επιδράσεις της διατροφής .....	56
3.5	Ορισμοί χορτοφαγικής διατροφής.....	57
3.6	Επιδράσεις χορτοφαγικής διατροφής.....	59
3.7	Ενδοτοξίνες .....	59
3.8	Δυσβίωση και διατροφή.....	61
3.9	Δυσβίωση και διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά .....	62
4	Σύνδεση παχυσαρκίας με τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.....	64
4.1	Παχυσαρκία και διατροφή .....	64
4.2	Εντερικό μικροβίωμα παχύσαρκων ατόμων .....	64
4.3	Μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με τη δυσβίωση .....	67
4.3.1	Βελτιωμένη ικανότητα συλλογής ενέργειας και αποθήκευσης ενέργειας 67	
4.3.2	Ενισχυμένη διαπερατότητα του εντέρου και φλεγμονή .....	69
4.4	Ο ρόλος των Bacteroides spp. και των Firmicutes.....	70
5	Διατροφικές συνήθειες που προάγουν την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.....	73
5.1	Οφέλη από τη δίαιτα βασισμένη σε φυτικές τροφές.....	73
5.2	Στόχευση της δυσβίωσης που προκαλείται από τη δίαιτα υψηλού λίπους για την πρόληψη της παχυσαρκίας .....	76

5.3	Μεσογειακή διατροφή και δίαιτα DASH.....	77
5.4	Επίδραση της διατροφής στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα.....	79
5.4.1	Διατροφή σε αστικές και αγροτικές περιοχές.....	80
5.4.2	Μεσογειακή Διατροφή.....	81
5.4.3	Χορτοφαγικές και αυστηρά χορτοφαγικές δίαιτες .....	81
5.4.4	Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες .....	82
5.4.5	Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.....	82
5.4.6	Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.....	83
5.5	Επίδραση μεσογειακής διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα .....	83
6	Συμπεράσματα βιβλιογραφικής έρευνας .....	89
	Βιβλιογραφία .....	92

# 1 Εισαγωγή

---

## 1.1 Υπόβαθρο της έρευνας

Οι μικροβιακοί πληθυσμοί που αποικούν τον άνθρωπο συνολικά ορίζονται ως ανθρώπινο μικροβίωμα. Το σύνολο της μικροβιακής κοινότητας που κατοικεί στο έντερο ονομάζεται εντερικό μικροβίωμα (gut microbiota) και πρόκειται για ένα σύνθετο οικοσύστημα. Αποτελείται από βακτήρια, μύκητες, ζύμες, αρχαία και ιούς. (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013· Landman et Quévrain, 2016· Scarpellini et al, 2015). Τα βακτήρια που συναντώνται σε αφθονία είναι τα Firmicutes και τα Bacteroidetes και είναι τα δύο κυρίαρχα φύλα εντός του εντερικού μικροβιώματος, και ακολουθούν τα πρωτεοβακτήρια, τα ακτινοβακτήρια, τα φουσοβακτήρια και τα βερουκομικρόβια (Tan & O' Toole, 2015). Επίσης, καλό θα ήταν να διευκρινιστεί, για αποφυγή σύγχυσης, ότι με τον όρο «gut microbiome» προσδιορίζεται το σύνολο των γονιδίων των μικροβίων της εντερικής μικροχλωρίδας του ατόμου (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013).

Τα εντερικά βακτήρια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με τον ξενιστή, έτσι εξηγείται και γιατί η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας του ανθρώπου (Tan & O' Toole, 2015). Ο ξενιστής προσφέρει τον τόπο ανάπτυξης και διατροφής στα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια, τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τον ξενιστή με το να προωθούν την αντίσταση στις λοιμώξεις, αλλά και να διευκολύνουν την απορρόφηση των τροφών που έχουν υποστεί πέψη. (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013· Tan & O' Toole, 2015).

Επίσης, το μικροβίωμα του εντέρου φαίνεται πως εμπλέκεται στην διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου σώματος, στη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας, στη ρύθμιση της λιπογένεσης και στη ρύθμιση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων (Alou, Lagier & Raoult, 2016· Gerard, 2016). Ακόμη έχει δειχθεί πως εμπλέκεται στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή με πολλές μεταβολικές διεργασίες, όπως τη ζύμωση των σακχάρων και των πρωτεϊνών αλλά και το μεταβολισμό των χολικών οξέων και των ξενοβιοτικών (Landman & Quévrain, 2016).

Το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται κατά τα διάφορα στάδια της ζωής ενός ατόμου. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα ξεκινά κατά τη γέννηση, όμως η πλήρης σύνθεση



των κυριότερων βακτηριακών πληθυσμών, δεν σταθεροποιείται μέχρι περίπου τα δύομισι πρώτα χρόνια της ζωής του ατόμου. Το 60 με 70% της σύνθεσης μικροχλωρίδας παραμένει σταθερό σε όλη τη διάρκεια της ζωής, όμως το 30 με 40% μπορεί να μεταβάλλεται από διάφορους παράγοντες. Το εντερικό μικροβίωμα του κάθε ατόμου θεωρείται μοναδικό (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013 · Landman & Quévrain, 2016· Kashtanova et al., 2016).

Υπάρχουν ποικίλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου. Μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία, τις διαιτητικές συνήθειες, την κατάσταση της υγείας, την φυσική δραστηριότητα, την λήψη αντιβιοτικών, τους γεωγραφικούς παράγοντες και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως, η υγιεινή και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ακόμη ένας παράγοντας φαίνεται ο μητρικός θηλασμός, καθώς τα μικρόβια του γάλακτος είναι από τα πρώτα που εισέρχονται στον οργανισμό και φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάζουν τη σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας του βρέφους, να έχουν μεταβολικό ρόλο ή και να επιδρούν στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος. Άλλος ένας παράγοντας επηρεασμού της σύνθεσης του μικροβιώματος είναι και ο τρόπος γέννησης (με καισαρική τομή ή με φυσιολογικό τοκετό) (Tan & O' Toole, 2015· Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013· Oriach et al., 2016· Kashtanova et al., 2016).

Η διατροφή φαίνεται να έχει ιδιαίτερα σημαντική επίδραση στη σύνθεση της εντερικής μικροβιακής κοινότητας τόσο βραχυπρόθεσμα όσο μακροπρόθεσμα και αυτός είναι ο λόγος που οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να έχουν ευεργετική επίδραση στη διαμόρφωση της μικροβιακής ποικιλότητας και της λειτουργίας του (Flint et al., 2012a· Tan & O'Toole, 2015 · Oriach et al, 2016). Έχει δειχθεί ότι με τη συρρίκνωση της διατροφικής ποικιλομορφίας του ξενιστή και με τη μείωση της πρόσληψης των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών μπορεί να προκύψει μείωση της διαθεσιμότητας των υποστρωμάτων για συγκεκριμένη μικροβιακή ανάπτυξη, γεγονός που συνεισφέρει στην εντερική δυσβίωση (Oriach et al., 2016).

Η ακολούθηση μιας διατροφής δυτικού τύπου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε σημαντική απώλεια πολλών βακτηριακών ειδών, που έχει ως επακόλουθο τη μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας και σταθερότητας (Oriach et al., 2016). Τα επεξεργασμένα τρόφιμα, που εντάσσονται στο πλαίσιο της δυτικής διατροφής, όπως και η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος, η κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και η κατανάλωση εξευγενισμένων σακχάρων, σε συνδυασμό με τον καθιστικό τρόπο ζωής

οδηγεί σε τροποποιήσεις του μικροβιώματος του εντέρου, οι οποίες φαίνεται πως συμβάλουν στο να αυξάνεται η επίπτωση εμφάνισης χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η παχυσαρκία, οι αλλεργίες, ο διαβήτης και αυτοάνοσες διαταραχές (Tan & O' Toole, 2015· Oriach et al., 2016). Επίσης, έχει δειχθεί ότι διατροφή υψηλή σε λιπαρά οδηγεί σε μείωση των Bacteroidetes και σε αύξηση των Firmicutes. Αυτές οι επιδράσεις είναι πιθανό να συσχετίζονται με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, με μεγαλύτερη ικανότητα ενεργειακής συγκομιδής και αποθήκευσης αλλά και φλεγμονή (Murphy et al., 2015).

Οι συνήθεις χορτοφαγικές και αυστηρά χορτοφαγικές (vegan) δίαιτες προάγουν τον εμπλουτισμό των βακτηρίων που αποδομούν τις φυτικές ίνες στο έντερο. Άτομα που ακολουθούν διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και όσπρια (όπως προτάσσει η μεσογειακή διατροφή), βρέθηκε να έχουν υψηλότερα επίπεδα μικρής αλύσου λιπαρών οξέων στα κόπρανά τους ανεξάρτητα από τον τύπο διατροφής. Διαφοροποίηση του μικροβιώματος έχει δειχθεί πως προκύπτει ακολουθώντας μια διατροφή πλούσια σε ποικιλία φυτικών τροφίμων. Μέσω αυτής προσφέρεται η προοπτική της βελτίωσης της υγείας και μετριασμού του κινδύνου για ασθένεια (De Filippis et al., 2015).

Η χορτοφαγική διατροφή αναγνωρίζεται ως ένα υγιές και θεραπευτικό διατροφικό πρότυπο για μια πληθώρα χρόνιων ασθενειών, ενώ η αυστηρά χορτοφαγική διατροφή φαίνεται πως μπορεί να παρέχει προστατευτικά οφέλη πέρα από αυτά μιας απλά χορτοφαγικής, καθώς μπορεί να έχει προστατευτική δράση ενάντια σε μεταβολικές και σε φλεγμονώδεις νόσους αλλά και να οδηγεί στη διαμόρφωση ενός μοναδικού προφίλ του εντερικού μικροβιώματος που χαρακτηρίζεται από τη μείωση των παθοβιοτικών (pathobionts) (Glick-Bauer et Yeh, 2014). Ερευνητές διαπίστωσαν ότι δίαιτες πλούσιες όλες σε φυτικές ίνες, αλλά με διαφορετικά δημητριακά ολικής αλέσεως (κριθάρι, καστανό ρύζι ή συνδυασμό και των δύο), ότι αυξάνουν τη μικροβιακή ποικιλότητα και τον λόγο Firmicutes / Bacteroidetes (Martinez et al., 2013).

Έχει παρατηρηθεί ότι άτομα με υψηλή προσκόλληση στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής είχαν μεγαλύτερη αφθονία συγκεκριμένων ευεργετικών μικροοργανισμών (των Prevotella) και μικρής αλύσου λιπαρών οξέων σε σχέση με άτομα με χαμηλή προσκόλληση, που φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (TMAO), που συσχετίζεται με δυσλειτουργία του εντέρου, καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο του παχέος εντέρου (De Filippis et al., 2015).

Η λήψη προβιοτικών επίσης επηρεάζει τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, διότι όντας μη παθογόνα και χορηγούμενα σε επαρκείς ποσότητες φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ξενιστή (Landman & Quéngain, 2016). Επίσης, δρουν αποικοδομώντας το στρώμα του εντερικού βλεννογόνου και έτσι ενισχύουν την εντερική άμυνα του ξενιστή (Burcelin, 2016). Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην προαγωγή της υγείας του ατόμου φαίνεται να εξαρτάται από το στέλεχος τους και όχι από συγκεκριμένο είδος και γένος. Τα αποτελέσματα βέβαια των μελετών διαφοροποιούνται πιθανόν λόγω μεθοδολογικών διαφορών (δόση και διάρκεια της χορήγησης του προβιοτικού, αγωγή δειγματοληψίας και μικροβιολογικών τεχνικών) και λόγω διαφορών σε εγγενείς παράγοντες των ατόμων σε προοπτικές (cohort) μελέτες (ηλικία, φύλο, κατάσταση υγείας) (Conlon & Bird, 2015).

Υπάρχουν ενδείξεις πως το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με την παχυσαρκία. Μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου έχουν συσχετιστεί με σύνθετα νοσήματα, όπως οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, ο ορθοκολικός καρκίνος, οι αλλεργίες αλλά και η παχυσαρκία (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013). Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος. Επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, συνδέεται με μονοπάτια αλληλεπίδρασης του μεταβολισμού με το ανοσοποιητικό σύστημα και εκφράζει ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013· Alou, Lagier & Raoult, 2016).

Η ανισορροπία των πληθυσμών μικροβιακών εντέρου ή αλλιώς δυσβίωση έχει σημαντικές λειτουργικές επιδράσεις και φαίνεται να συνδέεται με πολλές παθήσεις του πεπτικού συστήματος όπως οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, ο καρκίνος του παχέος εντέρου αλλά και η παχυσαρκία (Landman & Quéngain, 2016· Gerard, 2016). Το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται πλέον ως ένας νέος παράγοντας που εμπλέκεται στην διαχείριση του σωματικού βάρους. Έχει βρεθεί πως η σύνθεση του μικροβιώματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία, δρα με τον να αυξάνει την ικανότητα του ξενιστή να αντλεί περισσότερες θερμίδες από την τροφή που υφίσταται πέψη. Φαίνεται ακόμη, ότι το μικροβίωμα λειτουργεί ελέγχοντας την κατανάλωση ενέργειας και την αποθήκευσή της αλλά και ως παράγοντας για την αποθήκευση λίπους (Μεντής, Γύπας & Μεντής, 2013). Τα γονίδια και οι μεταβολίτες που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα είναι πιθανό να ευθύνονται για την εμφάνιση της παχυσαρκίας (Gerard, 2016). Η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου φαίνεται να σχετίζεται με την υγεία του ξενιστή μέσω του μικροβιακού «πλούτου»,

δηλαδή της ποικιλομορφίας του εντερικού οικοσυστήματος. Έχει δειχθεί πως η ποικιλομορφία του εντερικού οικοσυστήματος σε νορμοβαρή άτομα είναι μεγαλύτερη από ότι σε παχύσαρκα και αυτό συσχετίζεται με ένα πιο υγιές μεταβολικό προφίλ (Dao et al., 2016).

Μια ερευνητική διαδρομή μέσα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ικανή να μας παρέχει αρκετά στοιχεία που αφορούν διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές που φαίνεται ότι μπορούν να συμβάλουν στη διαμόρφωση και στη βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος. Όπως έχει προαναφερθεί και στην παραπάνω κομμάτι της βιβλιογραφικής αυτής διερεύνησης υπάρχουν στοιχεία ότι η ακολούθηση δυτικής διατροφής, η οποία συμπεριλαμβάνει την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, την αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος, την κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, και την κατανάλωση εξευγενισμένων σακχάρων σε συνδυασμό με τον καθιστικό τρόπο ζωής, οδηγεί σε τροποποιήσεις του μικροβιώματος του εντέρου, οι οποίες φαίνεται πως συμβάλουν στο να αυξάνεται η επίπτωση της παχυσαρκίας (Tan & O' Toole, 2015· Oriach et al., 2016). Ακόμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι διατροφή υψηλή σε λιπαρά οδηγεί σε μείωση των Bacteroidetes και σε αύξηση των Firmicutes στο έντερο (Murphy et al., 2015).

Η ανισορροπία των πληθυσμών μικροβιακών εντέρου ή αλλιώς δυσβίωση έχει σημαντικές λειτουργικές επιδράσεις και φαίνεται να συνδέεται με την παχυσαρκία (Landman & Quénaire, 2016· Gerard, 2016). Επίσης, μεγαλύτερη ποικιλομορφία του εντερικού οικοσυστήματος φαίνεται να συναντάται σε νορμοβαρή άτομα, γεγονός που συνδέεται με πιο υγιές μεταβολικό προφίλ (Dao et al., 2016) και η συρρίκνωση της διατροφικής ποικιλομορφίας του ξενιστή έχει συσχετιστεί με συνεισφορά στην εντερική δυσβίωση (Oriach et al., 2016).

Ακολουθώντας μια μεσογειακού τύπου διατροφή φαίνεται πως υπάρχουν οφέλη για την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος. Η κατανάλωση πληθώρας φυτικών τροφίμων υποδεικνύεται ότι πιθανά να έχει ευεργετική δράση στο μεταβολικό προφίλ των γονιδίων των μικροβίων (microbiome) του εντερικού μικροβιώματος, σε άτομα που γενικά ακολουθούν δυτικού τύπου διατροφή. (De Filippis et al., 2015). Η χορτοφαγική διατροφή αλλά κυρίως η αυστηρά χορτοφαγική διατροφή σχετίζεται με προστατευτικά οφέλη καθώς φαίνεται ότι μπορεί να έχει προστατευτική δράση ενάντια σε μεταβολικές και σε φλεγμονώδεις νόσους αλλά και να οδηγεί στη διαμόρφωση ενός μοναδικού προφίλ του εντερικού μικροβιώματος που χαρακτηρίζεται από τη μείωση των παθοβιοτικών

(pathobionts) (Glick-Bauer & Yeh, 2014). Επιπλέον, η άσκηση είναι άλλος ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα. Έχει βρεθεί ότι αυξάνει την μικροβιακή ποικιλότητα του εντέρου αλλά συσχετίζεται και με την ανοσία και το μεταβολισμό του ξενιστή (Clarke et al., 2014).

## **1.2 Σκοπός της έρευνας**

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τη σημασία που κατέχει το εντερικό μικροβίωμα στην υγεία του ανθρώπου, όπως αυτή έχει προσδιοριστεί μέσα από την επιστημονική έρευνα με πειράματα τόσο σε ζώα (κυρίως ποντικούς) αλλά και σε ανθρώπους. Μέσα από ανασκόπηση των πιο πρόσφατων εμπειρικών μελετών μπορούμε να κατανοήσουμε τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, τη σύνθεση και τη πολυπλοκότητα του, τη σημασία θτων χαρακτηριστικών του στην επεξεργασία των τροφών, τη συσχέτιση του με τη παχυσαρκία και την επίδραση που έχουν σε αυτό διάφοροι παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες και η ηλικία.

Μέσα από την ανασκόπηση εμπειρικών μελετών, σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να αποσαφηνίσει αν τελικά αν η διατροφή επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα, αν η παχυσαρκία συνδέεται με το εντερικό μικροβίωμα, αν το μικροβίωμα του εντέρου προδιαθέτει για την εμφάνιση της παχυσαρκίας και ποιες είναι οι βέλτιστες διατροφικές συνήθειες για την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.

## **1.3 Δομή εργασίας**

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάστηκε το υπόβαθρο της έρευνας παραθέτοντας στοιχεία από διάφορες μελέτες που αναδεικνύουν τη σημασία της μελέτης του εντερικού μικροβιώματος σε σχέση με τη διατροφή και την εκδήλωση της παχυσαρκίας. Προσδιορίστηκε ο σκοπός της έρευνας και παρατίθεται εν συντομία η οργάνωση και το περιεχόμενο των κεφαλαίων της εργασίας.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται η λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, γίνεται μια προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η σύνθεση του και να καταγραφούν οι παράγοντες που το επηρεάζουν.

Στο τρίτο κεφάλαιο εξετάζεται ο ρόλος διατροφής και επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα, παρουσιάζονται στοιχεία για την ισορροπημένη, υγιεινή διατροφή ως προς τη σύνθεση σε λιπαρά, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, φρούτα και λαχανικά και βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στη μεταγονιδιωματική μελέτη του εντερικού μικροβιώματος και παρατίθενται διατροφικοί παράγοντες που επιδρούν στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Αναλύονται οι επιδράσεις της διατροφής στη συλλογή ενέργειας και τη δυσβίωση.

Στο τέταρτο κεφάλαιο επιχειρείται η εύρεση συσχετίσεων μεταξύ παχυσαρκίας και εντερικού μικροβιώματος αναλύοντας τη παχυσαρκία ως προς τη διατροφή, το εντερικό μικροβίωμα των παχύσαρκων ατόμων, τους μηχανισμούς που συνδέουν τη παχυσαρκία με τη δυσβίωση και τον ρόλο των *Bacteroides spp.* και των *Firmicutes*.

Στο πέμπτο κεφάλαιο αναλύονται οι διατροφικές συνήθειες που προάγουν την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα παρατίθενται τα οφέλη από τη δίαιτα βασισμένη σε φυτικές τροφές, πρακτικές που μεταβάλλουν τη δυσβίωση που προκαλείται από δίαιτα υψηλού λίπους για την πρόληψη της παχυσαρκίας, τα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής και της διαίτας DASH και η επίδραση διαφόρων προτύπων διατροφής στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα. Τέλος αναδεικνύονται τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής σχετικά με το εντερικό μικροβίωμα.

Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

## 2 Εντερικό μικροβίωμα: Ορισμός και επιδραστικοί παράγοντες

---

### 2.1 Τι είναι το εντερικό μικροβίωμα και βασικά χαρακτηριστικά

Η λέξη *μικροβίωμα* αντιπροσωπεύει ένα σύνολο μικροοργανισμών που κατοικούν σε ένα ήδη υπάρχον περιβάλλον. Οι άνθρωποι διαθέτουν συστάδες βακτηρίων σε διάφορα μέρη του σώματός τους, όπως για παράδειγμα στην επιφάνεια ή στα βαθιά στρώματα του δέρματος (μικροβίωμα του δέρματος), στο στόμα (μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας), στον κόλπο (μικροβίωμα του κόλπου) και ούτω καθεξής (Gut Microbiota for Health, 2017). Οι βακτηριακές κοινότητες σε μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος μοιάζουν περισσότερο από αυτές σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Οι στοματικές βακτηριακές κοινότητες, για παράδειγμα, μεταξύ ατόμων είναι περισσότερο όμοιες από εκείνες του δέρματος και του στόματος ενός ατόμου (Costello et al., 2009). Επιπλέον, σε κάθε σημείο του σώματος σημειώνεται σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου του ατόμου (Costello et al., 2009· Robinson et al., 2010).

Το μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου περιέχει δεκάδες τρισεκατομμύρια μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 1000 διαφορετικών ειδών γνωστών βακτηρίων. Επίσης, το μικροβίωμα μπορεί συνολικά να ζυγίζει μέχρι 2 κιλά. Το ένα τρίτο του μικροβιώματος του εντέρου είναι κοινό για τους περισσότερους ανθρώπους, ενώ τα δύο τρίτα είναι συγκεκριμένα για τον καθένα μας (Gut Microbiota for Health, 2017). Ο πρώτος κατάλογος γονιδίων δημιουργήθηκε το 2010, δέκα χρόνια μετά την αλληλουχία του ανθρώπινου γονιδιώματος, με ανάλυση 124 ατόμων ευρωπαϊκής καταγωγής (Qin et al., 2010). Περιέχει 3,3 εκατομμύρια γονίδια, το 99% των οποίων είναι βακτηριακά, ενώ το υπόλοιπο είναι ιικής και ευκαρυωτικής προέλευσης. Το εντερικό μικροβίωμα περιλαμβάνει 150 φορές περισσότερα γονίδια από αυτά του ανθρώπου. Μια πιο πρόσφατη έκδοση του καταλόγου γονιδίων κυκλοφόρησε τέσσερα χρόνια αργότερα. Περιέχει 9,9 εκατομμύρια γονίδια, τα οποία ανευρίσκονται αναλύοντας δέκα φορές περισσότερα άτομα από τρεις ηπείρους (Ευρώπη, Ασία και Βόρεια Αμερική) και τα αναλυόμενα γονιδιώματα αναφοράς καλλιεργούμενων εντέρων (Li et al., 2014). Συγκεκριμένα, ο αριθμός των γονιδίων που ανευρίσκονται σε τουλάχιστον 5% των ατόμων που έχουν αναλυθεί αυξάνεται ελάχιστα με κάθε πρόσθετο δείγμα, ενώ το ποσοστό των γονιδίων που φιλοξενείται από λίγα άτομα συνεχίζει να αυξάνεται χωρίς σημεία κορεσμού. Η πρώτη περίπτωση μπορεί να προσεγγίσει τα βασικά συστατικά του

μικροβιώματος, ενώ τα υπόλοιπα γονίδια μπορούν να θεωρηθούν ως εξατομικευμένα τμήματα, τα οποία αντιστοιχούν, αφενός, σε μεταβατικά είδη που εισάγονται από το περιβάλλον (π.χ. μικρόβια που χρησιμοποιούνται στη ζύμωση των τροφίμων) και, αφετέρου, σε διαφορές μεταξύ των στελεχών. Το βασικό μέρος, το οποίο αρχίζει να περιγράφεται με έναν αρκετά ολοκληρωμένο τρόπο, είναι πολύ χρήσιμο για την αντιμετώπιση ζητημάτων σχετικών με την υγεία των μεγάλων πληθυσμών (Ehrlich, 2016).

Όπως φαίνεται και από το όνομά του, το εντερικό μικροβίωμα, βρίσκεται στο έντερο που αποτελεί μία από τις κύριες περιοχές του σώματός η οποία έρχεται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον (άλλα παραδείγματα είναι το δέρμα και οι πνεύμονες.) Παρόλο που ο καθένας από εμάς έχει ένα μοναδικό μικροβίωμα, αυτό εκπληρώνει πάντα τις ίδιες φυσιολογικές λειτουργίες, με άμεση επίπτωση στην υγεία μας. Μερικές από αυτές τις λειτουργίες είναι (Gut Microbiota for Health, 2017):

- Να βοηθάει τον οργανισμό να πέψει ορισμένες τροφές που το στομάχι και το λεπτό έντερο δεν μπόρεσαν να πέψουν.
- Να βοηθάει στην παραγωγή ορισμένων βιταμινών (B και K).
- Να βοηθάει στο να καταπολεμήσουμε τις επιθέσεις από άλλους μικροοργανισμούς, διατηρώντας την ολότητα (wholeness) του εντερικού βλεννογόνου
- Να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα, επιδρώντας ως φράγμα. Ένα υγιές και ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα είναι το κλειδί για την εξασφάλιση της σωστής πεπτικής λειτουργίας.

Γνωρίζοντας λοιπόν, το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα στην φυσιολογική λειτουργία του σώματος μας αλλά και στις διάφορες λειτουργίες που επιτυγχάνει, θεωρείται σήμερα από τους ερευνητές ως «όργανο». Ωστόσο, είναι ένα όργανο που «αποκτιέται», καθώς τα μωρά γεννιούνται χωρίς αυτό, ενώ ο αποικισμός του εντέρου αρχίζει αμέσως μετά τη γέννηση και εξελίσσεται καθώς μεγαλώνουμε. Η *ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος ξεκινά κατά τη γέννηση*. Η ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος στα βρέφη χαρακτηρίζεται από ταχείες και μεγάλες μεταβολές της μικροβιακής αφθονίας, της ποικιλομορφίας και της σύνθεσης. Αυτές οι αλλαγές επηρεάζονται από ιατρικούς, πολιτιστικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο τρόπος γέννησης, η διατροφή, το οικογενειακό περιβάλλον, οι ασθένειες και οι θεραπείες που χρησιμοποιούνται. Έτσι, είναι σχεδόν αδύνατο να οριστεί ένα καθολικό πρότυπο για



τον εντερικό αποικισμό και την ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος (Matamoros et al., 2013).

Η *ισορροπία του μικροβιώματος* μπορεί να επηρεαστεί κατά τη διαδικασία *γήρανσης* και με αυτό τον τρόπο *οι ηλικιωμένοι έχουν ουσιαστικά διαφορετικό μικροβίωμα* από τους νεότερους ενήλικες. Η γενική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται να είναι παρόμοια στους περισσότερους υγιείς ανθρώπους, ενώ η *σύνθεση των ειδών* είναι ιδιαίτερα *εξατομικευμένη* και καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το *περιβάλλον* και τη *διατροφή*. Η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να προσαρμοστεί σε διατροφικά συστατικά (become accustomed to dietary components), είτε προσωρινά είτε μόνιμα. Παραδείγματος χάριν, οι Ιάπωνες μπορούν να πέψουν τα φύκια (που αποτελούν μέρος της καθημερινής τους διατροφής), χάρη σε συγκεκριμένα *ένζυμα* των οποίων το μικροβίωμα έχει αποκτήσει από θαλάσσια βακτήρια (Gut Microbiota for Health, 2017).

Παρά το γεγονός ότι είναι *ικανό να προσαρμόζεται* στην αλλαγή, μπορεί να προκύψει *απώλεια ισορροπίας* του εντερικού μικροβιώματος σε κάποιες συγκεκριμένες καταστάσεις. Αυτό ονομάζεται *δυσβίωση*. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η *δυσβίωση* σχετίζεται με την *παθογένεια* τόσο των εντερικών όσο και των εξω-εντερικών διαταραχών. Οι εντερικές διαταραχές περιλαμβάνουν τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και την κοιλιοκάκη, ενώ οι εξω-εντερικές διαταραχές περιλαμβάνουν αλλεργία, άσθμα, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακή νόσο και παχυσαρκία (Carding et al., 2015).

Προϋποθέσεις για την αξιολόγηση των αποκλίσεων που σχετίζονται με τις ασθένειες αποτελούν ο καθορισμός της σύστασης ενός υγιούς μικροβιώματος αλλά και η μεταβλητότητα που παρατηρείται στους πληθυσμούς (Costello et al., 2009· Grice et al, 2009).

Τα *ευεργετικά αποτελέσματα των πρεβιοτικών και των προβιοτικών* στο μικροβίωμα του εντέρου καταδεικνύονται από πολλές μελέτες. Πρόσφατες έρευνες υποδηλώνουν ότι οι διαταραχές των μικροβιακών κοινοτήτων μπορεί να αυξήσουν την προδιάθεση σε διάφορους φαινοτύπους ασθενειών. Τα διαιτητικά θρεπτικά συστατικά μπορούν να μετατραπούν σε μεταβολίτες από το εντερικό μικροβίωμα, που χρησιμεύουν ως βιολογικά δραστικά μόρια, τα οποία επηρεάζουν ρυθμιστικές λειτουργίες στον ξενιστή. Τα προβιοτικά μπορούν να αποκαταστήσουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και να

εισαγάγουν ευεργετικές λειτουργίες στις μικροβιακές κοινότητες του εντέρου, με αποτέλεσμα τη βελτίωση ή την πρόληψη της φλεγμονής του εντέρου και άλλων φαινοτύπων εντερικών ή συστηματικών νόσων (Hemarajata & Versalovic, 2013). Λειτουργώντας ως «τροφή» για τα ευεργετικά βακτήρια, τα *πρεβιοτικά* βοηθούν στη βελτίωση της λειτουργίας του μικροβιώματος ενώ παράλληλα επιτρέπουν την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα ορισμένων «καλών» βακτηρίων. Τα *προβιοτικά* βρίσκονται σε ορισμένα προϊόντα που έχουν *υποστεί ζύμωση*, όπως το γιαούρτι, και βοηθούν το εντερικό μικρόβιο να διατηρεί την *ισορροπία, την ακεραιότητα και την ποικιλομορφία του*. (Li et al, 2014).

## 2.2 Συστατικά του εντερικού μικροβιώματος

Στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό κατοικούν ιοί, ευκαρυωτικά κύτταρα, βακτήρια και ένα μέλος των Archaeobacteria, το *Methanobrevibacter smithii*. Το βακτηριακό μέρος του μικροβιώματος έχει αποτελέσει αντικείμενο εντατικής μελέτης τα τελευταία χρόνια, με προγράμματα μεγάλης κλίμακας όπως το *Project Human Microbiome* (Peterson et al., 2009, Turnbaugh et al., 2008) και το *MetaHIT* (Qin et al., 2010). Μέσα από αυτές τις μελέτες έχει καταδειχθεί μια μεγάλη ποικιλία στη σύνθεση της βακτηριακής κοινότητας σε υγιή άτομα, και στην *περίπτωση δίδυμων* φαίνεται να μοιράζονται λιγότερο από το 50% των βακτηριακών ταξινομικών τους επιπέδων (Turnbaugh et al., 2010) και ακόμα λιγότερες ικές αλληλουχίες (Reyes et al., 2010). Τα βακτήρια ποικίλουν σε αναλογία και ποσότητα καθ' όλη τη γαστρεντερική οδό. Η μεγαλύτερη ποσότητα βρίσκεται στο παχύ έντερο, το οποίο περιέχει πάνω από 400 διαφορετικά είδη που ανήκουν σε 9 φυλά ή διαιρέσεις (των 30 αναγνωρισμένων φυλών), και έτσι αναφέρονται ως *εντερικό μικροβίωμα*. Το εντερικό μικροβίωμα κυριαρχείται από βακτήρια και συγκεκριμένα από μέλη των διαιρέσεων των Bacteroidetes και των Firmicutes (Turnbaugh et al., 2009b· Arumugam et al., 2011· Wu et al., 2011).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα *φύλα* και μερικά από τα πιο *αντιπροσωπευτικά γένη τους* (Tazzini, 2015):

- Actinobacteria (Gram-θετικά βακτήρια), *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Eggerthella* και *Propionibacterium*.

- Bacteroidetes (Gram- αρνητικά βακτήρια); πάνω από 20 γένη συμπεριλαμβανομένων των *Bacteroides*, *Prevotella* and *Corynebacterium*.
- Cyanobacteria (Gram- αρνητικά βακτήρια).
- Firmicutes (Gram-θετικά βακτήρια): τουλάχιστον 250 γένη, συμπεριλαμβανομένων των *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Sporobacter*, και *Roseburia*.
- Fusobacteria (Gram- αρνητικά βακτήρια).
- Lentisphaerae (Gram- αρνητικά βακτήρια).
- Proteobacteria (Gram-αρνητικά βακτήρια): *Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Helicobacter* και *Serratia*.
- Spirochaetes (Gram- αρνητικά βακτήρια).
- Verrucomicrobia (Gram-αρνητικά βακτήρια).

Η παρουσία ενός μικρού υποσυνόλου του βακτηριακού κόσμου στο παχύ έντερο είναι το αποτέλεσμα μιας ισχυρής επιλεκτικής πίεσης που έλαβε δράση, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης και στους δύο μικροβιακούς αποικιστές, επιλέγοντας οργανισμούς πολύ καλά προσαρμοσμένους σε αυτό το περιβάλλον και στην εντερική κοιλότητα. Παρά το γεγονός αυτό, το κάθε άτομο φιλοξενεί μια μοναδική βακτηριακή κοινότητα στο έντερο του (Tazzini, 2015).

Παρά τη μεγάλη ποικιλομορφία που υπάρχει τόσο σε σχέση με την ταξινόμηση όσο και μεταξύ των ατόμων, έχει προταθεί, αλλά δεν είναι αποδεκτή από όλους τους ερευνητές, ότι στους περισσότερους ενήλικες το βακτηριακό εντερικό μικροβίωμα μπορεί να ταξινομηθεί σε διαφορετικές μορφές ή «εντεροτύπους» βάση της αφθονίας των γενών *Bacteroides* και *Prevotella*. Αυτό φαίνεται να υποδηλώνει ότι υπάρχει περιορισμένος αριθμός καλά ισορροπημένων συμβιωτικών καταστάσεων, οι οποίες θα μπορούσαν να ανταποκριθούν διαφορετικά σε παράγοντες όπως η διατροφή, η ηλικία, η κληρονομικότητα και η λήψη φαρμάκων. Το έντερο του ενήλικα φιλοξενεί μια μεγάλη και ποικίλη κοινότητα DNA ιών και RNA ιών, που αποτελείται από περίπου 2.000 διαφορετικούς γονότυπους, κανένας από

τους οποίους δεν είναι κυρίαρχος. Είναι γεγονός ότι ακόμα και ο πληθυσμός του επικρατέστερου ιού αντιπροσωπεύει μόνο το 6% περίπου της κοινότητας, ενώ στα βρέφη αντιπροσωπεύει πάνω από το 40% της κοινότητας. Η πλειοψηφία των DNA ιών είναι βακτηριοφάγοι, δηλαδή ιοί που μολύνουν βακτήρια (είναι η επικρατέστερη βιολογική οντότητα στη γη, με εκτιμώμενο πληθυσμό περίπου  $10^{31}$  μονάδες), ενώ η πλειονότητα των RNA ιών είναι ιοί που προέρχονται από φυτά (Tazzini, 2015).

## **2.3 Δημιουργία εντερικού μικροβιώματος το πρώτο μήνα ζωής**

Η ανάπτυξη του εντερικού μικροβιακού οικοσυστήματος είναι ένα πολύπλοκο και κρίσιμο γεγονός στην ανθρώπινη ζωή, πολύ μεταβλητό από άτομο σε άτομο και επηρεασμένο από τους παράγοντες που περιγράφονται παραπάνω (κληρονομικότητα, ηλικία, διατροφή κ.ά.). Στην μήτρα, το έντερο θεωρείται αποστειρωμένο, αλλά ταχύτατα αποικίζεται από μικρόβια κατά τη γέννηση, καθώς το βρέφος γεννιέται με ανοσολογική ανοχή που έχει δώσει η μητέρα (Dominguez-Bello et al., 2010).

Μέχρι το τέλος του πρώτου μήνα ζωής θεωρείται ότι η αρχική φάση της ταχείας απόκτησης μικροοργανισμών έχει τελειώσει. Θεωρείται ότι μέχρι την ηλικία των 3 ετών, η ισορροπία του μικροβιώματος σταθεροποιείται και γίνεται παρόμοια με αυτήν των ενηλίκων, συνεχίζοντας την εξέλιξή της σταδιακά σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Η σύνθεση του μικροβιώματός μας εξελίσσεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής μας, από τη γέννηση έως τη γήρανση και είναι το αποτέλεσμα διαφορετικών περιβαλλοντικών επιρροών (Tazzini, 2015).

### **2.3.1 Δημιουργία βακτηριακής κοινότητας**

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν την παρουσία βακτηριδίων στον ιστό του πλακούντα, στο αίμα του ομφάλιου λώρου, στις εμβρυϊκές μεμβράνες και στο αμνιακό υγρό από υγιή νεογνά χωρίς σημάδια λοίμωξης ή φλεγμονής. Για παράδειγμα, το μηκόνιο (meconium) (πρώτα κόπρανα των νεογνών) των πρόωρων βρεφών, που γεννιούνται από υγιείς μητέρες, περιέχει ένα συγκεκριμένο μικροβίωμα, με κύριο φύλο το Firmicutes με υπεροχή των σταφυλόκοκκων, ενώ τα Proteobacteria, βρίσκονται σε είδη όπως *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* (Jimenez et al., 2008).

Φαίνεται ότι τόσο τα κολπικά όσο και τα εντερικά βακτηρίδια μπορούν να αποκτήσουν πρόσβαση στο έμβρυο, μέσω μιας διαφορετικής πορείας εισόδου: τα κολπικά με ανοδική είσοδο και τα εντερικά, από τα δενδριτικά (dendritic) κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να υπάρξει εμβρυϊκό μικροβίωμα (Nuriel-Ohayon et al, 2016· Clemente et al., 2012).

Ο αποικισμός πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της γέννας από τον μητρικό *ενοφθαλμισμό* (*inoculum*), ο οποίος γενικά αποτελείται από αερόβια και προαιρετικά αναερόβια βακτήρια (το έντερο του νεογνού αρχικά περιέχει οξυγόνο), στη συνέχεια αντικαθίσταται από υποχρεωτικά αναερόβια, βακτήρια που συνήθως εμφανίζονται στην ενηλικίωση, οπότε και έχει δημιουργηθεί ένα φιλόξενο περιβάλλον (Mueller et al., 2015).

Επιπλέον, υπάρχει ένας μικρός αριθμός διαφορετικών ταξινομικών κατηγοριών με σχετική κυριαρχία των φύλων Actinobacteria και Proteobacteria, που παραμένει αμετάβλητος κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής, αλλά όχι στις επόμενες, καθώς υπάρχει μεγάλη αύξηση της μεταβλητότητας και των νέων γενετικών παραλλαγών. Πολλές μελέτες υπογραμμίζουν ότι η αρχική έκθεση είναι σημαντική για τον ορισμό των «τροχιών» (trajectories) που θα οδηγήσουν στα ενήλικα οικοσυστήματα. Επιπροσθέτως, αυτές οι αρχικές κοινότητες μπορούν να λειτουργούν ως πηγή προστατευτικών ή παθογόνων μικροοργανισμών. Το μικροβίωμα του κόλπου και των κοπράνων της μητέρας είναι οι κύριες πηγές ενοφθαλμισμού σε βρέφη που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό. Πράγματι, τα νεογέννητα φιλοξενούν μικροβιακές κοινότητες που κυριαρχούνται από είδη των γενών *Lactobacillus* (το πιο άφθονο γένος του κολπικού μικροβιώματος και του πρώιμου εντερικού μικροβιώματος), *Bifidobacterium*, *Prevotella* ή *Sneathia* (Nuriel-Ohayon et al, 2016).

Φαίνεται πιθανώς ότι τα αναερόβια μικρόβια, όπως τα μέλη των φύλων Firmicutes και Bacteroidetes, που δεν αναπτύσσονται έξω από τον ξενιστή τους, βασίζονται στη στενή επαφή μεταξύ μητέρας και απογόνου για τη μετάδοση. Τέλος, λόγω της παρουσίας οξυγόνου στον εντερικό σωλήνα του βρέφους, η μετάδοση αυστηρά αναερόβιων μπορεί να προκύψει όχι άμεσα κατά τη γέννηση αλλά σε μεταγενέστερο στάδιο μέσω σπορίων (Palmer et al., 2007)

Τα πρώτα βακτήρια που παρατηρούνται τα βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή είναι εκείνα του δέρματος και του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και το μικροβίωμα του

εντέρου τους κυριαρχείται από είδη των γενών *Corynebacterium*, *Staphylococcus* και *Propionibacterium*, με χαμηλότερο αριθμό βακτηριδίων και ποικιλομορφίας στις πρώτες εβδομάδες ζωής από τα βρέφη που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό. (Decker et al, 2010).

Περαιτέρω στοιχεία που υποστηρίζουν την υπόθεση της κάθετης μετάδοσης είναι η ομοιότητα μεταξύ του μικροβιώματος του μηκωνίου και των δειγμάτων που λαμβάνονται από πιθανές θέσεις μόλυνσης. Αυτά τα «μητρικά βακτήρια» δεν παραμένουν επ' αόριστον και αντικαθίστανται από άλλους πληθυσμούς στη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής. (Rodriguez et al., 2015)

Τα αντικείμενα, τα ζώα, το στόμα, το δέρμα των συγγενών αλλά και το μητρικό γάλα είναι δευτερεύουσες πηγές ενοφθαλμισμού. Το μητρικό γάλα όμως φαίνεται να έχει πρωταρχικό ρόλο στον καθορισμό της μικροβιακής ανάπτυξης στο έντερο. Το εντερικό μικροβίωμα, των μωρών που θηλάζουν, κυριαρχείται κυρίως από τα *Bifidobacteria*, σε σύγκριση με τα μωρά που τρέφονται με βρεφικές φόρμουλες (Mueller et al., 2015).

Άξιο να σημειωθεί είναι ότι ο τρόπος γέννησης φαίνεται να επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, πιθανόν επιδρώντας στην ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος. Τα βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή έχουν (Dominguez-Bello et al., 2010):

1. χαμηλότερο αριθμό βακτηρίων σε δείγματα κοπράνων βρεφών ενός μήνα, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου αριθμού *bifidobacteria* στα βρέφη που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό.
2. μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων που εκκρίνουν αντισώματα, τα οποία θα μπορούσαν να αντανakλούν την υπερβολική έκθεση σε αντιγόνα (ο εντερικός φραγμός θα ήταν πιο ευάλωτος στη διέλευση των αντιγόνων).

Μέσα σε λίγες μέρες μετά τη γέννηση, αναπτύσσεται μια κοινότητα λιγότερο σταθερή με την πάροδο του χρόνου και πιο μεταβλητή στη σύνθεση από αυτή των ενηλίκων. Πολύ σύντομα, γίνεται πιο πολυπληθής από εκείνη των κυττάρων του παιδιού, εξελισσόμενη σύμφωνα με ένα χρονικό μοτίβο που μεταβάλλεται από άτομο σε άτομο (Nuriel-Ohayon et al, 2016).

### **2.3.2 Δημιουργία ιικής κοινότητας από τη γέννηση ως και το πρώτο μήνα**

Οι ιοί, που απουσιάζουν κατά τη γέννηση, φθάνουν περίπου 108 μονάδες / γραμμάριο υγρού βάρους στα κόπρανα μέχρι το τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής, και ως εκ τούτου αντιπροσωπεύουν ένα δυναμικό και άφθονο συστατικό του αναπτυσσόμενου μικροβιώματος του εντέρου. Ωστόσο, η ιογενής κοινότητα έχει εξαιρετικά χαμηλή ποικιλομορφία, όπως τα βακτήρια, και κυριαρχείται από βακτηριοφάγα, τα οποία πιθανά να επηρεάζουν την αφθονία και την ποικιλομορφία των βακτηριδίων που συνυπάρχουν. Η αρχική πηγή των ιών είναι άγνωστη. Φυσικά, οι μητρικοί και / ή περιβαλλοντικοί ενοφθαλμισμοί αποτελούν πιθανώς τις κυριότερες πηγές. Συγκεκριμένα, οι πρώτοι ιοί θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα επαγωγής των προ-φάγων από την βακτηριακή χλωρίδα του νεογέννητου, υπόθεση η οποία υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι περισσότερο από το 25% των αλληλουχιών των βακτηριοφάγων φαίνεται να είναι ιδιαίτερα όμοιες με εκείνες των βακτηρίων που μολύνουν τα βακτηριοφάγα όπως ο *Lactococcus*, ο *Lactobacillus*, ο *Enterococcus* και ο *Streptococcus*, που συναντώνται σε αφθονία στο μητρικό γάλα (Breitbart et al., 2008; Tazzini, 2015).

### **2.4 Το εντερικό μικροβίωμα μετά το πρώτο μήνα ζωής του βρέφους**

Στα βρέφη ηλικίας ενός μηνός, τα πιο άφθονα βακτηρίδια ανήκουν στα γένη *Bacteroides* και *Escherichia*, ενώ το γένος *Bifidobacterium*, μαζί με τον *Ruminococcus*, εμφανίζονται και γίνονται κυρίαρχα στην γαστρεντερική οδό των βρεφών που θηλάζουν μεταξύ 1 και 11 μηνών. Τα *Bifidobacteria* είναι γνωστό ότι είναι στενά συνδεδεμένα με το θηλασμό, συγκαταλέγονται στα καλύτερα χαρακτηριζόμενα συμβιωτικά βακτήρια και θεωρούνται ως *προβιοτικά*, δηλαδή μικροοργανισμοί που μπορούν να προσφέρουν οφέλη στην υγεία στον ξενιστή. Η αφθονία τους προσδίδει επίσης οφέλη μέσω ανταγωνιστικού αποκλεισμού, αποτελούν δηλαδή εμπόδιο στον αποικισμό του εντέρου από παθογόνα. Είναι γεγονός ότι, η *Escherichia* και τα *Bacteroides* μπορούν να επιπολαστούν εάν δεν υπάρχει επαρκής πληθυσμός *Bifidobacterium* στο έντερο. (Palmer et al., 2007)

Από την άλλη μεριά, τα βακτηρίδια των γενών *Escherichia* (π.χ. *E. Coli*), *Clostridium* (π.χ. *C. difficile*), *Bacteroides* (π.χ., *B. fragilis*) και *Lactobacillus* είναι παρόντα σε υψηλότερα

επίπεδα σε βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα από ότι σε βρέφη που θηλάζουν (Decker et al., 2010· Rodriguez et al., 2015).

Αν και τα βρέφη που θηλάζουν, καταναλώνουν μόνο μητρικό γάλα μέχρι τον απογαλακτισμό, το μικροβίωμά τους μπορεί να παρουσιάσει μεγάλη μεταβλητότητα όσον αφορά τον πληθυσμό των βακτηριακών ταξινομήσεων, με διαφορές από άτομο σε άτομο, σε σχέση με τα πρότυπα της χρονικής μεταβολής. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να οφείλονται σε ασθένειες, θεραπείες με αντιβιοτικά, αλλαγές στον τρόπο ζωής του ξενιστή, τυχαία συμβάντα αποικισμού, καθώς και διαφορές στις ανοσολογικές αντιδράσεις των μικροβίων που αποικίζουν το έντερο. Παρόλα αυτά, *δεν έχει γίνει ακόμη σαφής ο τρόπος με τον οποίο αυτοί οι παράγοντες συνεισφέρουν στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος του βρέφους* (Mueller et al., 2015).

Η ική κοινότητα αλλάζει ταχύτατα μετά τη γέννηση, καθώς η πλειονότητα των ικών ακολουθιών που είναι παρούσες στην πρώτη εβδομάδα ζωής, δεν εντοπίζονται μετά τη δεύτερη εβδομάδα. Η διαφοροποίηση επεκτείνεται ραγδαία σε αριθμό και ποικιλομορφία κατά τους πρώτους τρεις μήνες. Αυτό είναι κάτι που έρχεται σε αντίθεση με τη σταθερότητα που παρατηρείται στην ική κοινότητα των ενηλίκων, όπου 95% των αλληλουχιών διατηρούνται με την πάροδο του χρόνου (Breitbart et al., 2008).

Σε φυσιολογική κατάσταση, προς το τέλος του πρώτου έτους ζωής, τα βρέφη καταναλώνουν διατροφή όμοια με αυτή των ενηλίκων για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα και θα πρέπει να έχουν αναπτύξει μια μικροβιακή κοινότητα με χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που βρίσκονται στο ενήλικο έντερο, όπως (Tazzini, 2015):

1. μια πιο σταθερή σύνθεση, φυλογενετικά πιο σύνθετη και προοδευτικά πιο όμοια μεταξύ διαφορετικών ατόμων.
2. υπεροχή των Firmicutes και των Bacteroidetes, ακολουθούμενη από τα Verrucomicrobia και μικρό πληθυσμό των Proteobacteria.
3. αύξηση των επιπέδων λιπαρών οξέων μικρής αλύσου (SCFA) και του βακτηριακού φορτίου στα κόπρανα.
4. αύξηση των γονιδίων που σχετίζονται με την ξενοβιοτική αποικοδόμηση, τη βιοσύνθεση των βιταμινών και τους υδατάνθρακες.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η σημαντική ανάπτυξη ταξινομήσεων από τη γέννηση μέχρι το τέλος του πρώτου έτους συνοδεύεται από μια αξιοσημείωτη σταθερότητα στις συνολικές



λειτουργικές δυνατότητες. Προς το τέλος του πρώτου έτους ζωής, φαίνεται ότι οι πρώτοι ιοί αντικαθίστανται από μια κοινότητα εξειδικευμένη για το συγκεκριμένο παιδί (Breitbart et al., 2008).

## **2.5 Η ωρίμανση του εντερικού μικροβιώματος**

Το μικροβίωμα του εντέρου φθάνει σε ηλικία ωρίμανσης περίπου στα 2,5 έτη, ομοιάζοντας πολύ με το ενήλικο εντερικό μικροβίωμα. Η επιλογή των πιο καλά προσαρμοσμένων βακτηρίων είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων (Dominguez-Bello et al., 2010· Nuriel-Ohayon et al, 2016):

- Της μετάβασης σε μια διατροφή ενήλικα.
- Της αυξημένης καταλληλότητας στο εντερικό περιβάλλον των ταξινομικών κατηγοριών που συνήθως κυριαρχούν στο εντερικό μικροβίωμα σε σχέση με τους πρώτους αποικιστές.
- Των σημαντικών αλλαγών στο εντερικό περιβάλλον, που είναι αποτέλεσμα των αναπτυξιακών αλλαγών του εντερικού βλενογόνου.
- Των επιδράσεων του ίδιου του μικροβιώματος.

Έτσι, τα πρώτα 2-3 χρόνια ζωής είναι η πιο κρίσιμη περίοδος κατά την οποία μπορεί κανείς να παρέμβει για να διαμορφώσει όσο το δυνατόν καλύτερα το μικροβίωμα και να βελτιστοποιήσει έτσι την ανάπτυξη του παιδιού και την εξέλιξη αυτής (Tazzini, 2015).

Από μια χαοτική αρχή όλα αυτά οδηγούν στην καθιέρωση του εντερικού οικοσυστήματος που είναι τυπικό για τον νεαρό ενήλικα, το οποίο παρουσιάζει χαμηλότερη μεταβλητότητα με την πάροδο του χρόνου μέχρι τα γηρατειά (συμπεριλαμβανομένων των ιογενών, αρχαϊκών και ευκαρυωτικών συστατικών) και είναι κυριαρχούμενο, τουλάχιστον στον δυτικό πληθυσμό, από μέλη των φύλων Firmicutes, περίπου το 60% των βακτηριακών κοινοτήτων, Bacteroidetes και Actinobacteria (που ανήκουν κυρίως στο γένος *Bifidobacterium*), το καθένα από τα οποία περιλαμβάνει περίπου το 10% της βακτηριακής κοινότητας, ακολουθούμενη από Proteobacteria και Verrucomicrobia. Τα γένη *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* και *Eubacterium* αποτελούν μαζί με το *Methanobrevibacter smithii*, τη μεγάλη πλειοψηφία της ενήλικης εντερικής μικροβιακής κοινότητας (Mueller et al., 2015)

Η σταθερότητα και η ανθεκτικότητα υπόκεινται σε πολλές μεταβλητές μεταξύ των οποίων, η διατροφή φαίνεται να είναι μία από τις σημαντικότερες. Προκειμένου λοιπόν, να διατηρηθεί η σταθερότητα του μικροβιώματος του εντέρου, οι μεταβλητές πρέπει να διατηρούνται σταθερές ή στην περίπτωση των ασθενειών να προλαμβάνονται (επίσης μέσω των εμβολιασμών). Ωστόσο, η σταθερότητα και η ανθεκτικότητα θα μπορούσαν να είναι επιβλαβείς εάν η κυρίαρχη κοινότητα είναι παθογόνος (Lozurone et al., 2012).

## 2.6 Μεταβολή του μικροβιώματος μετά την ωρίμανση

Η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου θεωρείται ότι αλλάζει κατά τη διάρκεια της διαδικασίας γήρανσης (Mitsuoka & Hayakawa, 1973). Ωστόσο, ελάχιστες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μοριακές τεχνικές για να διερευνήσουν τις μακροπρόθεσμες, διαδοχικές αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος (Odamaki, et al., 2016· Conlon & Bird, 2015).

Η μελέτη των Odamaki, et al. (2016), σχετικά με τις διαδοχικές αλλαγές που συμβαίνουν με την ηλικία από τα νεογεννηθέντα βρέφη ως τους υπερήλικες (πληθυσμός Ιαπώνων), έδειξε ότι τα Actinobacteria, Clostridia και Bacteroidetes, Betaproteobacteria και Deltaproteobacteria αποτελούν αντιπροσωπευτικές ταξινομήσεις σε βρέφη, ενήλικες και ομάδες ηλικιωμένων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ενήλικες (ηλικίας 21-69 ετών) έχουν μεγαλύτερη αφθονία των γενών Blautia και Bifidobacterium και μια σχετικά χαμηλότερη αφθονία γενών που σχετίζονται με τα Bacteroidetes, σε σύγκριση με άλλα έθνη. Για παράδειγμα, η εκτιμώμενη αφθονία των Blautia, Bifidobacterium και Bacteroidetes ήταν <10%, <2% και >10%, αντίστοιχα, στις ΗΠΑ και την Κολομβία (Escobar et al, 2014), την Κορέα, την Κίνα, τις ΗΠΑ (Nam et al, 2014) και την Ιρλανδία (Sagar et al, 2014).

Παρόλο που υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ατόμων, η ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου σε κάθε ηλικιακή ομάδα κατέδειξε μια σημαντική μετατόπιση της σχετικής αφθονίας των Actinobacteria σε βρέφη από πριν έως μετά την περίοδο απογαλακτισμού. Το σύνθετο πρότυπο του μικροβιώματος του εντέρου κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας έχει θεωρηθεί ότι επηρεάζει την υγεία μετέπειτα στη ζωή (Ganu, 2012), όμως τα παιδιά της ηλικιακής ομάδας άνω των 2 ετών δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς.

Τα δεδομένα των Odamaki, et al. (2016) δείχνουν ότι ορισμένα γένη που ανήκουν στα φύλα Bacteroides, Lachnospiraceae και Bifidobacterium CAGs και η μεταβλητότητα του μικροβιώματος του εντέρου συνέχισε να αλλάζει διαδοχικά με την ηλικία σε άτομα ηλικίας κάτω των είκοσι ετών, αντικατοπτρίζοντας τη διαδικασία ωρίμανσης του εντερικού μικροβιώματος. Φάνηκε όμως ότι τα παιδιά ηλικίας κάτω των 20 ετών συγκαταλέχθηκαν τόσο σε βρεφικές ομάδες όσο και σε ομάδες ενηλίκων, ανεξάρτητα από την ηλικία τους, όταν κατηγοριοποιήθηκαν με βάση την αφθονία γονιδιακών ομάδων, γεγονός που απεικονίζει τις ατομικές διαφορές στη διαδικασία ωρίμανσης μικροβίων.

Αυξημένα επίπεδα Enterobacteriaceae, επιβαρύνουν με ενδοτοξίνη το εξασθενημένο εντερικό φράγμα και συνεπώς οδηγούν σε αυξημένη διέγερση φλεγμονώδους ανταπόκρισης (Schiffrin et al. 2012). Οι Furusawa et al. (2013) ανέφεραν ότι το βουτυρικό, που προέρχεται από μικροβιακά φάρμακα, ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των κυττάρων Treg in vitro και in vivo. Δεδομένης της συσχετιζόμενης ηλικιακής μείωσης της αφθονίας του γένους Bifidobacterium, το οποίο περιορίζει τις προ-φλεγμονώδεις εκκρίσεις στο επιθήλιο του εντέρου, τα αποτελέσματά της έρευνας έδειξαν ότι η δυσβίωση σε ηλικιωμένα άτομα, μπορεί να συνεισφέρει σε φλεγμονώδεις εκκρίσεις (Sagar et al, 2014).

Απαιτείται μια ευρεία ποικιλία μικροοργανισμών για τη χρήση των πολλών θρεπτικών συστατικών στη διατροφή των ενηλίκων (Cantarel, Lombard & Henrissat, 2012). Μικρή ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος έχει συνδεθεί με έναν αυξανόμενο αριθμό διαταραχών, όπως ο αυτισμός (Kang et al, 2013), οι αυτοάνοσες ασθένειες (Brown et al, 2011) και η παχυσαρκία (Le Chatelier et al, 2011). Η διατήρηση επαρκούς βακτηριακού πλούτου και ποικιλομορφίας είναι σημαντική, για την παροχή μικροβίων στο εντερικό μικροβίωμα με λειτουργικό πλεονασμό, προσαρμοστικότητα και συνεπώς συστηματική ευρωστία ενάντια στις περιβαλλοντικές προκλήσεις (Gill, 2006).

Στη μελέτη των Odamaki et al. (2016), παρατηρήθηκε αύξηση της ποικιλίας των μικροβίων στο έντερο κατά τη γήρανση μέχρι την ηλικία των 100 χρονών. Ο Claesson et al (2012), ανέφεραν ότι η άλφα-ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος των υγιών ατόμων, ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη ατόμων που βρίσκονταν υπό μακροχρόνια περίθαλψη. Επομένως, στη μελέτη των Odamaki et al. (2016), η παρατηρούμενη αύξηση της ποικιλομορφίας του μικροβιώματος με την πάροδο της ηλικίας, πιθανότατα οφείλεται στην συμμετοχή υγιών ηλικιωμένων ατόμων.

Αντίθετα, τα αιωνόβια άτομα έχουν διαφοροποιημένο μικροβίωμα από ότι οι νεότεροι ηλικιωμένοι ηλικίας 85-99 ετών (Wang et al, 2015). Οι Biagi et al. (2011) κατέδειξαν ένα σημαντικά επικίνδυνο εντερικό μικροβίωμα σε αιωνόβια άτομα, αλλά όχι σε ηλικιωμένα άτομα ηλικίας περίπου 70 ετών σε σύγκριση με μια ομάδα νεότερων ενηλίκων. Επίσης, οι Biagi et al (2011) πρότειναν ότι *μια υγιής κοινότητα εντερικού μικροβιώματος*, θα μπορούσε να επηρεάζεται από τις *φυσιολογικές και συμπεριφορικές μεταβολές* που σχετίζονται με τη γήρανση, οι οποίες εμφανίζονται μετά την ηλικία των 70 ετών, ηλικία που θεωρήθηκε ως το όριο για τον ορισμό ενός ατόμου ως ηλικιωμένου.

Σε συμφωνία με αυτή την υπόθεση, τα δεδομένα των Odamaki et al. (2016) δείχνουν ότι τα περισσότερα άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το εντερικό τους μικροβίωμα. Ωστόσο, η κατανομή των υποκειμένων δεν ήταν σαφής από την ταξινόμηση βάσει της ηλικίας του ατόμου, καθώς η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες εκτός από την ηλικία, όπως η διατροφή. Η μελέτη των Odamaki, et al. (2016) δεν μπόρεσε να προσδιορίσει την ακριβή επίπτωση της διατροφής, καθώς δεν υπήρχαν στοιχεία για τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων. Βρέθηκε όμως ότι θρεπτικά συστατικά στο έντερο προκαλούν τις διαφορετικές συνθέσεις του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ ενηλίκων και βρεφών και ενηλίκων και ηλικιωμένων ατόμων.

Οι ηλικιωμένοι έχουν *μειωμένη εντερική λειτουργία* σε σχέση με τους νεότερους, γεγονός που επηρεάζει την *πέψη*, την *απορρόφηση θρεπτικών ουσιών* και την *ανοσολογική δραστηριότητα* (Magrone & Jirillo, 2013) αλλά και τη *σύνθεση μικροβίων* (Clark et al, 2015). Βρέθηκε ότι ορισμένα βακτήρια του στόματος που σχετίζονται με τους ηλικιωμένους, όπως τα Porphyromonas, Treponema, Fusobacterium και Pseudoramibacter, έχουν δυσκολία να φθάσουν στον εντερικό σωλήνα *λόγω φραγμών* όπως τα γαστρικά υγρά και τα χολικά οξέα. Επομένως, η μείωση της λειτουργικότητας της γαστρεντερικής οδού στους ηλικιωμένους μπορεί επίσης να *οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος*. (Clark et al, 2015).

## **2.7 Το προφίλ του υγιούς μικροβιώματος**

Ακόμα κι αν προηγουμένως θεωρούνταν ότι το εντερικό μικροβίωμα αποτελούταν από 500-1000 είδη μικροβίων (Ramakrishna & Krishnan, 2007), μια πρόσφατη μελέτη μεγάλης

κλίμακας έχει εκτιμήσει ότι συνολικά το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται πάνω από 35.000 είδη βακτηρίων (Frank et al., 2007). Βάσει των συνολικών βακτηριακών γονιδίων, οι μελέτες *Human Microbiome Project* και *Metagenome of the Human Intestinal tract* (του ανθρώπινου εντερικού σωλήνα) (MetaHIT) υποδεικνύουν ότι στο ανθρώπινο μικροβίωμα μπορεί να υπάρχουν πάνω από 10 εκατομμύρια μη-πλεονάζοντα γονίδια. (Ramakrishna & Krishnan, 2007· Frank et al., 2007).

Μια μελέτη στη Δανία για το εντερικό *microbiome* και τη λειτουργία του, με 123 μη παχύσαρκα άτομα και 169 παχύσαρκα άτομα, οδήγησε στην έννοια του *υψηλού αριθμού γονιδίων (HGC)* και του *χαμηλού αριθμού γονιδίων (LGC)*, τα οποία έχουν επιπτώσεις στην υγεία και την ασθένεια (Le Chatelier et al, 2013). Το μικροβίωμα HGC περιλαμβάνει *Anaerotruncus colihominis*, *Butyrivibrio crossotus*, *Akkermansia* sp. και *Fecalibacterium* sp. με υψηλή *Akkermansia* ήτοι *Verrucomicrobia* (αναλογία *torque/gnavus* του *Ruminococcus*). Τα καθοριστικά χαρακτηριστικά του μικροβιώματος που ενισχύουν την πεπτική υγεία περιλαμβάνουν αυξημένη αναλογία των παραγόντων που παράγουν βουτυρικό οξύ, την αυξημένη τάση παραγωγής υδρογόνου, την ανάπτυξη μεθανιογόνου / ακετογόνου οικοσυστήματος και τη μειωμένη παραγωγή υδρόθειου (Le Chatelier et al, 2013). Τα άτομα με HGC έχουν λειτουργικά πολύ ισχυρό εντερικό μικροβίωμα και χαμηλότερο επιπολασμό μεταβολικών διαταραχών και παχυσαρκίας. Όμως, τα άτομα με LGC διαθέτουν υψηλότερη αναλογία προ-φλεγμονωδών βακτηριδίων, όπως τα *Bacteroides* και *Ruminococcus gnavus*, τα οποία είναι γνωστό ότι συνδέονται με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ( Swidsinski et al., 2005· Joossens et al., 2011).

Άλλα μέλη του μικροβιώματος LGC περιλαμβάνουν *Parabacteroides*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* αλλά και *Anaerostipes*. Επιπλέον, λίγοι από τους βασικούς βακτηριακούς μεταβολίτες σε άτομα με μικροβίωμα; LGC, περιλαμβάνουν δομοστοιχεία για την αποικοδόμηση του β-γλυκουρονιδίου, την αποικοδόμηση αρωματικών αμινοξέων και την αναγωγική μείωση νιτρώδους, τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν επιβλαβείς επιδράσεις. Το υγιές εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κατά κύριο λόγο από τα φύλα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*. Αυτό ακολουθείται από τα φύλα *Actinobacteria* και *Deltaproteobacteria*. Ακόμα κι αν αυτό το γενικό προφίλ παραμένει σταθερό, το μικροβίωμα του εντέρου παρουσιάζει χρονικές και χωρικές διαφορές στην κατανομή σε επίπεδο τάξης. Από τον οισοφάγο περιφερικά προς τα δεξιά, υπάρχει μια σημαντική διαφορά στην ποικιλία και στον αριθμό των βακτηρίων, που κυμαίνονται από  $10^1$  ανά

γραμμάριο στον οισοφάγο και το στομάχι έως  $10^{12}$  ανά γραμμάριο στο κόλον και στο άπω - περιφερικό έντερο (O' Hara & Shanahan, 2006). Το βακτήριο *Streptococcus pneumoniae* φαίνεται να είναι ο κυρίαρχος τύπος στον περιφερικό- άπω οισοφάγο (distal esophagus), στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα (Pei et al., 2004; Justesen et al., 2004). Το *ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* είναι το κυρίαρχο είδος που υπάρχει στο στομάχι και καθορίζει ολόκληρο το τοπίο του γαστρικής χλωρίδας, δηλαδή, όταν το *ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (*H. pylori*) συναντάται στο στομάχι ως *συμβιωτικό*, υπάρχει μια πλούσια ποικιλία που αποτελείται από άλλα κυρίαρχα είδη, όπως *Streptococcus* (η πιο κυρίαρχη), *Prevotella*, *Veillonella* και *Rothia* (Blaser, 1999; Andersson et al., 2008).

Αυτή η ποικιλομορφία συρρικνώνεται όταν το *ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* αποκτήσει ένα παθογόνο φαινότυπο. Το παχύ έντερο αποτελείται πάνω από το 70% του συνόλου των μικροβίων που βρίσκονται στο σώμα και τη χλωρίδα του εντέρου. Τα κυρίαρχα φύλα που κατοικούν στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν τα Firmicutes και Bacteroidetes. Παραδοσιακά, ο λόγος Firmicutes προς Bacteroidetes έχει συσχετιστεί με προδιάθεση για νοσηρές καταστάσεις (Ley et al., 2006). Η σημαντική μεταβλητότητα, ακόμη και σε υγιή άτομα που έχει παρατηρηθεί σε όλες τις πρόσφατες μελέτες κάνει τη σημασία αυτής της αναλογίας αμφισβητήσιμη. Εκτός των κατηγοριών από τα φύλα Firmicutes και Bacteroidetes, επίσης κατοικούν πρωτογενή παθογόνα, π.χ., είδη όπως το *Campylobacter jejuni*, η *Salmonella enterica*, το *Vibrio cholerae* και η *Escherichia coli* (*E.coli*), και *Bacteroides fragilis*, αλλά με χαμηλή αφθονία (ή 0,1% λιγότερο ολόκληρου microbiome εντέρου) (Gillespie et al., 2011). Η αφθονία του φύλου *Proteobacteria* είναι σημαντικά χαμηλή και η απουσία του σε συνδυασμό με την υψηλή αφθονία των χαρακτηριστικών γενών, όπως *Bacteroides*, *Prevotella* και *Ruminococcus* υποδηλώνουν ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα (Hollister et al., 2014).

Ένας τρόπος ταξινόμησης της μικροβιώματος του εντέρου, όπως προτείνεται από το MetaHIT Consortium, βασίζεται στη σύνθεση των ειδών, που συσσωματώνεται σε *καλά ισορροπημένες μικροβιακές συμβιωτικές καταστάσεις (εντερότυποι)* του ξενιστή, που είναι σταθερές σε σχέση με τη γεωγραφία και το φύλο, αλλά μπορούν να ανταποκριθούν διαφορετικά στη διατροφή και στη λήψη φαρμάκων. Είναι ενδιαφέρον ότι η αφθονία των μοριακών λειτουργιών μπορεί να μην συσχετίζεται με την αφθονία των ειδών εντός των εντεροτύπων (Arumugam et al., 2011).

Επιπλέον, όπως φαίνεται σε μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με τη συσχέτιση του μικροβιώματος του εντέρου με την *αθηροσκλήρωση*, μπορεί να μην υπάρχουν σημαντικές μεταβολές στον εντερότυπο που παρατηρείται σε συνθήκες ασθένειας (Karlsson et al, 2013). Υπάρχουν γενικά *τρεις εντερότυποι*, δηλαδή: ο εντερότυπος 1, ο οποίος έχει μεγάλη αφθονία σε Bacteroides. Ο εντερότυπος 2, ο οποίος έχει μεγάλη αφθονία σε Prevotella, και ο εντερότυπος 3 που έχει μεγάλη αφθονία σε Ruminococcus (Hollister et al., 2014).

Τα βακτηρίδια που ανήκουν στον εντερότυπο 1 έχουν ένα ευρύ σακχαρολυτικό δυναμικό, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα όπως οι πρωτεάσες, οι εξαμινοαμιδάσες και οι γαλακτοσιδάσες. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα σύνολα ενζυματικών δυνατοτήτων, φαίνεται ότι οι οργανισμοί αυτοί παράγουν ενέργεια από διατροφικούς υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Ο εντερότυπος 2 συμπεριφέρεται κυρίως ως αποικοδομητής των γλυκοπρωτεϊνών που βρίσκονται στο στρώμα του βλεννογόνου του εντέρου. Ο εντερότυπος 3 επίσης συσχετίζεται με την αποικοδόμηση βλεννίνης (mucin), επιπρόσθετα με την μεμβρανική μεταφορά σακχάρων. Οι εντερότυποι διαθέτουν επίσης άλλες ειδικές μεταβολικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, η βιοτίνη, η ριβοφλαβίνη, η *σύνθεση του παντοθενικού και του ασκορβικού*, παρουσιάζονται περισσότερο στον εντερότυπο 1, ενώ η *σύνθεση της θειαμίνης και του φολλικού οξέος* υπερισχύει στον εντερότυπο 2 (Hollister et al., 2014).

## **2.8 Λειτουργίες του υγιούς εντερικού μικροβιώματος**

Το μικροβίωμα του εντέρου διατηρεί μια συμβιωτική σχέση με τον βλεννογόνο του εντέρου και μεταδίδει σημαντικές μεταβολικές, ανοσολογικές και προστατευτικές λειτουργίες στο υγιές άτομο. Το εντερικό μικροβίωμα, το οποίο αντλεί τις θρεπτικές του ουσίες από τα διατροφικά συστατικά του ξενιστή και τα επιθηλιακά κύτταρα, είναι ένα όργανο από μόνο του με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και ουσιαστική λειτουργική πλαστικότητα (Sonnenburg et al, 2005). Αυτά τα χαρακτηριστικά του εντερικού μικροβιώματος έχουν μετατοπίσει γρήγορα την εστίαση της έρευνας από την αφθονία και την ποικιλομορφία των μικροβιακών μελών στις λειτουργικές πτυχές. Αυτή η ενότητα παρέχει μια σύντομη επισκόπηση των *κύριων λειτουργιών του μικροβιώματος του υγιούς εντέρου* (Sonnenburg et al, 2005).

### 2.8.1 Μεταβολισμός των θρεπτικών ουσιών

Η ανθρώπινη γαστρεντερική οδός φιλοξενεί τρισεκατομμύρια βακτήρια, τα περισσότερα από τα οποία έχουν προσαρμοστεί με την πάροδο του χρόνου στο περιβάλλον του ανθρώπινου παχέος εντέρου. Οι πολλές μεταβολικές τους αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους και με τον ανθρώπινο ξενιστή επηρεάζουν την ανθρώπινη διατροφή και τον μεταβολισμό με διάφορους τρόπους. Η κατανόηση για αυτές τις επιδράσεις έχει προέλθει από ανακαλύψεις στο μοριακό προφίλ της φυλογένειας και των μεταβολικών ικανοτήτων του μικροβιώματος. Το μικροβίωμα του εντέρου παράγει μια ποικιλία θρεπτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, βιταμινών Β και της βιταμίνης Κ. Λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με υποδοχείς επί επιθηλιακών και υποεπιθηλιακών κυττάρων, το μικροβίωμα επίσης να απελευθερώνει έναν αριθμό κυτταρικών παραγόντων που επηρεάζουν το μεταβολισμό του ανθρώπου. Έτσι, έχει πιθανό ρόλο στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη, της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και της γνωστικής λειτουργίας, οι οποίες εκτείνονται πολύ πέρα από την παραδοσιακή τους συμβολή στη διατροφή (Ramakrishna, 2013).

Το μικροβίωμα του εντέρου αντλεί σε μεγάλο βαθμό τις θρεπτικές ουσίες από τους διαιτητικούς υδατάνθρακες. Η ζύμωση των υδατανθράκων που διαφεύγουν της χώνευσης και των δύσπεπτων ολιγοσακχαριτών από τους οργανισμούς του κόλον, όπως τα *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* και τα *Enterobacteria*, οδηγούν στη σύνθεση λιπαρών οξέων μικρής αλύσου (SCFA), όπως είναι το *βουτυρικό*, το *προπιονικό* και το *οξικό*, τα οποία είναι πλούσιες πηγές ενέργειας για τον ξενιστή. Το *βουτυρικό* μπορεί να αποτρέψει τη συσσώρευση των τοξικών μεταβολικών παραπροϊόντων, όπως το D-γαλακτικό (Sartor, 2008).

Τα μέλη του γένους *Bacteroides*, που είναι οι κυρίαρχοι οργανισμοί που συμμετέχουν στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, διευκολύνουν τη δημιουργία ενώσεων όπως οι γλυκοσυλικές τρανσφεράσες (glycosyl transferases), οι υδρολάσες γλυκοσιδίων (glycoside hydrolases) και οι λυάσες πολυσακχαριτών. Το καλύτερο παράδειγμα μεταξύ αυτών των οργανισμών είναι το *Bacteroides thetaiotaomicron* που είναι προικισμένο με ένα γονιδίωμα που κωδικοποιεί περισσότερες από 260 υδρολάσες, αριθμός που είναι πολύ



μεγαλύτερος από αυτόν που κωδικοποιείται από το ανθρώπινο γονιδίωμα (Cantarel, Lombard & Henrissat, 2012).

Το οξαλικό οξύ, που συντίθεται στο έντερο ως αποτέλεσμα της ζύμωσης των υδατανθράκων και του μεταβολισμού των βακτηρίων, καταπολεμάται από οργανισμούς όπως το *Oxalobacter formigenes*, το είδος *Lactobacillus* και το είδος *Bifidobacterium*, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο σχηματισμού οξαλικής πέτρας στα νεφρά (Magwira et al., 2012).

Το εντερικό μικροβίωμα έχει επίσης αποδειχθεί ότι προσδίδει θετική επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων, καταστέλλοντας την αναστολή της δραστηριότητας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στα λιποκύτταρα. Επιπλέον, το *Bacteroides thetaiotaomicron* αποδεικνύεται ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα της λιπιδικής υδρόλυσης, μέσω της ρύθμισης της έκφρασης μιας συνλιπάσης (colipase) που απαιτείται από την παγκρεατική λιπάση για την πέψη λιπιδίων (Hooper et al, 2001).

Το εντερικό μικροβίωμα είναι εμπλουτισμένο επίσης με ένα αποτελεσματικό μηχανισμό μεταβολισμού πρωτεϊνών, που λειτουργεί μέσω των μικροβιακών πρωτεϊνάσεων και πεπτιδάσεων σε συνδυασμό με ανθρώπινες πρωτεΐνάσεις. Πολλοί μεταφορείς αμινοξέων στο βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα διευκολύνουν την είσοδο αμινοξέων από τον εντερικό αυλό στα βακτήρια, όπου πολλά γονιδιακά προϊόντα μετατρέπουν τα αμινοξέα σε μικρά μόρια σηματοδότησης και αντιμικροβιακά πεπτίδια (βακτηριοκίνες). Η σύνθεση της βιταμίνης K και διαφόρων συστατικών της βιταμίνης B, είναι μια άλλη σημαντική μεταβολική λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου. Τα μέλη του γένους *Bacteroides* έχουν δειχθεί ότι συνθέτουν συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA), που είναι γνωστό για τις αντιδιαβητικές, αντι-αθηρογόνες, αντι-παχυσαρκογόνες, υπολιπιδαιμικές και ανοσοδιαμορφωτικές ιδιότητές του (Devillard et al, 2009).

Το μικροβίωμα του εντέρου, ιδιαίτερα τα *Bacteroides intestinalis* και σε κάποιο βαθμό τα *Bacteroides fragilis* και η *E. Coli*, έχει επίσης την ικανότητα να αποσυζεύει και να αφυδατώνει τα πρωτογενή χολικά οξέα και να τα μετατρέπει σε δευτερεύοντα χολικά οξέα, δεσοξυχολικά και λιθοκολικά οξέα στο ανθρώπινο κόλον (Fukuya et al., 2009). Το υγιές εντερικό μικροβίωμα, έχει επίσης αποδειχθεί ότι προσδίδει έναν υγιή μεταβολιτή (metabolome) αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις του πυροσταφυλικού οξέος, του κιτρικού

οξέος, του φουμαρικού οξέος και του μηλικού οξέος, τα οποία είναι *δείκτες υψηλότερου ενεργειακού μεταβολισμού* (Fukiya et al, 2009).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα εμπλέκεται επίσης στη διάσπαση διαφόρων πολυφαινόλων (φαινολικών ενώσεων), που καταναλώνονται στη διατροφή. Οι πολυφαινόλες υπάρχουν ως γλυκοσυλιωμένα παράγωγα συνδεδεμένα με σάκχαρα όπως γλυκόζη, γαλακτόζη, ραμνόζη, ριβουλόζη, αραβινοπυρινόζη και αραβινοφουρανόζη. Οι πολυφαινόλες, οι οποίες συνήθως παραμένουν ανενεργές στη διατροφή, βιομετατρέπονται σε δραστικές ενώσεις, έπειτα από την αφαίρεση του μισού τμήματος σακχάρου από το εντερικό μικροβίωμα, μεταξύ άλλων παραγόντων (Cantarel, Lombard & Henrissat, 2012).

## **2.8.2 Ξενοβιοτικά και μεταβολισμός φαρμάκων**

Η ικανότητα του εντερικού μικροβιώματος να *μεταβολίζει τα ξενοβιοτικά και τα φάρμακα* έχει αναγνωριστεί εδώ και χρόνια και θα μπορούσε να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη θεραπεία για διάφορες ασθένειες στο μέλλον. Μελέτες από τους Clayton et al (2009) έδειξαν ότι ένας μικροβιακός μεταβολίτης p-κρεσόλης (p-cresol) μπορεί να μειώσει την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει την ακεταμινοφαίνη λόγω ανταγωνιστικής αναστολής των ηπατικών σουλφοτρυφεράσεων.

Επιπρόσθετα, οι καρδιακές γλυκοσίδες, όπως η διγοξίνη (digoxin) έχουν αποδειχθεί ότι ρυθμίζουν ανοδικά ένα κυτόχρωμα που περιέχει ένα όπερο<sup>1</sup> στον κοινό οργανισμό *Eggerthella lenta* από το φύλο των Actinobacteria, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της διγοξίνης. Ένα άλλο ενδιαφέρον παράδειγμα του μεταβολισμού των φαρμάκων που προκαλείται από μικροβιοκτόνο είναι η μικροβιακή β-γλυκορονιδάση που προκαλείται από τη αποσύζευξη του αντικαρκινικού φαρμάκου ιρινοτεκάνη, που μπορεί να συνεισφέρει στις τοξικότητές του, όπως η διάρροια, η φλεγμονή και η ανορεξία (Saha et al., 1983· Wallace et al., 2010).

---

<sup>1</sup> Στη γενετική, ένα όπερο (operon) είναι μια λειτουργική μονάδα γονιδιωματικού DNA που περιέχει ένα σύμπλεγμα γονιδίων υπό τον έλεγχο ενός μόνο προαγωγού.

### 2.8.3 Αντιμικροβιακή προστασία

Η ανάγκη ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος για *φυσιολογική ομοιότητα*<sup>2</sup> θέτει το ανοσοποιητικό σύστημα του βλεννογόνου του εντέρου σε μια δύσκολη κατάσταση, καθώς πρέπει να είναι ανεκτικό στις ωφέλιμες αντιδράσεις και ταυτόχρονα να αποτρέψει την υπερανάπτυξη των παθογόνων που κατοικούν. Ένας από τους απλούστερους μηχανισμούς αντιμικροβιακής προστασίας είναι η παρουσία της στρώσης βλέννας δύο επιπέδων η οποία προστατεύει τα μικρόβια του αυλού από την επιθηλιακή επαφή, κυρίως στο παχύ έντερο. Η βλέννα αποτελείται από μια ποικιλία γλυκοπρωτεϊνών βλεννίνης, που εκκρίνονται από τα εντερικά κύτταρα και εκτείνονται μέχρι 150 μm μακριά από το επιθήλιο του κόλον (Kim & Ho, 2010). Το εσωτερικό στρώμα είναι πυκνότερο και δεν περιέχει κανένα οργανισμό, ενώ το εξωτερικό στρώμα είναι πιο δυναμικό και παρέχει γλυκάνες ως πηγή τροφής για τους οργανισμούς (Johansson et al., 2011).

Σε αντίθεση με το παχύ έντερο, όπου η βλέννα παίζει σημαντικό ρόλο, οι αντιμικροβιακές πρωτεΐνες παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στο λεπτό έντερο αφού το στρώμα βλέννας εδώ, είναι ασυνεχές και ανεπαρκές. Το εντερικό μικροβίωμα, μέσω των δομικών συστατικών του και των μεταβολιτών του, έχει αποδειχθεί ότι επάγει τη σύνθεση αντιμικροβιακών πρωτεϊνών από τα κύτταρα Paneth<sup>3</sup> του ξενιστή μέσω ενός υποδοχέα αναγνώρισης προτύπων (Salzman et al., 2007).

Ο άλλος *μηχανισμός* του μικροβιώματος του εντέρου είναι να ελέγχει την *υπερβολική ανάπτυξη των παθογόνων στελεχών*, με την πρόκληση των τοπικών ανοσοσφαιρινών. Το εντερικό μικροβίωμα, ειδικά οι *Gram-αρνητικοί οργανισμοί*, όπως είναι τα Bacteroides, έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τα εντερικά δενδριτικά κύτταρα (DCs), τα οποία προκαλούν τα κύτταρα του πλάσματος στον εντερικό βλεννογόνο να εκφράσουν *εκκριτική IgA (sIgA)*. Η *εκκριτική IgA* μπορεί να λειτουργήσει σαν «περίβλημα» στο εντερικό μικροβίωμα (He et al., 2007).

Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, μπορούν να παράγουν έναν συνδέτη που επάγει την αλλαγή τάξης στον εντερικό βλεννογόνο. Αυτοί οι μηχανισμοί περιορίζουν την

---

<sup>2</sup> Η διαδικασία μέσω της οποίας, τα άχρηστα υλικά απομακρύνονται διαρκώς από τα κύτταρα ώστε να διατηρούνται αρκετές ιδιότητες με εξισορροπημένες ποσότητες οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών.

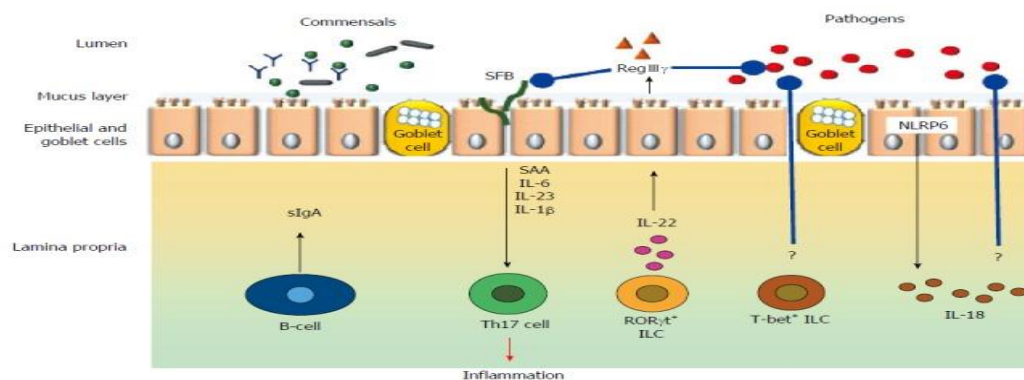
<sup>3</sup> Τα κύτταρα Paneth, μαζί με τα κυψελιδικά κύτταρα, τα εντεροκύτταρα και τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα, αντιπροσωπεύουν τους κύριους κυτταρικούς τύπους του επιθηλίου του λεπτού εντέρου. Ταυτοποιούνται μικροσκοπικά από τη θέση τους ακριβώς κάτω από τα εντερικά βλαστοκύτταρα στους εντερικούς αδένες και τους μεγάλους ηωσινοφιλικούς διαθλαστικούς κόκκους που καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του κυτταροπλάσματός τους. Αυτοί οι κόκκοι αποτελούνται από αρκετές αντιμικροβιακές ενώσεις και άλλες ενώσεις που είναι γνωστό ότι είναι σημαντικές στην ανοσία και την άμυνα του ξενιστή. Όταν εκτίθενται σε βακτήρια ή βακτηριακά αντιγόνα, τα κύτταρα Paneth εκκρίνουν μερικές από αυτές τις ενώσεις στον αυλό του εντερικού αδένα, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση του γαστρεντερικού φραγμού. Τα κύτταρα Paneth ονομάζονται έτσι από τον Joseph Paneth (1857-1890), αυστριακό φυσιολόγο.

μετατόπιση του μικροβιώματος από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία, *εμποδίζοντας έτσι μια συστημική ανοσοαπόκριση* (Macpherson & Uhr, 2004).

#### 2.8.4 Ανοσοδιαμόρφωση

Το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλει στην ανοσοδιαμόρφωση του εντέρου σε συνδυασμό τόσο με το έμφυτο όσο και με το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Τα συστατικά και οι τύποι κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα που συμμετέχουν στην ανοσοδιαμορφωτική διαδικασία περιλαμβάνουν τους λεμφικούς ιστούς που συνδέονται με το έντερο, τα τελεστικά και ρυθμιστικά T κύτταρα<sup>4</sup>, B κύτταρα<sup>5</sup> (πλάσμα), που παράγουν IgA, τα έμφυτα λεμφικά κύτταρα της ομάδας 3, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα στο πρόπλασμα ελάσματος (Jandhyala et al., 2015).

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη διαμόρφωση κανονικών λεμφικών ιστών υπονοείται από την προβληματική ανάπτυξη των πλακών Peyer<sup>6</sup> και τα απομονωμένα λεμφικά θυλάκια, τα οποία έχουν αφθονία IgE + B κυττάρων, αντί IgA + B κυττάρων που συναντώνται συνήθως (Durkin et al., 1981). Το εντερικό μικροβίωμα είναι επίσης απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη και τη λειτουργία των T ρυθμιστικών (Treg<sup>7</sup>) κυττάρων (Geuking et al., 2011).



Εικόνα 1 Ευρεία σχηματική αναπαράσταση κυτταρικών τύπων και μεσολαβητών που εμπλέκονται στην ανοσοδιαμόρφωση στο έντερο. Το μαύρο βέλος δείχνει είτε φυσιολογική έκκριση είτε ενεργοποίηση. Το κόκκινο βέλος υποδεικνύει παθολογικό συμβάν. Τα μπλε βέλη με στρογγυλεμένα άκρα δείχνουν παθογόνο παράγοντα (Jandhyala, 2015)

<sup>4</sup> Τα T κύτταρα (θυμοκύτταρα) εμπλέκονται στην κυτταρική ανοσία. Μερικά T κύτταρα που ονομάζονται T βοηθητικά κύτταρα, παράγουν κυτοκίνες που κατευθύνουν την ανοσολογική απόκριση, ενώ άλλα κύτταρα T που ονομάζονται κυτταροτοξικά T κύτταρα, παράγουν τοξικά κοκκία που περιέχουν ισχυρά ένζυμα τα οποία εγείνουν τον θάνατο στα παθογόνα- μολυσμένα κύτταρα.

<sup>5</sup> Τα B κύτταρα (θυλακοπροερχόμενα κύτταρα) αποκρίνονται στα παθογόνα με την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων αντισωμάτων, τα οποία εξουδετερώνουν στην συνέχεια ξένους εισβολείς όπως βακτήρια και ιούς.

<sup>6</sup> Οργανωμένοι λεμφοειδείς θύλακες, σημαντικό μέρος του λεμφοειδούς ιστού στο χαμηλότερο τμήμα του λεπτού εντέρου.

<sup>7</sup> Υποπληθυσμός T κυττάρων που διαμορφώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα, διατηρούν ανεκτικότητα σε αυτο-αντιγόνα και αποτρέπουν αυτοάνοσα νοσήματα.

Τα πλασματοκύτταρα του βλεννογόνου παράγουν εκκριτική IgA, κατά την επαγωγή από τα DCs. Αν και οι μηχανισμοί δεν είναι σαφείς, πιθανολογείται ότι η λειτουργία αυτή διαμεσολαβείται από το My-D88<sup>8</sup> στο χόριο και τα θυλακιώδη δενδριτικά κύτταρα. Η *σηματοδότηση του My-D88* μπορεί να ενεργοποιηθεί από το μικροβίωμα του εντέρου (Jandhyala et al., 2015)

Εκτός από το μικροβίωμα του εντέρου, και άλλοι παράγοντες παίζουν ρόλο στην διαμόρφωση του *ανοσοποιητικού συστήματος του εντέρου*. Για παράδειγμα, τα IECs εκκρίνουν ένα ισόμορφο αλκαλικής φωσφατάσης (*εντερική αλκαλική φωσφατάση*) που *αποφωσφορυλιώνει* την ενδοτοξίνη LPS. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η *μειωμένη πρόσληψη ουδετερόφιλων* μέσα στον εντερικό αυλό σε απάντηση του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α). Αυτή η δράση διευκολύνεται από την *εντερική αλκαλική φωσφατάση* (Bates et al., 2007).

### **2.8.5 Ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου και δομή του γαστρεντερικού σωλήνα**

Υπάρχουν νέα στοιχεία που υποστηρίζουν το ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στη *διατήρηση της δομής και της λειτουργίας της γαστρεντερικής οδού*. Το *Bacteroides thetaiotaomicron* αναφέρθηκε ότι επάγει την έκφραση της μικρής, πλούσιας σε προλίνη, πρωτεΐνης 2A (spr2A), η οποία απαιτείται για τη διατήρηση των δεσμοσωμάτων στις επιθηλιακές λάχνες (Lutgendorff et al, 2008). Ένας άλλος μηχανισμός που διατηρεί τις στενές διασυνδέσεις είναι η μεσουλαβούμενη σηματοδότηση TLR2, που διεγείρεται από την πεπτιδογλυκάνη του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος (Cario et al, 2007)

Επιπλέον, το στέλεχος *Lactobacillus rhamnosus GG* παράγει δύο διαλυτές πρωτεΐνες, συγκεκριμένα την p40 και την p75, που μπορούν να αποτρέψουν την απόπτωση που προκαλείται από τις κυτοκίνες των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (Yan et al, 2011). Το *ενδοκανναβινοειδές σύστημα* (endocannabinoid system) είναι μια άλλη οντότητα που ρυθμίζει τη λειτουργία του φραγμού του εντέρου του εντερικού μικροβιώματος (Cani et al, 2009).

---

<sup>8</sup> Πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο MYD88. Η πρωτεΐνη MyD88 λειτουργεί ως προσαρμογέα, που συνδέει πρωτεΐνες που λαμβάνουν σήματα από έξω από το κύτταρο στις πρωτεΐνες που αναμεταδίδουν σήματα μέσα στο κύτταρο. Συγκεκριμένα, η MyD88 μεταφέρει σήματα από ορισμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται υποδοχείς τύπου Toll και υποδοχείς ιντερλευκίνης-1 (IL-1), οι οποίες είναι σημαντικές για μια πρώιμη ανοσολογική αντίδραση σε ξένους εισβολείς όπως βακτήρια. Σε απόκριση σε σήματα από αυτούς τους υποδοχείς, η πρωτεΐνη προσαρμογέα MyD88 διεγείρει μόρια σηματοδότησης που ενεργοποιούν μια ομάδα αλληλεπιδρώντων πρωτεϊνών γνωστών ως πυρηνικός παράγοντας-κάπα-B. Ο πυρηνικός παράγοντας-κάπα-B ρυθμίζει τη δράση πολλών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που ελέγχουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις και τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού. Προστατεύει επίσης τα κύτταρα από ορισμένα σήματα που διαφορετικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν την αυτοκαταστροφή τους (να υποβληθούν σε απόπτωση).

Το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλει στη δομική ανάπτυξη του βλεννογόνου του εντέρου, επάγοντας τον μεταγραφικό παράγοντα *αγγειογενίνη-3*, ο οποίος έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη της *εντερικής μικροαγγειοπάθειας* (Stappenbeck et al, 2002). Το εντερικό μικροβίωμα μπορεί επίσης να ρυθμίσει τα πρότυπα γλυκοζυλίωσης του βλεννογόνου, που είναι μικροβιακές θέσεις προσκόλλησης τόσο στην κυτταρική επιφάνεια όσο και στα υποκυτταρικά επίπεδα (Hooper & Gordon, 2001).

## 2.9 Ασθένειες και δυσβίωση

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν τη σύνθεση της κοινότητας αρχίζουν να γίνονται κατανοητοί. Η *γενετική του ξενιστή* διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην *καθιέρωση* και τη *διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος*, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η σύνθεση της βακτηριακής κοινότητας επηρεάζεται από συγκεκριμένους γονιδιωματικούς τόπους του ξενιστή (Benson et al., 2010· Spor et al., 2011) αν και αυτό δεν ισχύει για τις ιογενείς κοινότητες (Reyes et al., 2010). Οι *μεταγονιδιωματικές μελέτες* έχουν διαπιστώσει ότι παρά την εκτεταμένη μεταβλητότητα της σύνθεσης της κοινότητας μεταξύ των ατόμων, υπάρχει ένας κοινός πυρήνας λειτουργικότητας στο μικροβίωμα (Burke et al., 2011, Turnbaugh et al., 2009a). Με βάση αυτή τη γνώση, η έρευνα εξετάζει τη σύνδεση του μικροβιώματος με τις ασθένειες (ή τουλάχιστον το βακτηριακό συστατικό) (Pflughoeft & Versalovic, 2011).

Ο χαρακτηρισμός του μικροβιώματος του εντέρου και οι συνδέσεις του με τον ξενιστή που περιγράφηκαν μέχρι τώρα, μας έδωσαν μια αρχική εικόνα του τι μπορεί να θεωρείται μια *υγιής κατάσταση* από μικροβιακή άποψη. Ωστόσο, η μελέτη των ασθενειών έχει προσεγγιστεί κλασικά από την οπτική *«ένα μικρόβιο- μια ασθένεια»*. Ωστόσο, τώρα αρχίζει να εκτιμάται το γεγονός ότι οι άνθρωποι αποικίζονται με πολλούς ιούς, ευκαρυωτικά και βακτήρια και ότι *κάποιες ασθένειες* μπορεί να είναι *αποτέλεσμα της δυσβίωσης* και όχι της παρουσίας ενός μόνο μικροβίου που προκαλεί ασθένεια. Κάποιες εκ των ασθενειών που *συσχετίζονται με μικροβιακή δυσβίωση*, είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι αλλεργικές παθήσεις, η παχυσαρκία, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (IBD) και ο σακχαρώδης διαβήτης (Πίνακας 1) (Clemente et al., 2012).

Πίνακας 1 Αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα που σχετίζονται με νόσο (Clemente et al., 2012)

Μικροβίωμα	Αλλαγές στη παρουσία ή τη λειτουργία του μικροβιώματος	Παραπομπές
<b>Αλλεργίες</b>		
<i>Lactobacillus</i> spp. ↓	Πρώιμος αποικισμός με <i>Lactobacillus</i> σχετίζεται με μειωμένες αλλεργίες	Round et al., 2011
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↓	Ο πρώιμος αποικισμός με πιο διαφοροποιημένο μικρόβιο μπορεί να αποτρέψει αλλεργίες	Round & Mazmanian, 2009
<i>Clostridium difficile</i> ↓		
<i>Helicobacter pylori</i> ↓	Η ανοχή του <i>H. pylori</i> προκαλείται από Tregs που καταστέλλουν το άσθμα	Arnold et al., 2011
<b>Δυσανεξία στη γλουτένη, κοιλιοκάκη</b>		
<i>Bacteroides vulgatus</i> ↑	Υψηλότερη ποικιλία (δείκτης Shannon-Wiener) σε ασθενείς με κοιλιοκάκη	Elinav et al., 2011
<i>Escherichia coli</i> ↓		
<i>Clostridium coccoides</i> ↓		
<b>Γαστρικός Καρκίνος</b>		
<i>H. pylori</i> ↑	Σημαντικό στοιχείο στην καρκινογόνο οδό για την ανάπτυξη γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων	Lathrop et al., 2011
<b>Αυτισμός</b>		
<i>Bacteroidetes</i> ↑	Αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία στα κόπρανα αυτιστικών παιδιών	Robinson et al., 2010
<i>Proteobacteria</i> ↑		
<i>Actinobacteria</i> ↓		
<i>Firmicutes</i> ↓		
<b>Παχυσαρκία</b>		
<i>Bacteroidetes</i> ↓	Οι σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζονται με την αυξανόμενη παχυσαρκία	Ley et al., 2005
<i>Lactobacillus</i> ↑		Pflughoeft & Versalovic, 2015
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ↓		Ley et al., 2005
<i>Methanobrevibacter smithii</i> ↓		Turnbaugh et al., 2009b

## Ανορεξία

<i>Methanobrevibacter smithii</i> ↑	Bacteroidetes, Firmicutes και Lactobacillus παρόμοια με ασθενείς με άσθμα, αν και τα <i>M. Smithii</i> αυξήθηκαν σημαντικά.	Armougom et al. 2009, Pflughoeft & Versalovic, 2011
-------------------------------------	---	---

## IBD Νόσος Crohn

<i>Bacteroides ovatus</i> ↑	Λιγότερη ποικιλία σε ασθενείς με τη νόσο Crohn σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς	Dicksved et al., 2008.
-----------------------------	---	------------------------

*Bacteroides vulgatus* ↑

*Bacteroides uniformis* ↓

## IBD (Γενικά)

Bacteroidetes ↓	IBD σχετίζεται με τη συνολική δυσβίωση και όχι μόνο με αιτιώδη βακτηριακά είδη	Spor et al., 2011, Perry et al., 2006
-----------------	--	---------------------------------------

*Lachnospiraceae* ↓

*Actinobacteria* ↑

*Proteobacteria* ↑

*Clostridium leptum* ↓

*Clostridium coccooides* ↓

*Faecalibacterium prasnitzii* ↓

Firmicutes/ λόγος Bacteroidetes ↓

*Bifidobacteria* ↓

## Διαβήτης τύπου 2

Firmicutes ↓	Μετατοπίσεις στο μικροβίωμα του εντέρου σχετίζονται με αυξήσεις στις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα	Brown, 2000
--------------	--	-------------

*Clostridia* ↓

*Bacteroides-Prevotella* ↑  
versus *Clostridia coccooides-Eubacterium rectale* ↓

*Betaproteobacteria* ↑

Bacteroidetes/ λόγος Firmicutes ↑

Η γνώση σχετικά με τις βακτηριακές κοινότητες απέχει πολύ από αυτή των ιογενών και ευκαρυωτικών κοινοτήτων, παρόλο που αυτοί οι παράγοντες είναι γνωστές αιτίες πολλών



*παθολογικών καταστάσεων στο έντερο.* Οι ευκαρυώτες και οι ιοί που σχετίζονται με τον άνθρωπο έχουν μελετηθεί επικεντρώνοντας στους ειδικούς παθογόνους οργανισμούς (Bogitsh et al., 2005). Εντούτοις, αυξάνεται η προσοχή στην αποσαφήνιση της ευκαρυωτικής συνιστώσας του μικροβιώματος (Ghannoum et al., 2010· Scanlan and Marchesi, 2008) και πρόσφατες έρευνες αρχίζουν να δείχνουν ότι ακόμη και οι υγιείς άνθρωποι απολαμβάνουν μια ποικιλομορφία ιών που συνιστούν το ανθρώπινο virome (Breitbart et al., 2008, Haynes and Rohwer, 2011· Virgin et al., 2009). Οι περισσότερες ιικές αλληλουχίες που επί του παρόντος αναγνωρίζονται στα θηλαστικά είναι νέες, υποδηλώνοντας ότι μόλις αρχίζει να χαρακτηρίζεται την ποικιλομορφία στο ανθρώπινο virome (Breitbart et al., 2008· Haynes & Rohwer, 2011· Virgin et al., 2009).

Είναι πιθανό να έχει υποτιμηθεί η συνολική ιική ποικιλομορφία, η οποία, παρόμοια με τα βακτήρια του εντέρου, είναι υψηλή. Τα αρχικά μικροβιακά ευκαρυωτικά κύτταρα που συσχετίστηκαν με το μικροβίωμα είναι γνωστά από την παρασιτολογία, όπως τα *Giardia* και *Entamoeba*, τα οποία μπορούν να αναγνωριστούν μέσω μεθόδων μικροσκοπίας ανεξάρτητης καλλιέργειας (Minot et al., 2011· Reyes et al., 2010).

## **2.10 Παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα**

Οι παράγοντες που μπορεί να μεταβάλλουν το εντερικό μικροβίωμα στα βρέφη είναι πάρα πολλοί καθώς μόνο το 23% των μωρών δεν υποβάλλεται σε συνθήκες που παρεμβαίνουν στη φυσιολογική ανάπτυξη του μικροβιώματος. Σε σύγκριση με τον προηγούμενο αιώνα, το *E. coli* δεν είναι πια το επικρατές μικρόβιο στα νεογέννητα. Προηγουμένως, έχει αναφερθεί ότι αναπτύσσεται σε όλα τα νεογέννητα βρέφη μέσα σε 4 ώρες από τη γέννηση τους, ενώ μελέτες στη Σουηδία έχουν δείξει ότι η επικράτηση του μειώνεται σταθερά, ειδικά μεταξύ των βρεφών που γεννιούνται με καισαρική τομή. Αυτό πλέον ισχύει και για τα νεογνά που δεν υποβάλλονται σε παρεμβάσεις όπως η καισαρική τομή. Η απουσία του *E. coli* μπορεί να συνδέεται με αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία των παιδιών, καθώς η απουσία του συνδέεται με την ταχεία ανάπτυξη, η οποία αποτελεί πρώιμο δείκτη του κινδύνου παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή (Eggesbø, Mandal, & Midtvedt, 2015).

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση μικροβίων στο έντερο (Henaou-Mejia et al., 2012· Peng et al., 2014). Ωστόσο, η σημασία των κοινών γενετικών παραλλαγών στη σύνθεση του μικροβιακού

εντέρου είναι ασαφής. Ενώ τα συγγενικά άτομα μοιράζονται το εντερικό μικροβίωμα σε μεγαλύτερη έκταση από τα μη σχετιζόμενα άτομα, οι πρώιμες μελέτες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή των μικροβίων στο έντερο σε μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη με 416 δίδυμα ζευγάρια έδειξε ότι *τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν μεγαλύτερες συνολικά ομοιότητες μικροβιακών κοινοτήτων από τα διζυγωτικά και ταυτοποίησαν διαφορά στις μικροβιακές ταξινομήσεις ανάλογα με τη γενετική του ξενιστή* (Goodrich et al., 2014). Μελέτες που χρησιμοποιούν γενετικό υλικό ποντικών, όπου μπορεί να ελεγχθεί το περιβάλλον, υποδηλώνουν επίσης ότι η γενετική του ξενιστή μπορεί να μεταβάλει σημαντικά τη σύνθεση μικροβίων στο έντερο (Srinivas et al., 2013).

Η *κληρονομικότητα* αντιπροσωπεύει το κλάσμα της διακύμανσης που αποδίδεται στη γενετική ποικιλομορφία και είναι μια σχετική τιμή που εξαρτάται από το περιβάλλον και τον βαθμό στον οποίο ποικίλλει ο πληθυσμός. Παραδοσιακά, η κληρονομικότητα έχει εκτιμηθεί με τη χρήση γενεαλογιών σε πληθυσμούς ή με τη σύγκριση μονοζυγωτικών έναντι διζυγωτικών διδύμων. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν υψηλό βαθμό κληρονομικότητας των κύριων ομάδων μικροβίων στα ποντίκια. Αυτή η υψηλή κληρονομικότητα προφανώς προκύπτει από τη συμβιωτική σχέση που έχει εξελιχθεί εξ' αιτίας εκατομμυρίων ετών. Οι παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό το φαινόμενο είναι οι διαφορές στην ανοσοσφαιρίνη και τα αντιβακτηριακά μόρια που εκκρίνονται στον αυλό του εντέρου (Wen et al., 2008; Shulzhenko et al., 2011), διαφορές στην δομή του βλεννογόνου του εντέρου (Wlodarska et al., 2014) και διαφορές στο μεταβολισμό των χολικών οξέων (Ryan et al., 2014).

Οι *διατροφικοί παράγοντες* και ο *τρόπος ζωής* διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία πολλών ασθενειών. Ιδιαίτερα ένας *δυτικός τρόπος ζωής* αλλά και η *διατροφή* χαρακτηριζόμενη από υψηλή κατανάλωση κρέατος και υδατανθράκων και χαμηλή κατανάλωση λαχανικών, έχουν *συνδεθεί με κοινές ασθένειες*, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, την αθηροσκλήρωση, τις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η γαστρεντερική οδός φιλοξενεί μια πολύπλοκη και, κυρίως μοριακά καθορισμένη μικροχλωρίδα, η οποία περιέχει ένα τεράστιο αριθμό διαφορετικών ειδών. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνολογίες αλληλουχίας έχουν επιτρέψει τον χαρακτηρισμό του ανθρώπινου μικροβιώματος και έχουν ανοίξει τη δυνατότητα να μελετηθεί η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο σημαντικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας είναι

πιθανώς αυτό που τρώμε και οι αρχικές μελέτες έχουν αποκαλύψει συναρπαστικά αποτελέσματα σχετικά με την αλληλεπίδραση των θρεπτικών συστατικών με το εντερικό μικροβίωμα. *Ενώ οι βραχυπρόθεσμες αλλαγές στα διατροφικά πρότυπα μπορεί να μην έχουν μεγάλες επιρροές, οι μακροχρόνιες δίαιτες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη μικροβιακή ισορροπία.* Αυτό το ζήτημα ενδέχεται να έχει μεγάλη σημασία για την ανθρώπινη γαστρεντερική υγεία, επειδή το μικροβίωμα μας έχει χαρακτηριστικά που ρυθμίζουν πολλές ανοσολογικές και μεταβολικές λειτουργίες. Η αύξηση των γνώσεων σχετικά με την *αλληλεπίδραση* μεταξύ θρεπτικών ουσιών και του μικροβιώματος μπορεί να έχει τεράστιες συνέπειες και να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση ασθενειών, ακόμη και πέρα από τον γαστρεντερικό σωλήνα, και τελικά να οδηγήσει σε καλύτερες προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές (Moschen et al., 2012).

Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ποντικούς, φαίνεται ότι τα συγγενή στελέχη διαφέρουν δραματικά στην απόκριση τους σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σακχαρόζη (Parks et al., 2013). Με βάση το μεγάλο εύρος στοιχείων που δείχνουν ότι ο μικροβιακός ιστός μπορεί να επηρεάσει τα μεταβολικά χαρακτηριστικά, η απόκριση σε τρόφιμα υπαγορεύεται εν μέρει από διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα. Διαφορετικά συγγενή στελέχη διαφέρουν εντυπωσιακά στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και η παραλλαγή καθορίζεται εν μέρει από το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή. Η διασταύρωση μεταξύ δύο στελεχών ποντικών επηρεάζει την απόκριση στη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή περιεκτικότητα σε σακχαρόζη. Συγκεκριμένα το *A. Muciniphila*, προκαλεί εντυπωσιακές επιδράσεις στην αύξηση του σωματικού βάρους, τα λιπίδια του πλάσματος και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Ridaura et al., 2013).

Ορισμένες μεταλλάξεις μεγάλης κλίμακας, που επηρεάζουν τη φλεγμονώδη σηματοδότηση ή τα μεταβολικά χαρακτηριστικά, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη σύνθεση των μικροβίων και σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να μεταδοθούν με μεταμόσχευση μικροβίων στα ποντίκια (Henaou-Mejia et al., 2012; Peng et al., 2014). Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα παρουσιάζει μεγαλύτερη διαφοροποίηση και ποσοτική διαφοροποίηση από ότι παρατηρήθηκε μεταξύ των κοινών στελεχών ποντικών, υποδηλώνοντας ένα σημαντικό κλάσμα διακύμανσης στην παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη στους ανθρώπινους πληθυσμούς, που οφείλεται στη σύνθεση μικροβίων. Διάφορα γένη βρέθηκαν να συσχετίζονται έντονα με χαρακτηριστικά όπως σωματικό λίπος, λιπίδια πλάσματος και αντίσταση στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένων

ορισμένων, όπως το *Roseburia* spp. και *A. Muciniphila*, τα οποία έχουν προηγουμένως εμπλακεί σε μεταβολικά χαρακτηριστικά (Henaou-Mejia et al., 2012; Peng et al., 2014).

### 3 Ρόλος διατροφής και επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα

---

#### 3.1 Η ισορροπημένη, υγιεινή διατροφή

Πολλοί επαγγελματίες υγείας δεν είναι σε θέση να απαντήσουν στην φαινομενικά απλή ερώτηση σχετικά με το ποια είναι η υγιεινή διατροφή. Η δυσκολία του να δοθεί μια απλή απάντηση είναι κατανοητή. Ο συντριπτικός όγκος των δεδομένων που παράγονται από ερευνητές τροφίμων και διατροφής σε συνδυασμό με μερικά αντιφατικά ευρήματα, συστάσεις και την παραπληροφόρηση στα βιβλία διατροφής και στα μέσα ενημέρωσης, τελικά έχουν ως αποτέλεσμα να φαίνεται πολύ περίπλοκη μια απλή απάντηση για τη καλή διατροφή. Αυτό είναι ατυχές, γιατί τώρα υπάρχουν αρκετά επιβεβαιωμένα ευρήματα από αξιόπιστες πηγές με βάση τις οποίες μπορούμε να στοιχειοθετήσουμε προτάσεις για τη καλή διατροφή (Skerrett & Willett, 2010).

Στις ανεπτυγμένες χώρες, το προσδόκιμο ζωής ξεπερνά τα 75 χρόνια. Με τέτοια μακροζωία, δεν αρκεί απλώς να καταναλώνονται οι θερμίδες που χρειάζονται. Τα τρόφιμα που παρέχουν αυτές τις θερμίδες μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιων παθήσεων, που κυμαίνονται από καρδιακές παθήσεις και καρκίνο έως οστεοπόρωση και απώλεια όρασης που σχετίζεται με την ηλικία (Skerrett & Willett, 2010). Οι σύγχρονες προσεγγίσεις για την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου και του διαβήτη δεν προσεγγίζουν τις δυνατότητες που προσφέρει η γνώση που έχει αποκτηθεί από την επιστημονική κοινότητα. Μια συντονισμένη προσπάθεια για την αύξηση της εφαρμογής της δημόσιας υγείας και των κλινικών παρεμβάσεων γνωστής αποτελεσματικότητας για τη μείωση του επιπολασμού της κατανάλωσης καπνού, της κακής διατροφής και της ανεπαρκούς σωματικής δραστηριότητας - των κυριότερων παραγόντων κινδύνου για αυτές τις ασθένειες – μπορεί να μειώσει σημαντικά το ανθρώπινο και οικονομικό κόστος αυτών των ασθενειών (Eyre et al., 2004).

Παρόλο που πολλά πρέπει να γνωρίσουμε ακόμα για το ρόλο συγκεκριμένων θρεπτικών ουσιών στη μείωση του κινδύνου χρόνιων παθήσεων, ένα μεγάλο σύνολο ευρημάτων υποστηρίζει τη χρησιμότητα υγιεινών διατροφικών προτύπων που δίνουν έμφαση στα δημητριακά ολικής άλεσης, στα όσπρια, στα λαχανικά και στα φρούτα και έτσι περιορίζεται το επεξεργασμένο άμυλο, το κόκκινο κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα

πλήρη σε λιπαρά και τα τρόφιμα και τα ποτά που περιέχουν υψηλές ποσότητες προστιθέμενων σακχάρων. Αυτές οι δίαιτες έχουν *συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ποικίλων χρόνιων παθήσεων*. Η δίαιτα, φυσικά, είναι μια μόνο προσέγγιση για την πρόληψη της ασθένειας. Ο περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης για τη διατήρηση ενός υγιούς βάρους, η τακτική άσκηση και η αποφυγή του καπνίσματος, αποτελούν τις τρεις βασικές στρατηγικές (Chiune et al., 2006).

### **3.1.1 Λιπαρά**

#### **3.1.1.1 Το διατροφικό λίπος**

Το διαιτητικό λίπος είναι μια τρομερά παρεξηγημένη θρεπτική ουσία. Οι μύθοι και τα μηνύματα που έχουν επικρατήσει από τη δεκαετία του 1960, προειδοποιούν ότι το "λίπος είναι κακό". Αυτή η επικίνδυνη υπεραπλούστευση έχει βοηθήσει να προωθηθούν πολλές δίαιτες σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματικές και την ανάπτυξη χιλιάδων τροφίμων χωρίς λιπαρά (fat-free), αλλά φορτωμένα με θερμίδες. Έχει επίσης βοηθήσει στο να τροφοδοτηθούν οι «επιδημίες» της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2. Το μήνυμα ότι "λίπος είναι κακό" είναι προβληματικό επειδή υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι διαιτητικού λίπους με δραματικά διαφορετικές επιπτώσεις στην υγεία (Skerrett & Willett, 2010).

Τα λίπη ή λιπίδια, είναι η τρίτη κύρια κατηγορία των μακροθρεπτικών συστατικών που απαιτούνται στην ανθρώπινη διατροφή. Τα λιπίδια βρίσκονται κυρίως στο κρέας και τα γαλακτοκομικά τρόφιμα, αλλά τα περισσότερα τρόφιμα περιέχουν λίγο λίπος. Μερικές από τις πλουσιότερες φυτικές πηγές του διατροφικού λίπους είναι οι ξηροί καρποί και οι σπόροι, οι ελιές, τα φιστίκια και το αβοκάντο, καθώς αυτά περιέχουν τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Τα λίπη είναι ένα σημαντικό συστατικό της διατροφής μας, και είναι απαραίτητη τουλάχιστον η ελάχιστη πρόσληψη. Ωστόσο, πολλά προβλήματα σχετίζονται με την υπερβολική πρόσληψη διατροφικού λίπους, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών παθήσεων, και ορισμένων μορφών καρκίνου. Όμως *σκοπός των λιπιδίων* δεν είναι να υποβαθμίζουν την ποιότητα υγείας του ανθρώπου αλλά *κυρίως να επιτελούν αποταμιευτικό ρόλο*. Κατά κύριο λόγο, τα λίπη αποτελούν μια *μορφή ενεργειακού αποθέματος και μόνωσης στο ανθρώπινο σώμα*, και μπορούν να «καούν» για να μας δώσουν την ενέργεια που χρειαζόμαστε, όταν δεν παίρνουμε αρκετή από την διατροφή μας. Τα λίπη είναι σημαντικά για τη μεταφορά άλλων θρεπτικών ουσιών όπως οι βιταμίνες A, D, E, και K, που καλούνται λιποδιαλυτές βιταμίνες. Είναι επίσης, ένα ουσιαστικό συστατικό της *κυτταρικής μεμβράνης*, και οι *εσωτερικοί λιπώδεις ιστοί*

προστατεύουν τα ζωτικά όργανα από τραυματισμούς και τη μεταβολή της θερμοκρασίας με την παροχή μόνωσης. Ο λιπώδης ιστός βοηθά επίσης στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος (Nutri-facts.org, 2017). Τα επίπεδα πρόσληψης λίπους έχουν υψηλή συσχέτιση με το βάρος. Η υψηλή κατανάλωση διατροφικού λίπους σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού λίπους και τη παχυσαρκία. Τα λίπη είναι η πιο συμπακνωμένη πηγή ενέργειας τροφίμων, παρέχοντας εννέα θερμίδες ανά γραμμάριο, περισσότερο από το διπλάσιο θερμιδικό περιεχόμενο των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων (Cleveland Clinic, 2017).

Τα *τρανς* λιπαρά, που προέρχονται από τα μερικώς υδρογονωμένα έλαια, είναι αναμφισβήτητα βλαβερά για το καρδιαγγειακό σύστημα και το ανθρώπινο σώμα. Τα λιπαρά αυτά *αυξάνουν* την επιβλαβή χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), *μειώνουν* την προστατευτική χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) και *διεγείρουν τη φλεγμονή* και προκαλούν ποικίλες άλλες *αλλαγές* που *καταστρέφουν τις αρτηρίες και βλάπτουν την καρδιαγγειακή υγεία*. Υψηλότερη πρόσληψη *τρανς* λιπαρών οξέων, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη τύπου 2, χολόλιθων, άνοια και αύξηση του σωματικού βάρους. Τα κορεσμένα λίπη από το κόκκινο κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα *αυξάνουν* την επιβλαβή LDL, αλλά επίσης *αυξάνουν* την HDL (Mozaffarian et al., 2006).

*Μέτρια πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών* (κάτω από το 8% των ημερήσιων θερμίδων) είναι συμβατή με μια υγιεινή διατροφή, ενώ η κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα *μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λίπη* από τα φυτικά έλαια, τους σπόρους, τα καρύδια, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και τα ψάρια - ιδίως τα πολυακόρεστα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα - αποτελούν σημαντικά συστατικά μιας υγιεινής διατροφής και είναι επίσης απαραίτητα για την καρδιακή υγεία. Η *κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών στη θέση των κορεσμένων και trans-λιπαρών* μειώνει την επιβλαβή LDL, *αυξάνει* την προστατευτική HDL, *βελτιώνει* την ευαισθησία στην ινσουλίνη και σταθεροποιεί τους καρδιακούς ρυθμούς (Riediger et al., 2009).

Το διαιτητικό λίπος στην ουσία δεν συνδέεται με τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών. Στην πραγματικότητα, *οι δίαιτες που μέχρι και 40% των θερμίδων προέρχεται από το λίπος, θεωρούνται αρκετά υγιεινές*, εάν είναι χαμηλές σε *τρανς* και κορεσμένα λιπαρά και βασίζονται στα πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά. Αν και οριστικά στοιχεία δεν είναι διαθέσιμα στις βέλτιστες αναλογίες του διαιτητικού λίπους, η χαμηλή πρόσληψη

τρανς και κορεσμένοι λίπους και η υψηλότερη πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών, μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη (de Lorgeril et al., 1999).

### **3.1.1.2 Λιπαρά οξέα**

Ένα σημαντικό συστατικό των λιπιδίων είναι τα λιπαρά οξέα. Τα τρία βασικά λιπαρά οξέα που χρειάζεται βιοχημικά το σώμα μας και μπορούμε να τα λάβουμε μόνο μέσω της διατροφής είναι: *το λινελαϊκό οξύ, το αραχιδονικό οξύ και το λινολενικό οξύ*. Όλα περιέχονται συνήθως στα φυτικά έλαια. Το λινελαϊκό οξύ χαρακτηρίζεται ως το μόνο αληθινό βασικό λιπαρό οξύ, καθώς τα υπόλοιπα μπορούν να παραχθούν από αυτό. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι μόνο το αραχιδονικό οξύ μπορεί να παραχθεί από λινελαϊκό οξύ, αλλά όχι το σημαντικό λινολενικό οξύ. Στην πραγματικότητα οι άνθρωποι χρειάζονται υψηλότερες ποσότητες λινολενικού οξέως σε σχέση με τα άλλα λιπαρά οξέα. Οι άνθρωποι λαμβάνουν μέσω της διατροφής τους κυρίως τριγλυκερίδια, τα οποία αποτελούνται από τρία λιπαρά οξέα και ένα μόριο γλυκερόλης. Μια λιγότερο διαδεδομένη μορφή διατροφικού λίπους είναι τα φωσφολιπίδια, όπως η λεκιθίνη, η οποία είναι σημαντική για τις κυτταρικές μεμβράνες, τον εγκέφαλο και τα νεύρα. Η χοληστερόλη, ένα μέλος της οικογένειας των στερολών, μπορεί να προσληφθεί από τα τρόφιμα αλλά και να κατασκευαστεί από το σώμα. Είναι απαραίτητη σε πολλές λειτουργίες του σώματος αλλά έχει ενοχοποιηθεί ως πρωταρχικός παράγοντας των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Nutri-facts.org, 2017).

Τα λιπαρά οξέα είναι τα πιο ενεργειακά πυκνά θρεπτικά συστατικά στη διατροφή. Ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας του άνθρακα, τον αριθμό, τις θέσεις και την ισομερή δομή των διπλών δεσμών μεταβολίζονται διαφορετικά. Μία από τις σημαντικότερες επιδράσεις των διαιτητικών λιπαρών οξέων στην υγεία σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και τους παράγοντες κινδύνου της. Η διεπιστημονική Μελέτη των Επτά Χωρών έδειξε μια στενή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) και της χοληστερόλης και της θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου (FCHD). Σε μερικές μετέπειτα μελέτες σε πληθυσμούς οι συσχετίσεις ήταν λιγότερο εμφανείς, αλλά στη μεγαλύτερη μελέτη, τη Μελέτη Υγείας Νοσηλευτών (Nurses' Health Study), βρέθηκε ότι η αντικατάσταση του 5% της ενέργειας των κορεσμένων λιπαρών με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), μείωσε τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου κατά 42% (Andersson & Bryngelsson, 2007).



Μεταξύ των κορεσμένων λιπαρών οξέων, αυτά με 12-16 άτομα άνθρακα (λαυρικό οξύ μυριστικό οξύ και παλμιτικό οξύ) αυξάνουν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), ενώ μετά την πρόσληψη στεατικού οξέος παρατηρείται μικρή ελάττωση ή καθόλου επίδραση στην ολική χοληστερόλη και στην LDL αλλά και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης HDL (Zock et al., 1994).

Ενώ το ελαϊκό οξύ είναι ουδέτερο, η *trans* μορφή του (ελαϊδικό οξύ) αυξάνει τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης στον ορό και μειώνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης σε υψηλή πρόσληψη. Τα MUFA και τα PUFA επιδρούν μειώνοντας τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης, σε σύγκριση με τα SFA. Η υψηλή πρόσληψη PUFA σε συνδυασμό με τη χαμηλή πρόσληψη SFA, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών δεν επηρεάζει τους δείκτες υπεροξειδωσης, (markers of peroxidation) γεγονός που υποδηλώνει ότι το αντιοξειδωτικό δυναμικό του οργανισμού είναι επαρκές για να αποτρέψει την υπεροξειδωση λιπαρών οξέων σε «λογική» πρόσληψη PUFA (Andersson & Bryngelsson, 2007).

Μία μελέτη έδειξε ότι η υποκατάσταση λίπους που ευνοεί τα MUFA αντί των SFA (σε διατροφή με λίπος <37%), επηρεάζει θετικά την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, για τις δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (>37%), αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα των μονοακόρεστων λιπαρών δεν βρέθηκε. Μια πολύ υψηλή συνολική πρόσληψη λίπους, αυξάνει επίσης τη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, η οποία συσχετίζεται στενά με τα χαρακτηριστικά της αντίστασης στην ινσουλίνη (Vessby et al., 2001)

Σε μελέτη που έγινε σε γυναίκες, βρέθηκε ότι η μειωμένη πρόσληψη λίπους απέτυχε να επηρεάσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, καρκίνου του παχέος εντέρου και της στεφανιαίας νόσου. Η έλλειψη αποτελεσμάτων μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η παρέμβαση ήταν εν μέρει επιτυχής και η ποιότητα του λίπους δεν επηρεάστηκε. Ο στόχος ήταν να μειωθεί η πρόσληψη λίπους της ομάδας παρέμβασης στο 20%, αλλά μετά από 6 χρόνια η πρόσληψη ήταν στο 28,8%. Αυτό ήταν υψηλότερο από το στόχο, αλλά ήταν ακόμα σημαντικά χαμηλότερο από την ομάδα ελέγχου (37%). Η ποιότητα του λίπους ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (περίπου ένα τρίτο της συνολικής πρόσληψης λίπους SFA, τα δύο τρίτα MUFA, συν ένα τρίτο PUFA) (Prentice et al., 2006).

### 3.1.2 Υδατάνθρακες

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μείωση της πρόσληψης διαιτητικού λίπους από το 45% των ημερήσιων θερμίδων το 1965 σε περίπου 34% σήμερα συνοδεύτηκε από αύξηση της πρόσληψης υδατανθράκων. Αυτοί οι επιπλέον υδατάνθρακες ήταν ως επί το πλείστον στη μορφή επεξεργασμένων δημητριακών. Η επεξεργασία απομακρύνει τις φυτικές ίνες, τα υγιή λίπη και μια σειρά από βιταμίνες, μέταλλα και φυτικά συστατικά καθιστώντας τα επεξεργασμένα δημητριακά, όπως το άσπρο αλεύρι ή το άσπρο ρύζι, υποβαθμισμένα σε θρεπτικά συστατικά σε σύγκριση με τα λιγότερο επεξεργασμένα δημητριακά. *Η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε επεξεργασμένα δημητριακά, συνδέεται με την αύξηση των τριγλυκεριδίων και τη μείωση της προστατευτικής HDL.* Αυτές οι ανεπιθύμητες επιδράσεις μπορεί να επιδεινωθούν στο πλαίσιο της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία συχνά αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο επιπολασμός της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται και στις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά και σε όλο τον κόσμο. (Skerrett & Willett, 2010).

Μια πολύ υψηλή πρόσληψη λίπους, ανεξάρτητα από την ποιότητα του λίπους, θα αυξήσει τον κίνδυνο υπερβολικού βάρους και θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στις λιποπρωτεΐνες, ειδικά στα άτομα με μειωμένη οξειδωση λίπους. Μια ισορροπημένη διατροφή, επομένως, πρέπει να περιέχει μια σημαντική ποσότητα τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες. Τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες είναι επίσης καλές πηγές φυτικών ινών και πολλών βιταμινών και μετάλλων. Τα κύρια χαρακτηριστικά της λεγόμενης μεσογειακής διατροφής, που συχνά αναφέρεται ως μοντέλο υγιεινών διατροφικών συνηθειών, είναι η μέτρια πρόσληψη συνολικού λίπους (κυρίως MUFA) και η υψηλή πρόσληψη αμυλούχων τροφών. Αν και αυτή η δίαιτα έχει ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων, τα οφέλη μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες μπορεί να παρεμποδιστούν σε ασθενείς με διαβήτη ή άλλες παθήσεις (μεταβολικό σύνδρομο), οι οποίοι είναι γνωστό ότι διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (Ludwig, 2002).

#### 3.1.2.1 Ο γλυκαιμικός δείκτης

Η *γλυκαιμική απόκριση* αναφέρεται στην μετρήσιμη αύξηση του σακχάρου στο αίμα μετά την κατανάλωση υδατανθράκων. Όσο μεγαλύτερη είναι η μεταγευματική κορυφή της

γλυκόζης που δημιουργεί ένα φαγητό, τόσο μεγαλύτερος είναι ο γλυκαιμικός δείκτης του τροφίμου. Οι πολύ επεξεργασμένοι υδατάνθρακες προκαλούν ταχύτερη και μεγαλύτερη συνολική αύξηση στο σάκχαρο του αίματος από ότι οι λιγότερο επεξεργασμένοι υδατάνθρακες ολικής άλεσης. Οι μεγαλύτερες γλυκαιμικές αποκρίσεις συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα, τα οποία πιστεύεται ότι βρίσκονται στη ρίζα του μεταβολικού συνδρόμου και επίσης εμπλέκονται στην ωορρηκτική υπογονιμότητα. Οι δίαιτες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη είτε με γλυκαιμικό φορτίο (αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού του διαιτητικού γλυκαιμικού δείκτη και της συνολικής πρόσληψης υδατανθράκων) φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών που έχουν κάποια αντίσταση στην ινσουλίνη. Η δραματική απώλεια φυτικών ινών και μικροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της άλεσης μπορεί επίσης να συμβάλει σε αυτές τις δυσμενείς επιδράσεις των πολύ επεξεργασμένων δημητριακών (Lann & LeRoith, 2007).

Αντίθετα, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και τρόφιμα φτιαγμένα από δημητριακά ολικής αλέσεως, μαζί με τα φρούτα, τα λαχανικά και τα φασόλια, παρέχουν υδατάνθρακες βραδείας καύσεως πλούσιους σε φυτικές ίνες, βιταμίνες, μέταλλα και φυτοθρεπτικά συστατικά. Ένα σημαντικός αριθμός ευρημάτων καταδεικνύει ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως ή δημητριακών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, αντί για ιδιαίτερα επεξεργασμένα δημητριακά, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαβήτη τύπου 2. Παρόλο που μειώνεται ο κίνδυνος του καρκίνου του παχέος εντέρου με δίαιτες πλούσιες σε ίνες ολικής αλέσεως είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί, ένα τέτοιο όμως διαιτητικό πρότυπο έχει σαφώς συνδεθεί με μειώσεις της δυσκοιλιότητας και της εκκολπωματικής νόσου. (Lann & LeRoith, 2007).

Οι επιβλαβείς επιδράσεις της διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (όπως η μεσογειακή διατροφή) εμφανίζονται μόνο με υψηλά γλυκαιμικά φορτία, ενώ καταργούνται εάν η διατροφή βασίζεται κυρίως σε τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (GI). Τέτοιες τροφές πλούσιες σε υδατάνθρακες μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, να βελτιώσουν τη δράση της ινσουλίνης, να μειώσουν τη μεταγευματική γλυκόζη αίματος και να αυξήσουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Μακροπρόθεσμα, αυτός ο τύπος δίαιτας αναμένεται να προσφέρει μικρότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και του μεταβολικού συνδρόμου (Ludwig, 2002). Επομένως, σε επίπεδο πληθυσμού, οι άμεσα διαθέσιμοι υδατάνθρακες

που υπάρχουν στα περισσότερα επεξεργασμένα τρόφιμα πρέπει να περιορίζονται στη διατροφή, ενώ τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες ή και τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη πρέπει να χρησιμοποιούνται χωρίς περιορισμό. Για τα επεξεργασμένα σάκχαρα θα πρέπει να θυμόμαστε ότι παρέχουν ενέργεια αλλά δεν παρέχουν καθόλου φυτικές ίνες, βιταμίνες ή μέταλλα. Επιπλέον, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι τα ποτά - αναψυκτικά με προσθήκη ζάχαρης δίνουν χαμηλή κορεσμό και μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και του σωματικού βάρους. Επομένως, υπάρχουν σοβαροί λόγοι για τον περιορισμό της πρόσληψης επεξεργασμένων σακχάρων. Συμπερασματικά, παρόμοια με το διαιτητικό λίπος, η ποιότητα των διαιτητικών υδατανθράκων μπορεί να είναι πιο σημαντική από τη συνολική ποσότητα, τουλάχιστον σε μέτρια πρόσληψη (Pereira et al., 2006).

### 3.1.3 Πρωτεΐνες

Στα μεταβολικά συστήματα που εμπλέκονται στη παραγωγή και στην επισκευή πρωτεϊνών, δεν έχει σημασία αν τα αμινοξέα προέρχονται από ζωικές ή φυτικές πρωτεΐνες. Ωστόσο, η πρωτεΐνη δεν καταναλώνεται μεμονωμένα. Αντ' αυτού, είναι συνδυασμένη με μια σειρά από άλλα θρεπτικά συστατικά. Η ποιότητα και η ποσότητα των λιπών, των υδατανθράκων, του νατρίου και άλλων θρεπτικών συστατικών στο "πακέτο πρωτεϊνών" μπορεί να επηρεάσει τη μακροπρόθεσμη υγεία. Για παράδειγμα, η κατανάλωση περισσότερων πρωτεϊνών από φασόλια, ξηρούς καρπούς και σπόρους, μειώνοντας ταυτόχρονα τους υδατάνθρακες που πέπτονται εύκολα, μειώνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων. Στη μελέτη των Halton et al. (2006) αύξηση της κατανάλωσης πρωτεΐνης μειώνοντας παράλληλα τους υδατάνθρακες, δεν μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής νόσου, πιθανώς λόγω των λιπών και άλλων θρεπτικών ουσιών που συνοδεύουν (ή όχι) τις ζωικές πρωτεΐνες.

Έχει διεξαχθεί σημαντική συζήτηση σχετικά με την ασφάλεια της υψηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών. Τα βασικά ζητήματα είναι ο ρυθμός με τον οποίο η γαστρεντερική οδός μπορεί να απορροφήσει αμινοξέα από διατροφικές πρωτεΐνες ( $1.3-10 \text{ g h}^{-1}$ ) και την ικανότητα του ήπατος να απομακρύνει τις πρωτεΐνες και να παράγει ουρία για την έκκριση περίσσειας αζώτου. Το αποδεκτό επίπεδο πρωτεϊνικής απαίτησης των  $0,8 \text{ γρ/kgΣΒ/ημέρα}$  βασίζεται κυρίως στις δομικές απαιτήσεις και αγνοεί τη χρήση πρωτεΐνης για ενεργειακό μεταβολισμό. Σύμφωνα με τον Kjeld Hermansen, μια κατ'εκτίμηση κατάλληλη μέγιστη

πρόσληψη πρωτεϊνών βασισμένη στις ανάγκες του σώματος, στα στοιχεία ελέγχου του βάρους και στην αποφυγή της τοξικότητας σε πρωτεΐνες, μπορεί να είναι περίπου 25% (2-2,5γρ/kgΣΒ/ημέρα), που αντιστοιχούν σε 176 g πρωτεΐνης ημερησίως για ένα άτομο 80 κιλών σε δίαιτα 12 MJ/ ημέρα). Επίσης, τονίστηκαν σύμφωνα με τον Kjeld Hermansen τρία βασικά θέματα που απασχολούν συνήθως, όσον αφορά την πρωτεΐνη: τον ρόλο των *διαιτητικών πρωτεϊνών* για τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, τον έλεγχο του σωματικού βάρους και της νεφρικής νόσου (Andersson & Bryngelsson, 2007).

### **3.1.3.1 Στεφανιαία νόσος**

Λίγα είναι γνωστά για τη δυνητική επίπτωση στους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες παρατήρησης είναι ασαφή, λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η αντικατάσταση των υδατανθράκων με πρωτεΐνες μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης CHD στις γυναίκες και οι δίαιτες χαμηλότερες σε υδατάνθρακες και υψηλότερες σε λιπαρά και πρωτεΐνες από ότι συνήθως συνιστώνται δεν μπορούν να αποτελέσουν κίνδυνο. Ωστόσο, η διατροφική πρωτεΐνη από ζωικές και φυτικές τροφές φαίνεται να σχετίζεται διαφορετικά με τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, όταν αντικαθίσταται από υδατάνθρακες στη διατροφή. (Hu et al 1999; Halton et al., 2006).

Η υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών από κόκκινο κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός αλλά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο μακροχρόνιας προσήλωσης σε δημοφιλείς δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες χωρίς να γίνεται διάκριση ως προς πηγές φυτικών πρωτεϊνών (Keleman et al., 2005).

Το 1999 ο Οργανισμός Τροφίμων Και Φαρμάκων Της Αμερικής (FDA) ενέκρινε την επισήμανση για τρόφιμα που περιέχουν πρωτεΐνες σόγιας (μερίδες 6,25γρ τέσσερις φορές την ημέρα) ως προστατευτικές έναντι της στεφανιαίας νόσου. Η απόφαση αυτή βασίστηκε σε κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι τουλάχιστον 25γρ πρωτεΐνης σόγιας ημερησίως μείωσαν τη συνολική χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη. Ωστόσο, πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 κλινικών δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία 10 χρόνια δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική ευνοϊκή επίδραση της πρωτεΐνης σόγιας στην LDL χοληστερόλη.

Μια πολύ μεγάλη ποσότητα της πρωτεΐνης σόγιας (περισσότερο από το ήμισυ της ημερήσιας πρόσληψης πρωτεΐνης) μπορεί να μειώσει λίγο την LDL-χοληστερόλη όταν αντικαθιστά πρωτεΐνη από γαλακτοκομικά ή από κρέας ή άλλη ζωική πρωτεΐνη. Ωστόσο, τα προϊόντα σόγιας μπορούν να ωφελήσουν την καρδιαγγειακή και τη γενική υγεία, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε PUFA, φυτικές ίνες και βιταμίνες και χαμηλή περιεκτικότητα σε SFA και όχι λόγω των επιπτώσεων των πρωτεϊνών σόγιας (Sacks et al., 2006).

### **3.1.3.2 Διαχείριση σωματικού βάρους**

Οι συμβουλές για διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες για τη διαχείριση του σωματικού βάρους παρέχονται από επαγγελματίες υγείας, μέσα μαζικής ενημέρωσης και δημοφιλή βιβλία. Οι μελέτες παρέμβασης δείχνουν ότι οι υψηλότερες πρωτεϊνικές δίαιτες αυξάνουν τη βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους μεταξύ παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων, αλλά τα μακροπρόθεσμα δεδομένα (> 1 έτος) είναι μέχρι στιγμής λιγοστά. Οι βραχυχρόνιες επιδράσεις οφείλονται στο μεγαλύτερο κορεσμό και τη θερμογενετική επίδραση (thermogenic effect) της πρωτεΐνης σε σχέση με τους υδατάνθρακες (Krieger et al, 2006).

### **3.1.3.3 Νεφρική νόσος και διαβήτης**

Οι κατευθυντήριες γραμμές διατροφής που παρουσιάστηκαν και στοχεύουν συγκεκριμένα σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, προτείνουν υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών (20-30%) σε σύγκριση με τις συστάσεις της Nordic Nutrition Recommendations (NNR) (10-20E%), αλλά εντός του εύρους που συνιστάται από τις επίσημες συστάσεις του FDA για ενήλικες (10-35E%) (Giusti & Rizzotto, 2006). Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές, ωστόσο, κάνουν μια εξαίρεση για τα άτομα με νεφρική νόσο, προτείνοντας ως διατροφική παρέμβαση τη μείωση της πρόσληψης πρωτεϊνών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Έχει αποδειχθεί ότι η μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης σε 0,6γρ/kgΣΒ/ημέρα σε μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μειώνει τον κίνδυνο θανάτου κατά 31%. (Fouque et al, 2006). Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με νεφροπάθεια προτείνεται η μείωση πρόσληψης πρωτεϊνών στο κατώτερο εύρος των συνιστώμενων ορίων. Για ασθενείς χωρίς ένδειξη νεφροπάθειας η πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να βρίσκεται στο επίπεδο 10-20E%. (Mann et al, 2004).

Λόγω των ανεπαρκών μελετών (μικρές ομάδες, σύντομη διάρκεια, ανεπαρκής συμμόρφωση) υπάρχουν μέχρι στιγμής ανεπαρκείς αποδείξεις για τη διατύπωση αυστηρών συστάσεων σχετικά με τον περιορισμό των πρωτεϊνών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και νεφροπάθεια τύπου 1 και σε διαβήτη τύπου 2 με χρόνια ή αρχική νεφροπάθεια. Υπάρχουν επίσης ανεπαρκή στοιχεία για να γίνουν συστάσεις σχετικά με το προτιμώμενο τύπο διατροφικής πρωτεΐνης. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να τεκμηριωθούν οι επιδράσεις των διαιτών με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στη νεφρική λειτουργία σε περίπτωση απουσίας λευκοματουρίας και να επιβεβαιωθεί ή να διαψευσθεί η έκταση στην οποία το κόκκινο κρέας και το επεξεργασμένο κρέας συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νεφροπάθειας (Andersson & Bryngelsson, 2007).

#### **3.1.4 Φρούτα και λαχανικά**

Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά συνιστώνται ευρέως για τις ιδιότητές τους σχετικά με την προαγωγή της υγείας. Τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν ιστορικά διατηρήσει μια θέση στη διατροφική καθοδήγηση λόγω των συγκεντρώσεων βιταμινών τους, ιδιαίτερα των βιταμινών C και A, τα μέταλλα, ιδιαίτερους ηλεκτρολύτες και πιο πρόσφατα τα φυτοχημικά, ειδικά τα αντιοξειδωτικά. Επιπλέον, τα φρούτα και τα λαχανικά συνιστώνται ως πηγή διαιτητικών ινών. Οι περισσότερες χώρες έχουν διατροφικές συστάσεις που περιλαμβάνουν φρούτα και λαχανικά. Αν και οι διατροφικές συστάσεις έχουν πολλές ομοιότητες, διαφορετικές χώρες επιλέγουν διαφορετικές στρατηγικές για να χωρίζουν τα φρούτα και τα λαχανικά σε ομάδες. Τα πορτοκαλί φρούτα και τα λαχανικά έχουν συχνά υψηλή περιεκτικότητα σε καροτενοειδή και τοποθετούνται σε ξεχωριστή κατηγορία. Ωστόσο, πολλά σκούρα πράσινα λαχανικά (δηλ. σπανάκι) είναι επίσης υψηλά σε καροτενοειδή. Η διαίρεση των οπωροκηπευτικών σε κατηγορίες χρωμάτων είναι λογική για τον προγραμματισμό των γευμάτων αλλά δεν αντιστοιχεί στο περιεχόμενο των θρεπτικών ουσιών. Ορισμένα φρούτα και λαχανικά είναι πλούσιες πηγές βιταμίνης C, αλλά αυτές οι πλούσιες πηγές (εσπεριδοειδή, φράουλες, πράσινες πιπεριές, λευκές πατάτες) κατανέμονται σε πολλές κατηγορίες φρούτων και λαχανικών. Άλλες τροφές συμπεριλαμβανομένων του αβοκάντο, του καλαμποκιού, των πατατών και των ξηρών φασολιών, είναι πλούσια σε άμυλο, ενώ οι γλυκοπατάτες είναι κυρίως σε σακχαρόζη, όχι άμυλο. Τα φρούτα (εκτός από τις μπανάνες) και τα σκούρα πράσινα λαχανικά περιέχουν λίγο ή καθόλου άμυλο. Συχνά, οι κανόνες διαιτητικής καθοδήγησης

τοποθετούν τους χυμούς φρούτων και τις πατάτες σε ξεχωριστές κατηγορίες, λόγω διαιτητικών οδηγιών κατανάλωσης ολόκληρων φρούτων και ελαχιστοποίησης της κατανάλωσης τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και νάτριο (Slavin & Lloyd, 2012).

Τα λαχανικά και τα φρούτα παρέχουν φυτικές ίνες, υδατάνθρακες, βιταμίνες και ανόργανα συστατικά - που πέπτονται αργά - και πολυάριθμα φυτοθεραπευτικά συστατικά που σχετίζονται με την προστασία από τις καρδιαγγειακές παθήσεις, από απώλεια της όρασης που σχετίζεται με την γήρανση λόγω καταρράκτη και του εκφυλισμού της ωχράς κηλίδας αλλά και τη συντήρηση της λειτουργίας του εντέρου. Η σύνδεση μεταξύ των λαχανικών και των φρούτων και του καρκίνου είναι λιγότερο εδραιωμένη. Παρόλο που δεν έχουν καθολικά δράση ενάντια του καρκίνου, τα φρούτα και τα λαχανικά μπορούν να λειτουργήσουν κατά συγκεκριμένων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του οισοφάγου, του στομάχου, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου (Schulze et al., 2004).

Τα φρούτα και τα λαχανικά πρέπει να καταναλώνονται σε αφθονία, που σημαίνει τουλάχιστον πέντε μερίδες την ημέρα - και περισσότερο είναι καλύτερα. Μόλις 1 στα 4 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες τηρούν αυτή την κατευθυντήρια γραμμή (Andersson & Bryngelsson, 2007).

### **3.1.5 Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία**

Το πιο σημαντικό όφελος των συμπληρωμάτων βιταμινών είναι ότι το *πρόσθετο φολικό οξύ*, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προβλημάτων στο νευρικό σύστημα κατά 70%. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες ζητούν όλες οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να λαμβάνουν καθημερινά ένα συμπλήρωμα που περιέχει 400 έως 800 μικρογραμμάρια (μg) φολικού οξέος (Due et al., 2004).

Το *ασβέστιο* είναι σημαντικό για τη διατήρηση της αντοχής των οστών. Η αναγκαία ποσότητα ασβεστίου είναι μια αμφιλεγόμενη. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) συνιστούν πρόσληψη 400 mg / ημέρα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα 700 mg / ημέρα θεωρούνται κατάλληλα για γυναίκες ηλικίας 19 ετών και άνω. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι διατροφικές οδηγίες συνιστούν στις ενήλικες γυναίκες να λαμβάνουν 1.500 mg ασβεστίου ημερησίως, καταναλώνοντας 3 μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων χωρίς λιπαρά ή λίπη την ημέρα. Μια επιλογή χαμηλών



θερμίδων χωρίς λιπαρά είναι να λαμβάνεται το ασβέστιο μέσω συμπληρωμάτων (Anon, 2005).

Για τη διατήρηση της δύναμης των οστών, άλλοι παράγοντες - συμπεριλαμβανομένης της σωματικής δραστηριότητας και της βιταμίνης D - είναι εξίσου σημαντικοί ή πιο σημαντικοί από το ασβέστιο. Σχετικά με τη βιταμίνη D, οι απαιτήσεις (200-600 IU/ημέρα, ανάλογα με την ηλικία) είναι πολύ χαμηλές και προτείνεται ότι οι 1.000 IU /ημέρα παρέχουν καλύτερη προστασία κατά των καταγμάτων και πιθανώς των καρδιακών παθήσεων και κάποιων καρκίνων (Mann et al., 2004).

Η περίσσεια πρόσληψης της προσχηματισμένης βιταμίνης A (ρετινόλης) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου, πιθανώς σε σύγκριση με τη βιταμίνη D. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος παρατηρείται στις προσλήψεις που παρατηρούνται ελαφρώς υψηλότερες από την τρέχουσα διατροφική πρόσληψη αναφοράς των 700 μg/ημέρα. Δεδομένης αυτής της ανησυχίας, προτιμάται μια πολυβιταμίνη η οποία αποδίδει μεγάλο μέρος της βιταμίνης A ως βήτα-καροτένιο (Anon, 2004).

### **3.2 Μεταγονιδιωματική μελέτη εντερικού μικροβιώματος**

Η μεταγονιδιωματική ορίζεται ως η ανάκτηση γενετικού υλικού απευθείας από τις περιβαλλοντικές επιφάνειες, π.χ. του εντέρου και συνεπώς περιλαμβάνει την ανάλυση ολόκληρου του DNA σε έναν οργανισμό. Ακόμη και στους πρώτους χαρακτηρισμούς του ανθρώπινου μικροβιώματος, προέκυψε ότι υπάρχει σημαντικός εμπλουτισμός σε μεταβολικές οδούς που ευνοούν τη συγκομιδή ενέργειας μέσα από τη διατροφή. Η ανάπτυξη της λειτουργικής μεταγονιδιωματικής επέτρεψε να εντοπιστούν νέες λειτουργίες του μικροβιώματος, ιδιαίτερα στον μεταβολισμό των διατροφικών ινών από δραστικά ένζυμα υδατανθράκων για να τα αποικοδομήσουν σε σταθερούς μονοσακχαρίτες και δισακχαρίτες (Tasse et al., 2010).

Μια δημοσίευση ορόσημο παρουσίασε για πρώτη φορά έναν μικροβιακό κατάλογο ανθρώπινου εντέρου, περιγράφοντας περισσότερα από 3 εκατομμύρια μη-πλεονάζοντα μικροβιακά γονίδια στο μικροβίωμά μας, υποδηλώνοντας ότι το μικροβίωμά μας περιέχει 150 φορές περισσότερα γονίδια από ότι ο ξενιστής του. Επιπλέον, πάνω από 99% των γονιδίων είναι βακτηριακά και κάθε άτομο μπορεί να περιέχει περισσότερα από 150 διαφορετικά είδη. Είναι σημαντικό να παρατηρηθεί ότι περίπου το 40% των μεμονωμένων

βακτηριακών γονιδίων ενός ατόμου, μοιράζονται τουλάχιστον στο 50% των ατόμων υπογραμμίζοντας την έννοια ενός βασικού συνόλου των γονιδίων του μικροβιώματος και το υψηλό επίπεδο λειτουργικών ομοιοτήτων μεταξύ των ατόμων (Tasse et al., 2010).

Πρόσφατα, οι Arumugam et al. (2011) πρότειναν την παρουσία ορισμένων εντεροτύπων σε ανθρώπους, με βάση τη λειτουργική μεταγονιδιωματική ανάλυση τριών διαφορετικών ασθενών από διάφορες περιοχές του κόσμου. Δεν είναι ακόμη σαφές τι σημαίνει «εντερότυπος» σε σχέση με τις λειτουργικές συνέπειες, αλλά περαιτέρω μελέτες θα επιτρέψουν να αποδειχθεί αυτή η πολύ ενδιαφέρουσα έννοια. Επιπλέον, οι μελέτες θα αποδείξουν εάν ορισμένοι εντερότυποι σχετίζονται με ασθένειες. Η εξέλιξη της μεταγονιδιωματικής ανάλυσης είχε ήδη σημαντική επίδραση στην κατανόηση του μικροβιώματος και άνοιξε ένα πολύ ενδιαφέρον και ταχέως εξελισσόμενο πεδίο στην ανθρώπινη επιστήμη.

### **3.3 Διατροφικοί παράγοντες που επιδρούν στο ανθρώπινο μικροβίωμα**

Δεδομένου ότι οι τεχνικές προσδιορισμού αλληλουχίας έχουν εξελιχθεί πρόσφατα, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι υπάρχουν ακόμη μόνο μέτρια αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν το μικροβίωμα και το microbiome του εντέρου. Ένα από τα βασικά και κεντρικά ερωτήματα είναι το εάν και πώς η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του microbiome του εντέρου (Moschen et al., 2012). Αυτή η ερώτηση είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση, καθώς τα πρόσφατα δημιουργημένα δεδομένα για το μικροβίωμα ενδέχεται να καταστούν μη σχετικά ή περιορισμένα στην ερμηνεία τους. Οι Hildebrandt et al. (2009) παρουσίασαν στοιχεία σχετικά με το πώς μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου ενός ποντικίου, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Είναι σημαντικό ότι οι συγγραφείς *διαπίστωσαν σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα κατά τη μετάβαση σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, με μείωση των Bacteroidetes και αύξηση των Firmicutes και των Proteobacteria και οι παρατηρούμενες αλλαγές ήταν ανεξάρτητες από την παχυσαρκία.* Οι Turnbaugh et al. (2009b) παρουσίασαν μια επιπλέον μελέτη προς αυτήν την κατεύθυνση. Μια αλλαγή στη δίαιτα (δηλαδή, από χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, φυτικού πολυσακχαρίτη σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σε ζάχαρη) μετατόπισε τη δομή του μικροβιώματος ακόμη και σε μία μόνο ημέρα, αλλάζοντας τις αντίστοιχες μεταβολικές

οδούς στο μικροβίωμα και επηρέασε τη γονιδιακή έκφραση του. Επομένως, και οι δύο μελέτες δείχνουν σαφώς ότι η διατροφή επηρεάζει σημαντικά το μικροβίωμα του εντέρου, οι μεταβολές εμφανίζονται ταχέως ακόμη και μέσα σε μία μόνο ημέρα και η ικανότητα αποθήκευσης του λιπώδους ιστού μεταφέρεται με μεταμόσχευση κοπράνων.

Οι Minot et al. (2011) μελέτησαν πρόσφατα το ανθρώπινο νίομη και τις επιδράσεις ορισμένων διατροφών. Η μεγαλύτερη πηγή διακύμανσης μεταξύ των δειγμάτων ιών ήταν η διαπροσωπική διακύμανση. Είναι ενδιαφέρον ότι η διαιτητική παρέμβαση συνδέθηκε με μια αλλαγή στην κοινότητα των ικών οργανισμών, στην οποία συγκλίνουν τα άτομα που ακολουθούν ίδια διατροφή. Αυτή η σημαντική μελέτη συνεπώς υποδηλώνει ότι οι *διαιτητικοί παράγοντες επηρεάζουν όχι μόνο τα βακτήρια αλλά και τους ιούς στο εντερικό μικροβίωμα.*

Πιθανώς η σημαντικότερη κλινική μελέτη που διερευνά την αλληλεπίδραση μεταξύ της διατροφής και του μικροβιώματος προήλθε από τους Wu et al. (2011). Ενώ οι βραχυπρόθεσμες δίαιτες δεν είχαν καμία επίδραση στους εντεροτύπους, οι μακροχρόνιες δίαιτες ήταν πράγματι σε θέση να επηρεάσουν τον εντερότυπο των ατόμων. Φάνηκε ότι από διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες και ζωικά λίπη ευνοούνταν ο εντερότυπος "Bacteroides", ενώ από διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες αναπτύχθηκε ο εντερότυπος "Prevotella". Η ομαδοποίηση των εντεροτύπων καθοδηγείται πρωτίστως από το λόγο των δύο κυρίαρχων γενών, της Prevotella προς Bacteroides, ο οποίος ορίζει τη κλίση μεταξύ των δύο εντεροτύπων. Ο εντερότυπος *Bacteroides* συνδέθηκε έντονα με τη *ζωική πρωτεΐνη*, ποικιλία αμινοξέων και τα κορεσμένα λίπη υποδηλώνοντας ότι η κατανάλωση κρέατος όπως σε μια δυτικού τύπου διατροφή χαρακτήρισε αυτόν τον εντερότυπο. Αντιθέτως, ο εντερότυπος *Prevotella* συνδέθηκε με χαμηλές τιμές για αυτές τις ομάδες, αλλά με *υψηλές τιμές υδατανθράκων και απλών σακχάρων*, γεγονός που δείχνει ότι συνδέεται με μια διατροφή βασισμένη στους υδατάνθρακες, όπως συνηθίζεται κυρίως στις αγροτικές κοινωνίες (Wu et al., 2011)

Οι *αυτοαποκαλούμενοι χορτοφάγοι* έδειξαν μια τάση προς τον εντερότυπο Prevotella. Το αν αυτό το εύρημα είναι κλινικά σημαντικό δεν είναι ακόμη γνωστό, καθώς αυτοί οι εντερότυποι μέχρι στιγμής δεν έχουν συσχετιστεί με ορισμένα πρότυπα ασθενειών. Τα φύλα που σχετίζονται θετικά με τις διαιτητικές ίνες ήταν τα Bacteroidetes και τα Actinobacteria, ενώ τα Firmicutes και τα Proteobacteria έδειξαν την αντίθετη συσχέτιση (Moschen et al., 2012).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί όμως ότι μια *βραχύχρονη δίαιτα* για 24 ώρες είτε με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή σε φυτικές ίνες (high-fat/low-fiber), είτε χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες (low-fat/high-fiber), επηρεάζει το μικροβίωμα, αν και με μέτριο τρόπο. Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί ότι ακόμη και μικρές αλλαγές θα μπορούσαν να έχουν ορισμένες συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία και ασθένεια. Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετοί άλλοι παράγοντες επηρέασαν το μικροβίωμα, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το κόκκινο κρασί και η κατανάλωση ασπαρτάμης, δημιουργώντας άλλα σημαντικά ερωτήματα (Moschen et al., 2012).

Το γεγονός ότι ένα τεχνητό γλυκαντικό μπορεί να τροποποιήσει ουσιαστικά το μικροβίωμά μας είναι αξιοσημείωτο και δικαιολογεί περαιτέρω μελέτες. Είναι ενδιαφέρον ότι τα βακτηρίδια με υποτιθέμενα οφέλη για την υγεία όπως το *Faecalibacterium prausnitzii*, δεν έχουν συσχετιστεί σε αυτή τη μελέτη με ένα ορισμένο εντερότυπο (De Filippo et al., 2010). Τα στοιχεία των Wu et al. (2011) είναι σύμφωνα με μια άλλη μελέτη που συγκρίνει παιδιά στην Ευρώπη και την Αφρική (De Filippo et al., 2010). Στη μελέτη αυτή, μια δυτικού τύπου διατροφή συσχετίστηκε επίσης με την κυριαρχία των *Bacteroides* ενώ μια πιο χορτοφαγική διατροφή στην Αφρική κυριαρχείτο από τον εντερότυπο της *Prevotella* (De Filippo et al., 2010).

Παρόλο που ήταν μια πρώτη μελέτη (Wu et al., 2011), άνοιξε ένα νέο και ιδιαίτερα ενδιαφέρον πεδίο και ελπίζουμε να τεκμηριωθεί γρήγορα η ύπαρξη της κατηγοριοποίησης των εντεροτύπων γενικά στους ανθρώπους και τις πιθανές τους συσχετίσεις με την ανθρώπινη ασθένεια. Πολλές ακόμη μελέτες που αξιολογούν το ρόλο των διατροφικών παραγόντων στο μικροβίωμά μας είναι απαραίτητες, καθώς φαίνεται ότι η διατροφή μας είναι ο «περιβαλλοντικός» παράγοντας που ρυθμίζει και τροποποιεί το εντερικό μικροβίωμα. Ο Πίνακας 2 συνοψίζει την επίδραση της διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα (Moschen et al., 2012).

*Πίνακας 2 Επίδραση διαφόρων διατροφών στην εντερική μικροχλωρίδα (Moschen et al., 2012)*

<b>Διατροφική παρέμβαση</b>	<b>Αλλαγή στο μικροβίωμα (βακτηριακή κοινότητα)</b>
<b>Υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά</b>	Bacteroidetes ↓, Firmicutes ↑

	Proteobacteria
Υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σάκχαρα	Bacteroidetes, ↓ Firmicutes ↑
Υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, κορεσμένα λιπαρά	Εντερότυπος Bacteroides
Υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες	Εντερότυπος Prevotella
Χορτοφαγική διατροφή (αυτοαναφερόμενη)	Εντερότυπος Prevotella
Υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες	Bacteroidetes, ↑ Actinobacteria ↑ Firmicutes, ↓ Proteobacteria ↑
Δυτικού τύπου	Εντερότυπος Bacteroides
Χορτοφαγικός τρόπος ζωής	Bacteroides spp. ↓ Enterobacteriaceae spp. ↓ Bifidobacterium spp. ↓ Escherichia coli ↓

### 3.3.1 Επίδραση υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά

Η διατροφή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας. Διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον αποικισμό, την ωρίμανση και τη σταθερότητα της εντερικής χλωρίδας. Τόσο τα πειράματα σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι διατροφικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν γρήγορα τη δομή της χλωρίδας του εντέρου. Εντός 4 ημερών από την κατανάλωση συγκεκριμένης διατροφικής συνιστώσας, η σύνθεση της ανθρώπινης εντερικής χλωρίδας θα μεταβληθεί σημαντικά (Tremaroli & Bäckhed, 2012).

Τα πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η δομή της διατροφής επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα. Η αναλογία των *Bacteroidetes* μειώθηκε και η αναλογία των *Firmicutes* αυξήθηκε, γεγονός που αύξησε την αναλογία των Mollicutes στις εντερικές οδούς των ποντικών που

κατανάλωναν διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σε ζάχαρη σε σύγκριση με τα ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη. Η ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος μειώνεται σε ποντικούς που τρέφονται με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη (Hildebrandt et al., 2009)

Ωστόσο, ο έλεγχος της διατροφικής κατανάλωσης ανέτρεψε σταδιακά αυτές τις αλλαγές. Επιπλέον, μία μελέτη διερεύνησε ποικίλες αναλογίες διατροφικών λιπαρών οξέων σε ποντικούς για 8 εβδομάδες. Μια *διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα* οδήγησε σε *αυξημένη αναλογία των εντερικών Firmicutes και μειωμένη ποικιλία του μικροβιώματος του εντέρου*. Η μελέτη αυτή δείχνει ότι τα διαιτητικά λίπη και η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσουν τη σύνθεση της χλωρίδας του εντέρου (de Wit et al., 2012).

Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η μετατροπή μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε σάκχαρα και σε λιπαρά σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και σε λιπαρά, προκάλεσε *ταχεία μείωση του αριθμού των Bacteroidetes* στο έντερο (Turnbaugh et al., 2009b). Μια άλλη μελέτη έδειξε επίσης ότι ο αριθμός του *Bacillus bifidus* μειώθηκε σε ποντίκια που έλαβαν τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (Zhang et al., 2012). Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν σημαντική μείωση του αριθμού των βακτηρίων του γαλακτικού οξέος (*lactic acid bacteria*), του *Bacillus bifidus* και του *Enterococcus* στην εντερική οδό της ομάδας που τράφηκε με δίαιτα υψηλών λιπαρών. Επιπλέον, το φύλο των *Bacteroidetes* εμφάνισε μια μειωτική τάση, ενώ ο *Bacillus fusiformis* εμφάνισε μια αυξανόμενη τάση (Cao et al., 2012).

Ανθρώπινα πειράματα έχουν επίσης δείξει ότι η διαιτητική σύνθεση επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα. Σε σύγκριση με τα παιδιά της Ιταλίας, τα οποία καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα φυτικών πρωτεϊνών, λιπών, ζάχαρης και αμύλου, η αναλογία *Bacteroides* στην εντερική χλωρίδα των παιδιών της Αφρικής ήταν υψηλή, ενώ η αναλογία των *Firmicutes* ήταν χαμηλή (De Filippo et al., 2010).

Διατροφή	Εντερική Χλωρίδα	Πειράματα σε ζώα	Πειράματα σε ανθρώπους
Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	Bacteroidetes	Μείωση	Μείωση
	Firmicutes	Αύξηση	Αύξηση
Διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά	Bacteroidetes	Αύξηση	Αύξηση
	Firmicutes	Μείωση	Μείωση

### 3.4 Συλλογή ενέργειας από το μικροβίωμα και επιδράσεις της διατροφής

Η ανάλυση της σύνθεσης του μικροβιώματος έχει δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα διαθέτουν μια ποικιλία κυρίως δύο κυρίαρχων φυλών, Firmicutes και Bacteroidetes. Είναι ακόμα θέμα συζήτησης πώς και γιατί το μικροβίωμά μας θα μπορούσε να επηρεάσει τη συλλογή ενέργειας, βελτιώνοντας έτσι τις υπερβολικές και μεταβολικές λειτουργίες. Η αυξημένη συλλογή είχε προταθεί ότι συμβαίνει μέσω σημαντικών μετατοπίσεων στην αναλογία Firmicutes / Bacteroidetes. Οι Murphy et al. (2010) ασχολήθηκαν με αυτό το ζήτημα σε μια πρόσφατη δημοσίευσή τους, εξετάζοντας τις επιδράσεις διαφόρων ειδών διαίτας, ιδιαίτερα διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε ποντικούς.

Τα ποντίκια ηλικίας 7 εβδομάδων τράφηκαν με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ενώ τα άγριου τύπου ποντίκια έλαβαν δίαιτα είτε χαμηλής είτε υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Στην διεξαχθείσα μελέτη δεν αξιολογήθηκε μόνο το μικροβίωμα (με μεταγονιδιωματική πυροεπιλεκτοποίηση) αλλά επίσης μελετήθηκε και η κατανάλωση ενέργειας κοπράνων με θερμιδομετρία και η περιεκτικότητα των κοπράνων σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Όπως και σε προηγούμενες μελέτες, διαπιστώθηκε επίσης μια προοδευτική αύξηση των Firmicutes μετά από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σε ποντικούς, καθώς παρατηρούνται αλλαγές στα Bacteroidetes. Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι αυτές οι αλλαγές δεν ήταν παράλληλες με τις αλλαγές στη

συλλογή ενέργειας και οι αναλογίες των διαφόρων φύλων δεν συσχετίστηκαν με τους δείκτες συγκομιδής ενέργειας.

Οι Murphy et al. (2010) παρατήρησαν μειωμένο ενεργειακό περιεχόμενο και αύξηση των επιπέδων λιπαρών οξέων μικρής αλύσου στα νεαρά ποντίκια. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι αλλαγές δεν παρατηρήθηκαν μετά τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και ιδιαίτερα σε παλαιότερα ποντίκια. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η *σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και της κατανάλωσης ενέργειας είναι πολύ πιο περίπλοκη*, χρειάζεται περαιτέρω μελέτες και επηρεάζεται δυνητικά από μικροβιακή προσαρμογή σε μια ορισμένη διατροφή με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, πέρα από τις διάφορες δίαιτες, άλλοι παράγοντες όπως η γήρανση μπορεί να διαδραματίσουν κεντρικό ρόλο.

### **3.5 Ορισμοί χορτοφαγικής διατροφής**

Μια υγιεινή διατροφή βασισμένη στα φυτά στοχεύει στη μεγιστοποίηση της κατανάλωσης πυκνών σε θρεπτικών συστατικά φυτικών τροφίμων με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των επεξεργασμένων τροφίμων, των ελαίων και των τροφίμων ζωικής προέλευσης (συμπεριλαμβανομένων των γαλακτοκομικών προϊόντων και των αυγών). Ενθαρρύνει πολλά λαχανικά (μαγειρεμένα ή ακατέργαστα), φρούτα, φασόλια, μπιζέλια, φακές, σπόρους σόγιας, σπόρους και ξηρούς καρπούς (σε μικρότερες ποσότητες) και είναι γενικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Οι επικεφαλής υποστηρικτές στον τομέα έχουν διαφορετικές απόψεις για το τι περιλαμβάνει η βέλτιστη διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα. Οι Ornish et al (1998) συνιστούν να επιτρέπονται ζωικά προϊόντα όπως τα ασπράδια αυγών και το αποβουτυρωμένο γάλα σε μικρές ποσότητες για την αναστροφή της ασθένειας. Ο Esselstyn (2012), διευθυντής του προγράμματος καρδιαγγειακής πρόληψης και αναστροφής (reversal program) στο Cleveland Clinic Wellness Institute, συνιστά την αποφυγή όλων των ζωικής προέλευσης προϊόντων καθώς και των σπόρων σόγιας και των ξηρών καρπών, ιδιαίτερα εάν υπάρχει σοβαρή νόσος της στεφανιαίας αρτηρίας ή σοβαρή στεφανιαία νόσος.

Παρά τις μικρότερες αυτές διαφορές, υπάρχουν ενδείξεις ότι μια γενικά καθορισμένη διατροφή με βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα έχει σημαντικά οφέλη για την υγεία. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο όρος *βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα* (plant-based) χρησιμοποιείται μερικές φορές εναλλακτικά με τη λέξη *χορτοφάγος* ή *vegan* (αυστηρά χορτοφάγος). Οι



χορτοφαγικές ή αυστηρά χορτοφαγικές δίαιτες που υιοθετούνται για ηθικούς ή θρησκευτικούς λόγους, μπορεί να είναι ή να μην είναι υγιείς.

Είναι επομένως σημαντικό να γνωρίζουμε τους συγκεκριμένους ορισμούς των διατροφών αυτών και να εξακριβώνουμε τις λεπτομέρειες της διατροφής ενός ασθενούς παρά να κάνουμε υποθέσεις σχετικά με το πόσο υγιές είναι. Ακολουθεί μια σύντομη περίληψη των χαρακτηριστικών διατροφών που περιορίζουν τα ζωικά προϊόντα. Μια βασική διάκριση είναι ότι αν και οι περισσότερες από αυτές τις διατροφές ορίζονται από αυτό που αποκλείουν, η βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα διατροφή (plant-based diet) ορίζεται από αυτό που περιλαμβάνει (Tuso et al., 2013).

- Vegan (ή συνολικά ή αυστηρά χορτοφαγική): Εξαιρούνται όλα τα ζωικά προϊόντα, ιδιαίτερα το κρέας, τα θαλασσινά, τα πουλερικά, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Δεν απαιτεί κατανάλωση ολικής τροφής ή δεν περιορίζει τα λιπαρά ή τα επεξεργασμένα σάκχαρα.
- Ωμοφαγική, αυστηρά χορτοφαγική: Οι ίδιες εξαιρέσεις όπως οι αυστηρά χορτοφάγοι καθώς και ο αποκλεισμός όλων των τροφίμων που μαγειρεύονται σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες από τους 118 ° F.
- Γαλακτο-χορτοφαγική: Εξαιρούνται τα αυγά, το κρέας, τα θαλασσινά και τα πουλερικά και περιλαμβάνει τα γαλακτοκομικά προϊόντα.
- Ωο-χορτοφαγική: Εξαιρούνται το κρέας, τα θαλασσινά, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα και περιλαμβάνει τα αυγά.
- Γαλακτο-ωο-χορτοφαγική: Εξαιρούνται το κρέας, τα θαλασσινά και τα πουλερικά και περιλαμβάνει τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα.
- Μεσογειακή: Διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα αλλά επιτρέπει μικρές ποσότητες κοτόπουλου, γαλακτοκομικών προϊόντων, αυγών και κόκκινου κρέατος μία ή δύο φορές το μήνα. Τα ψάρια και το ελαιόλαδο ενθαρρύνονται. Το λίπος δεν περιορίζεται.
- Τρόφιμα ολικής αλέσεως, βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά: Ενθαρρύνει την κατανάλωση φυτικών τροφίμων ολικής αλέσεως, ιδιαίτερα τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια και τους σπόρους και τους ξηρούς καρπούς (σε μικρότερες ποσότητες). Για μέγιστα οφέλη για την υγεία αυτή η διαίτα περιορίζει τα ζωικά προϊόντα. Το συνολικό λίπος είναι γενικά περιορισμένο.

### 3.6 Επιδράσεις χορτοφαγικής διατροφής

Μια άλλη προσέγγιση για τον καλύτερο προσδιορισμό του ρόλου ορισμένων διατροφικών παραγόντων στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να είναι η διερεύνηση ατόμων με καλά καθορισμένη διατροφή, όπως οι αυστηρά χορτοφάγοι ή οι χορτοφάγοι. Οι Zimmer et al. (2012) εξέτασαν δείγματα κοπράνων από χορτοφάγους, αυστηρά χορτοφάγους και έναν παρόμοιο αριθμό ανθρώπων της ομάδας ελέγχου που ακολουθούσαν συνηθισμένη παμφάγα διατροφή. Συνολικές μετρήσεις στα *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* και *Enterobacteriaceae* spp. ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα δείγματα των αυστηρά χορτοφάγων από ότι στους μάρτυρες, ενώ άλλα (*E.coli* biovars, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., άλλα *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Citrobacter* spp. και *Clostridium* spp.) δεν επηρεάστηκαν (Zimmer et al., 2012).

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα άτομα σε μια χορτοφαγική δίαιτα έδειξαν αποτελέσματα μεταξύ των αυστηρά χορτοφάγων και των δειγμάτων ελέγχου. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μια *αυστηρά χορτοφαγική ή χορτοφαγική διατροφή*, οδηγεί σε μια σημαντική μετατόπιση του μικροβιώματος, γεγονός που υποστηρίζει τα ευρήματα των Wu et al., (2011) ότι *οι μακροχρόνιες δίαιτες θα μπορούσαν πράγματι να επηρεάσουν το μικροβίωμα*.

Μια άλλη μελέτη συνέκρινε το μικροβίωμα των κοπράνων χορτοφάγων και παμφάγων νεαρών γυναικών στη νότια Ινδία (Kabeerdoss et al., 2012). Δείγματα περιττωμάτων συλλέχθηκαν από 32 γαλακτο-χορτοφάγους και 24 νεαρές ενήλικες γυναίκες με παμφάγα διατροφή. Είναι σημαντικό ότι το μικροβίωμα των κοπράνων της ομάδας που ακολουθούσε παμφάγα διατροφή, εμπλουτίστηκε με βακτηρίδια *Clostridium* cluster XIVa και του γονιδίου βουτυρυλ-CoA CoA-τρανσφεράσης σε σύγκριση με τους χορτοφάγους, αλλά οι συγγραφείς δεν κατάφεραν να προσδιορίσουν τα συστατικά της δίαιτας που ήταν υπεύθυνα για αυτή τη διαφορά. Συνεπώς, *ενισχύεται το επιχείρημα ότι η διατροφή επηρεάζει μακροπρόθεσμα το μικροβίωμα* (Kabeerdoss et al., 2012).

### 3.7 Ενδοτοξίνες

Προηγούμενες μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδεδειγμένα πείσει, ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά έχουν ως αποτέλεσμα την ενδοτοξαιμία με ενδείξεις συστηματικής φλεγμονής που υποδηλώνουν ότι μπορεί να εμπλέκεται η διατροφική τροποποίηση στο εντερικό μικροβίωμα (Cani *et al.*, 2007). Ένας παρόμοιος μηχανισμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός στους ανθρώπους. Οι Pendyala *et al.* (2012) παρουσίασαν πρόσφατα δεδομένα όπου αντιμετωπίζουν οκτώ υγιή άτομα με δίαιτα δυτικού τύπου για 1 μήνα προκαλώντας αύξηση κατά 71% των επιπέδων την δραστηριότητα της ενδοτοξίνης στο πλάσμα, ενώ μια μέτρια και ισορροπημένη διατροφή μείωσε τα επίπεδα της κατά 31%.

Η *δυτικού τύπου δίαιτα* μπορεί συνεπώς να συνεισφέρει στην ενδοτοξαιμία, προκαλώντας αλλαγές στη λειτουργία του γαστρεντερικού φραγμού ή στη σύνθεση του μικροβιώματος. Η ενδοτοξαιμία μπορεί επίσης να αναπτυχθεί σε άτομα με βλάβη του γαστρεντερικού φραγμού. Θεραπευτικά αντιδραστήρια που μειώνουν την ενδοτοξαιμία ενδέχεται να μειώσουν τη συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με γαστρεντερικές παθήσεις ή μεταβολικό σύνδρομο. Αυτά τα δεδομένα είναι υπέρ της άποψης ότι ορισμένες δίαιτες επηρεάζουν το μικροβίωμα, δημιουργώντας έτσι προ-φλεγμονώδεις, επιβλαβή μονοπάτια για τον ξενιστή (Pendyala *et al.*, 2012)

Ένα άλλο εύρημα προς αυτή την κατεύθυνση έχει πρόσφατα αναφερθεί από τους Wang *et al.* (2011). Η έρευνα από αυτή την ομάδα υποδηλώνει ότι η σύνδεση με την καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να είναι μέσω του εντέρου. Η φωσφατιδυλοχολίνη (phosphatidylcholine) είναι μια λιπαρή ουσία που απαντάται συνήθως σε ορισμένα είδη τροφίμων. Υπάρχουν τρεις μεταβολίτες της φωσφατιδυλοχολίνης-χολίνης διατροφικού λίπους. Οι Wang *et al.* (2011) ταυτοποίησαν μετά από διαλογή μικρούς μοριακούς μεταβολίτες που κυκλοφορούν στο ανθρώπινο πλάσμα και παρατήρησαν την παρουσία παραπροϊόντων που δημιουργούνται μετά από διάσπαση των βακτηρίων του εντέρου από τη φωσφατιδυλοχολίνη. Η παρουσία και τα επίπεδα αυτών των παραπροϊόντων συσχετίζονται σημαντικά με την μεταγενέστερη ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν έπειτα ότι το μικροβίωμα έχει έναν κεντρικό ρόλο στην απόσπαση μιας μεταβολικής αλυσιδωτής αντίδρασης που οδηγεί σε μεταβολή αυτού του διαιτητικού λιπιδίου, το οποίο ενισχύει τον σχηματισμό αρτηριακών πλακών (artery-forming plaques). Αυτά τα ευρήματα προσθέτουν μια αυξανόμενη απόδειξη που δείχνει ότι το μικροβίωμα μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει ορισμένες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και των

ανοσολογικών διαταραχών. Η έρευνα επίσης υποδεικνύει ότι τα φάρμακα θα μπορούσαν να στοχεύουν στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας (Wang et al., 2011).

### **3.8 Δυσβίωση και διατροφή**

Πέρα από τη μεταγεννητική περίοδο, υπήρχαν υποψίες ότι το μικροβίωμα ήταν σχετικά σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Ωστόσο, αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διατροφικοί παράγοντες αλλοιώνουν την μικροβιακή κοινότητα με αποτέλεσμα βιολογικές αλλαγές στον ξενιστή. Συνολικά, οι διατροφικές αλλαγές θα μπορούσαν να εξηγήσουν το 57% της συνολικής δομικής διακύμανσης στο εντερικό μικροβίωμα, ενώ οι αλλαγές στη γενετική δεν αντιπροσωπεύουν περισσότερο από 12%. Αυτό υποδεικνύει ότι *η διατροφή έχει κυρίαρχο ρόλο στη διαμόρφωση του μικροβιώματος του εντέρου και η αλλαγή των βασικών πληθυσμών μπορεί να μετασχηματίσει το υγιές εντερικό μικροβίωμα σε ένα παράγοντα που προκαλεί νόσο* (Martens et al., 2011).

Οι μικροβιακές μεταβολές στην γαστρεντερική οδό έχουν βαθιές επιδράσεις στις φλεγμονώδεις και μεταβολικές αποκρίσεις του ξενιστή. Για παράδειγμα, οι διατροφές πλούσια σε πρωτεΐνες αυξάνει τη δραστηριότητα των βακτηριακών ενζύμων όπως η β-γλυκουρονιδάση, η αζορεδουκτάση και η νιτρορεδουκτάση, που παράγουν τοξικούς μεταβολίτες που προκαλούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Gorbach, 1986).

Λόγω της περίπλοκης ισορροπίας που υπάρχει εντός του μικροβιώματος, οι μεταβολές σε μία ομάδα ή ένα είδος μπορεί όχι μόνο να επηρεάσουν άμεσα τον ξενιστή αλλά και να διαταράξουν ολόκληρη τη μικροβιακή κοινότητα. Για παράδειγμα, μέλη των φύλων Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobium και Bacteroidetes μπορούν να αποικοδομούν πολύπλοκους υδατάνθρακες που δεν απορροφώνται από τον ξενιστή (Flint et al., 2012b) και μπορούν επίσης να αναστείλουν την ανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων όπως το Clostridium spp. και μέλη των Enterobacteriaceae όπως το E. Coli (Martens et al., 2011).

Η δυσβίωση μπορεί επίσης να μεταβάλει τη μεταβολική δραστηριότητα άλλων μελών του μικροβιώματος στο έντερο. Έτσι, είναι πιθανό ότι ορισμένες δίαιτες προάγουν την ανάπτυξη μικροβίων που θα μπορούσαν να έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στον ξενιστή τους, ενώ άλλοι διατροφικοί παράγοντες θα μπορούσαν να προωθήσουν ωφέλιμα μικρόβια.

*Δεν είναι γνωστό εάν η δυσβίωση που προκαλείται από τη διατροφή είναι ένα παροδικό ή μακροπρόθεσμο συμβάν (Tremellen & Pearce, 2012).*

Εάν η δυσβίωση είναι ένα μακροπρόθεσμο συμβάν, τότε η μεταγεννητική διατροφή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να προωθήσει αλλαγές στο μικροβίωμα νωρίς στη ζωή κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός πιο σταθερού μικροβιώματος. Προς στήριξη αυτού, η κατανάλωση φόρμουλας του εμπλουτισμένης με ιχθυέλαιο, έχει την ικανότητα να μεταβάλλει τη μικροβιακή σύνθεση στο βρέφος. Ωστόσο, είναι άγνωστο αν αυτές οι μικροβιακές μεταβολές θα είναι μακροχρόνιες ή παροδικές (Nielsen et al., 2007). Το μικροβίωμα μπορεί να τροποποιηθεί μέσω διατροφικών παραγόντων για τον εμπλουτισμό των ευεργετικών μικροβίων και για την πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με την δυσβίωση (Nielsen et al., 2007).

### **3.9 Δυσβίωση και διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά**

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι μοναδική για κάθε άτομο, είναι μεταβλητή μεταξύ των ατόμων και είναι σχετικά σταθερή μετά το πρώτο έτος της ζωής. Παρά ταύτα, η σύγχρονη βιβλιογραφία αποδεικνύει ότι η διατροφή έχει σημαντική επίδραση στο μικροβιακό προφίλ του εντέρου. Ως εκ τούτου, η έλλειψη επαρκούς διατροφής έχει συνδεθεί με ένα δυσλειτουργικό μικροβίωμα και τη δυσβίωση. Πρόσφατη έρευνα εστίαστηκε στην επίδραση της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος προάγει μείωση των Bacteroidetes και αύξηση τόσο των Firmicutes όσο και των Proteobacteria. Παρόμοιες μετατοπίσεις στο επίπεδο του φύλου καταγράφηκαν μετά από σίτιση με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σε σουκρόζη (Ogden et al., 2014· Zhang et al., 2012· Hildebrandt et al., 2009· Park et al., 2013). Συγκεκριμένα αναφέρθηκε ότι η ποσοστιαία αύξηση σωματικού λίπους συσχετίστηκε αρνητικά με την αφθονία της Akkermansia (phylum Verrucomicrobia) αλλά σχετίζεται θετικά με τις σχετικές αφθονίες του Lactococcus από το phylum Firmicutes και με τα γένη Allobaculum (phylum Bacteroidetes) (Park et al., 2013).

Οι Carmody et al., (2015) χρησιμοποίησαν πάνω από 200 στελέχη ποντικών για να προσδιορίσουν κατά πόσο οι μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα οδηγούνται κυρίως από τη γενετική του ξενιστή ή από τους διατροφικούς παράγοντες. Τα ευρήματά τους δείχνουν

ότι μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη αλλοίωσε αναπαραγωγικά το εντερικό μικροβίωμα παρά τις διαφορές στο γονότυπο του ξενιστή. Ειδικότερα, το μικροβίωμα του εντέρου έδειξε γραμμική απόκριση δόσης σε διατροφικές διαταραχές, λαμβάνοντας κατά μέσο όρο 3,5 ημέρες για κάθε βακτηριακή ομάδα που ανταποκρίνεται στη διατροφή για να φθάσει σε νέα σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, οι επαναλαμβανόμενες διατροφικές αλλαγές κατέδειξαν ότι *οι περισσότερες αλλαγές στο μικροβίωμα είναι αναστρέψιμες, ενώ η αφθονία ορισμένων βακτηρίων εξαρτάται από την προηγούμενη κατανάλωση* (Carmody et al., 2015).

Αναμφισβήτητα τα πιο πειστικά στοιχεία για την επίδραση των μικροβιακών μεταβολών, που προκαλούνται από δίαιτα υψηλή σε λίπος, στην παχυσαρκία προέρχονται από μια έρευνα για να καθοριστεί εάν οι μετατοπίσεις στο μικροβιακό προφίλ κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας είναι χαρακτηριστικές του φαινοτύπου ή συνέπεια της παχυσαρκίας. Οι Huang et al. (2013) ανέφεραν ότι ποντικοί επιρρεπείς στην παχυσαρκία που εμφανίζουν διαφορά στο εντερικό μικροβίωμα, διαφορετική από τους ανθεκτικούς παχύσαρκους αρουραίους. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μεταβολές που προκαλούνται από τη διατροφή πλούσια σε λιπαρά στο εντερικό μικροβίωμα και οι προκύπτουσες μεταβολικές διαταραχές, *φαίνεται να εξαρτώνται από την περιεκτικότητα σε λίπος, αλλά και το είδος των λιπαρών οξέων* (πηγές κορεσμένων λιπαρών οξέων ή πολυακόρεστο λιπαρό οξύ) (Huang et al., 2013).

## 4 Σύνδεση παχυσαρκίας με τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος

---

### 4.1 Παχυσαρκία και διατροφή

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας που προκαλείται από τη διατροφή, φτάνει επιδημικές αναλογίες στις βιομηχανικές χώρες. Παράλληλα, σημειώνεται δραματική αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μαζί, αυτές οι δύο ασθένειες αποτελούν τεράστιο οικονομικό βάρος αλλά και βάρος για την υγεία. Για τη διατήρηση της σωματικής μάζας, η πρόσληψη ενέργειας μέσα από την κατανάλωση και την απορρόφηση της τροφής, πρέπει να είναι ίση με την ενεργειακή δαπάνη μέσω της σωματικής δραστηριότητας, του βασικού μεταβολισμού και της προσαρμοστικής θερμογένεσης. Δεδομένου ότι τα τριγλυκερίδια, που αποθηκεύονται ως λίπος στο λευκό λιπώδη ιστό, αποτελούν το πιο αποτελεσματικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας, οι μεταβολές του ενεργειακού ισοζυγίου που ευνοούν την εισαγωγή ενέργειας" μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Όλο και περισσότερα επιστημονικά ευρήματα καταδεικνύουν ότι το φυσιολογικό εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας που προκαλείται από τη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (Hildebrandt et al., 2009).

Η παχυσαρκία είναι μια *σύνθετη ασθένεια* που δεν είναι πλήρως κατανοητή και θεωρείται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως παγκόσμια επιδημία, με πάνω από 1 δισεκατομμύριο υπέρβαρους ενήλικες, με το ένα τρίτο των οποίων να είναι κλινικά παχύσαρκοι. Τα αίτια της παχυσαρκίας μπορούν να βρεθούν στην αυξημένη κατανάλωση περισσότερων με χαμηλή περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά που περιέχουν υψηλά επίπεδα σακχάρων και κορεσμένων λιπαρών σε συνδυασμό με τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Ωστόσο, *έχει προταθεί ότι πολλοί άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας*, όπως είναι οι γενετικοί παράγοντες (π.χ. σύνδρομο Prader-Willi), οι υποκείμενες ασθένειες (π.χ. υποθυρεοειδισμός), τα φάρμακα, η διατροφή που συνδέεται με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (high glycaemic diets), το στρες, η διακοπή του καπνίσματος, οι λοιμώξεις από ιούς αλλά και βακτηρίδια (Schwiertz et al., 2010).

### 4.2 Εντερικό μικροβίωμα παχύσαρκων ατόμων

Η υπερκατανάλωση ενεργειακά πυκνών τροφών στις αναπτυγμένες δυτικοποιημένες κοινωνίες, έχει μεταμορφώσει την παχυσαρκία από ένα αμερικανικό πρόβλημα σε μια παγκόσμια επιδημία, με σοβαρές συνέπειες για την υγεία και άλλες κοινωνικοοικονομικές συνέπειες. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές προσδιορισμού αλληλουχίας του DNA και του μεταγονιδιωτικού προφίλ έχουν δημιουργήσει μια σύνδεση μεταξύ των τρισεκατομμυρίων μικροβιακών κατοίκων του εντέρου (δηλ. μικροβίωμα του εντέρου) και την ανάπτυξη μεταβολικών δυσλειτουργιών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται σημαντικά σε παχύσαρκους ανθρώπους και ζώα, με μείωση της βακτηριδιακής ποικιλομορφίας καθώς και γενικές μεταβολές στη σύνθεση, όπως μειωμένη αφθονία των Bacteroidetes και αναλογική αύξηση του φύλου Firmicutes. Το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει αρκετές μεταβολικές λειτουργίες του ξενιστή και η μικροβιακή δυσβίωση συσχετίζεται με την μεταβαλλόμενη ομοιόσταση της ενέργειας. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από έναν εμπλουτισμό σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα, υπεύθυνα για την «εξαγωγή» θερμίδων από μη αφομοιώσιμους πολυσακχαρίτες (Turnbaugh et al., 2009a; Turnbaugh et al., 2008; Furet et al., 2010; Samuel et al., 2008).

Εκτός από την αυξημένη συγκομιδή ενέργειας, τα μικροβιακά μεταβολικά παραπροϊόντα, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), ρυθμίζουν την έκκριση και την γονιδιακή έκφραση των πεπτιδίων του εντέρου που ελέγχουν την κορεσμό, όπως το πεπτίδιο-1 τύπου γλυκαγόνης (GLP-1) και το πεπτίδιο τύπου γλυκαγόνης YY (PYY), δρώντας σε υποδοχείς πρωτεϊνών συζευγμένων με γλυκαγόνη (GPRs) στα εντερικά εντεροενδοκρινή κύτταρα, υποδηλώνοντας την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στην διαμόρφωση του κορεσμού. Η παχυσαρκία και η κατανάλωσης υψηλής ποσότητας λιπαρών (>30%, high-fat diet, n.d.) συσχετίζονται επίσης με φλεγμονή του εντερικού, συστημικού και λιπώδους ιστού (Samuel et al., 2008).

Η φλεγμονή του εντέρου είναι μια πρόιμη συνέπεια της διατροφής υψηλής σε λιπαρά, που παρουσιάζεται πριν από την εμφάνιση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, υποστηρίζοντας έναν άμεσο, αιτιώδη ρόλο για τις μεταβολές του μικροβιώματος που προκαλούνται από HF στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Μελέτες έδειξαν τη συμβολή του εντερικού μικροβιώματος στην ανάπτυξη μεταβολικής νόσου, επειδή ο μεταβολικός φαινότυπος μπορεί να μεταδοθεί με τη μεταμόσχευση του εντερικού μικροβιώματος. Αυτές οι πρώτες μελέτες διερεύνησαν την επίδραση του μικροβιώματος του εντέρου χρησιμοποιώντας μοντέλα παχυσαρκίας γενετικά, διαγονιδιακά ή HF, τα



οποία δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την ανθρώπινη παχυσαρκία που περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος (Vijay-Kumar et al, 2010· Levin, 2010).

Το ανθρώπινο έντερο περιέχει έναν τεράστιο αριθμό μικροοργανισμών ή αλλιώς το μικροβίωμα. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη σύνδεση του μικροβιώματος του εντέρου με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένου του ρόλου του αυξάνοντας την ενεργειακή «εξαγωγή» από τους μη πέψιμους διαιτητικούς πολυσακχαρίτες και την αύξηση των επιπέδων των λιποπολυσακχαριτών του πλάσματος, με αποτέλεσμα την *χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή*. Το εντερικό μικροβίωμα ασκεί *σημαντικό ρόλο* στην φυσιολογική λειτουργία του εντέρου και τη διατήρηση της υγείας, και η *διαιτητική σύνθεση* μπορεί να επηρεάσει την *αλληλουχία* αλλά και τη *φύση του αποικισμού*. (Estadella et al., 2013). Οι Cani et al. (2007) διαπίστωσαν ότι μια *δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά* είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολή στη σύνθεση των κυρίαρχων βακτηριακών πληθυσμών στην μικροβίωμα του εντέρου, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του αριθμού των Bifidobacteria, Eubacterium, της ομάδας Clostridium coccoides και Bacteroides, ευνοώντας έτσι στην αύξηση της gram-αρνητικής ως προς την gram-θετική αναλογία.

Αυτή η αλλαγή στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των επιπέδων λιποπολυσακχαριτών του πλάσματος (LPS), της λιπώδους μάζας, της αύξησης του σωματικού βάρους, της συσσώρευσης ηπατικών τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη (Cani et al., 2007). Επιπλέον, οι de Wit et al., (2012) παρατήρησαν ότι μια υψηλή διατροφή με κορεσμένα λιπαρά οξέα αύξησε την υπερχειλίση του διαιτητικού λίπους στο περιφερικό- άπω έντερο, το οποίο επηρέασε τη σύνθεση μικροβιώματος του εντέρου. Αυτή η αλλοίωση συσχετίστηκε με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και την ηπατική στεάτωση.

Το εντερικό μικροβίωμα των *παχύσαρκων ατόμων* ή εκείνων που *καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων*, περιέχει κατά κύριο λόγο *gram-αρνητικά βακτήρια* πλούσια σε LPS. Οι υποδοχείς τύπου Toll στις κυτταρικές μεμβράνες αναγνωρίζουν το LPS στην κυκλοφορία (ενδοτοξαιμία) και ενεργοποιούν ειδικές κινάσες, οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτά τα μονοπάτια ενεργοποιούν επίσης το NF-κΒ, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων. Παρόμοια με το LPS, τα

κορεσμένα λιπαρά οξέα αναγνωρίζονται επίσης από τους υποδοχείς της μεμβράνης που πυροδοτούν (trigger) τις προφλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης (Estadella et al., 2013).

Επιπλέον, έχει καταδειχθεί η θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης ενδοτοξίνης στο πλάσμα και των προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιδιαίτερα της IL-6) όσο και της αντίστασης στην ινσουλίνη στους παχύσαρκους εφήβους. Είναι σημαντικό ότι μετά από μακροχρόνια διεπιστημονική θεραπεία, η ενδοτοξαιμία, η προφλεγμονώδης κατάσταση και η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώθηκαν. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν την *αποτελεσματικότητα της αλλαγής του τρόπου ζωής* (όπως της διατροφικής τροποποίησης) *στη μείωση της προφλεγμονώδους κατάστασης στα παχύσαρκα άτομα* (Lira et al., 2012· Masquio et al., 2012).

### **4.3 Μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με τη δυσβίωση**

Οι συνέπειες της δυσβίωσης που προκαλείται από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά είναι δυνητικά σημαντικές, καθώς η πλειοψηφία των στοιχείων συνδέει το δεδομένο αυτό με την προώθηση της παχυσαρκίας και των επακόλουθων μεταβολικών διαταραχών. Σε μία μελέτη με παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς αναφέρθηκε ότι ο μειωμένος μικροβιακός πλούτος συσχετίζεται με πιο έντονο δυσμεταβολισμό (Cotillard et al., 2013). Οι πιθανοί μηχανισμοί για αυτό το αποτέλεσμα περιλαμβάνουν την *βελτιωμένη ικανότητα συλλογής και αποθήκευσης ενέργειας* αλλά και την *αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και τη φλεγμονή*.

#### **4.3.1 Βελτιωμένη ικανότητα συλλογής ενέργειας και αποθήκευσης ενέργειας**

Έχει αναφερθεί ότι το microbiome από ένα παχύσαρκο ποντίκι έχει αυξημένη ικανότητα να συλλέγει ενέργεια από τη διατροφή. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι μεταδοτικό, καθώς ο αποικισμός των ποντικών με ένα «παχύσαρκο μικροβίωμα» οδηγεί σε αύξηση του σωματικού λίπους σε σύγκριση με τον αποικισμό ενός μικροβιώματος που αντιστοιχεί σε φυσιολογικό βάρος. Αυτό το φαινόμενο οφείλεται στη *ζύμωση των άπεπτων συστατικών της τροφής* από τα μικρόβια του εντέρου που οδηγούν σε *αυξημένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs)*, μια σημαντική πηγή ενέργειας για τον ξενιστή. Έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου μεταξύ ατόμων με φυσιολογικό βάρος και παχύσαρκων ατόμων (Murphy et al., 2015).

Το μικροβίωμα της ανθρώπινης γαστρεντερικής οδού έχει μελετηθεί εκτενώς λόγω του ρόλου της τόσο στην αιτιότητα (causation) της ασθένειας όσο και στη διατήρηση της υγείας του εντέρου. Μία από τις σημαντικές δράσεις του μικροβιώματος του παχέος εντέρου είναι η *διάσπαση υποστρωμάτων* όπως το ανθεκτικό άμυλο και οι διαιτητικές ίνες, οι οποίες δεν υδρολύονται εντελώς από ένζυμα του ξενιστή στο λεπτό έντερο. Τα *βασικά προϊόντα ζύμωσης* που προκύπτουν από αυτή τη διάσπαση των ινών είναι τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (SCFA), οξικά, προπιονικά και βουτυρικά οξέα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση λιπιδίων ή γλυκόζης de novo (Schwiertz et al., 2010).

Τα βακτηριακά SCFAs παρέχουν έτσι μια πρόσθετη πηγή ενέργειας για το σώμα. Έχει υποτεθεί ακόμα ότι *ένας αυξημένος λόγος Firmicutes προς Bacteroidetes* μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Σε σύγκριση με τα άγριου τύπου ζώα, οι Ley et al. (2006) έδειξαν ότι τα γενετικά παχύσαρκα ποντίκια παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό Firmicutes και μείωση των Bacteroidetes. Μια άλλη αναφορά έδειξε ότι η αναλογία των αλληλουχιών Bacteroidetes 16S rRNA μειώθηκε στα κόπρωνα 12 παχύσαρκων ατόμων (Duca et al., 2014). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα δύο υγιών ατόμων εμπλουτίζεται με πολλές συστάδες ορθολογικών ομάδων, που αντιπροσωπεύουν τα βασικά γονίδια στο μονοπάτι των μεθανογόνων (Ley et al., 2006). Αυτό το εύρημα οδήγησε στην υπόθεση ότι το *Methanobrevibacter smithii* μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για τη μείωση της συσσώρευσης ενέργειας στους παχύσαρκους ανθρώπους, καθώς το *M. smithii* είναι ο κύριος εκπρόσωπος των ανθρώπινων μεθανογόνων του εντέρου. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα βασίζονται σε πειραματικές μελέτες που πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας μικρές και καθορισμένες ομάδες εθελοντών ή μοντέλων ζώων (Duca et al., 2014).

Παρομοίως, υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες με μεταβολική διαταραχή είχαν *υψηλότερη αναλογία* βακτηρίων που ανήκουν στο *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides*, που σχετίζεται με την αποτελεσματική συγκομιδή ενέργειας από θρεπτικά συστατικά στο έντερο, σε σχέση με τις υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες χωρίς μεταβολική διαταραχή και τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους (Murphy et al., 2015). Επιπλέον, σύμφωνα με πληροφορίες, το μικροβίωμα του εντέρου παίζει ρόλο στη διαμόρφωση των γονιδίων που σχετίζονται με την αποθήκευση λίπους. Μία μείωση στον παράγοντα λιποκυττάρων (Fiaf) που επάγεται από τη νηστεία θεωρείται ότι εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία καθώς επιλεκτικά καταστέλλεται στο εντερικό επιθήλιο των φυσιολογικών ποντικών με

συμβατικοποίηση. Ομοίως, πιστεύεται ότι η πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από την μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMPK) επηρεάζει την αποθήκευση του λίπους (Murphy et al., 2015).

#### **4.3.2 Ενισχυμένη διαπερατότητα του εντέρου και φλεγμονή**

Η παχυσαρκία προκαλούμενη από δίαιτα υψηλή σε λιπαρά σχετίζεται με χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή. Τα εναρκτήρια γεγονότα για αυτή τη διαδικασία πιστεύεται ότι οφείλονται σε αύξηση των βακτηριακών ειδών που φέρουν εντερικό LPS και στην επακόλουθη ενεργοποίηση υποδοχέων τύπου toll στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπροσθέτως, η δίαιτα υψηλή σε λιπαρά μπορεί να μεταβάλλει τη δομή του εντερικού φραγμού μέσω της μείωσης του στενού δεσμού των πρωτεϊνών. Μια αύξηση της μετατόπισης των βακτηρίων, οδηγεί σε αύξηση των κυκλοφορούντων LPS και της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας (Kim et al., 2012)

Μια μελέτη ανέφερε ότι η δίαιτα υψηλή σε λιπαρά ρυθμίζει το εντερικό μικροβίωμα σε συνδυασμό με το αυξημένο LPS του πλάσματος. Είναι ενδιαφέρον ότι όταν χρησιμοποιήθηκε αντιβιοτική θεραπεία για την εξάλειψη του μικροβιώματος του εντέρου, το LPS του πλάσματος καθώς και το LPS του τυφλού εντέρου, μειώθηκαν και αυτό συσχετίστηκε με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αύξηση του σωματικού βάρους, αύξηση της λιπώδους μάζας, αυξημένη φλεγμονή και συσσώρευση μακροφάγων (Cani et al., 2008).

Παρομοίως, οι Ding et al. (2010), παρατήρησαν αύξηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών στον ειλέο και στο κόλον των ποντικών μετά από διατροφή υψηλή σε λιπαρά σε συμβατικά μεγαλωμένα ποντίκια αλλά όχι σε ποντίκια χωρίς μικρόβια. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτά τα αποτελέσματα προηγήθηκαν της αύξησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας και έδειξαν ισχυρούς και σημαντικούς συνδυασμούς με την εξέλιξη της παχυσαρκίας και την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπροσθέτως, αρουραίοι που εμφάνισαν φαινότυπο με τάση για παχυσαρκία μετά από κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε λιπαρά, έδειξαν αύξηση στην ενεργοποίηση της TLR4, φλεγμονή στον ειλέο, εντερική διαπερατότητα, αλλά αυτά τα αποτελέσματα δεν αναφέρθηκαν για αρουραίους ανθεκτικούς στην παχυσαρκία. Περαιτέρω, παρατηρήθηκε αύξηση σε Enterobacteriales στους αρουραίους επιρρεπείς στην παχυσαρκία, που φαίνεται ότι σχετίζονται με τη φλεγμονή (Murphy et al., 2015).

#### 4.4 Ο ρόλος των *Bacteroides spp.* και των *Firmicutes*

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ευρέως η σημασία της μικροβιώματος του εντέρου για την υγεία. Πρόσφατες αναφορές σχετικά με μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος και της παχυσαρκίας κατέστησαν την εστίαση σε νέες πτυχές της σημασίας του ανθρώπινου μικροβιώματος στην ευημερία. Έχει τεθεί η υπόθεση ότι η *αναλογική αντιπροσώπευση των Firmicutes και των Bacteroidetes* μπορεί να *διαδραματίσει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας*. Τα μέλη και των δύο ομάδων παράγουν SCFAs από ενώσεις που αποφεύγουν την πέψη στο λεπτό έντερο, παρέχοντας έτσι στον ξενιστή μια πρόσθετη ποσότητα ενέργειας. Τα κανονικά επιθηλιακά κύτταρα παράγουν 60-70% της ενεργειακής τους προσφοράς από τα SCFAs, ιδιαίτερα το βουτυρικό. Το προπιονικό οξύ λαμβάνεται σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ και είναι καλός πρόδρομος για τη γλυκονεογένεση, τη λιπυνογένεση και τη σύνθεση πρωτεϊνών. Το οξικό άλας εισέρχεται στην περιφερειακή κυκλοφορία για να μεταβολιστεί από τους περιφερειακούς ιστούς και είναι ένα υπόστρωμα για τη σύνθεση της χοληστερόλης. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ολικών ή των μεμονωμένων SCFA μπορεί επίσης να είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης μικροβιακής παραγωγής, μετατοπίσεων στα πρότυπα μικροβιακής διασταυρούμενης διατροφής (in microbial cross feeding patterns), χαμηλής απορρόφησης του βλεννογόνου ή ακόμη και του ρυθμού διέλευσης. Παρ'όλα αυτά, είναι γνωστό ότι οι μεταβολές της συγκέντρωσης και της αναλογίας των επιμέρους SCFA, είναι ταυτόχρονες με τις αλλαγές στις βακτηριακές ομάδες (Schwiertz et al., 2010).

Για να εξεταστεί η σημασία της σύνθεσης του μικροβιώματος σε αυτά τα αποτελέσματα, χρησιμοποιήθηκε από τους Schwiertz et al., (2010) ένα πάνελ ποσοτικών PCR (qPCR) εκκινητών (primers) για τις κύριες ομάδες του μικροβιώματος, που αποτελούν το 90% των συνολικών κυττάρων. Οι γνωστοί παραγωγοί προπιονικών ανήκουν στα γένη *Bacteroides* και *Prevotella*, των οποίων οι αριθμοί των κοινών κυττάρων ήταν μεγαλύτεροι σε υπέρβαρους ( $P = 0.001$ ) εθελοντές. Αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό των βακτηριδίων αυξήθηκε σημαντικά στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Τα αποτελέσματά των Schwiertz et al., (2010) είναι σύμφωνα με αυτά των Duncan et al., (2007), οι οποίοι έδειξαν ότι παρά την απώλεια βάρους δεν υπήρξε καμία αλλαγή στις σχετικές μετρήσεις του *Bacteroides spp.* ή το ποσοστό των *Firmicutes*, υπονοώντας έτσι ότι ο λόγος *Firmicutes* προς *Bacteroidetes* δεν είναι τόσο σημαντικός όσο το ποσό του SCFA που παράγεται. Όταν η πρόσληψη υδατανθράκων μειώθηκε στη μελέτη, η αναλογία του οξικού

οξέος αυξήθηκε, το βουτυρικό μειώθηκε και το προπιονικό παρέμεινε ανεπηρέαστο (Duncan et al., 2007).

Τα πιο αδύνατα άτομα είχαν υψηλότερη αναλογία οξικού προς βουτυρικό και προπιονικό οξύ (Duncan et al., 2007). Ο αντίστοιχος λόγος ήταν επίσης υψηλότερος - αν και μόνο ελαφρώς - στους αδύνατους εθελοντές της μελέτης των Schwiertz et al., (2010). Η αύξηση της αναλογίας των *Bacteroides* spp. που είναι οι κύριοι εκπρόσωποι των Bacteroidetes, από τα αδύνατα στα παχύσαρκα άτομα είναι σύμφωνη με τις εκθέσεις των Collado et al (2008).

Στη μελέτη των Schwiertz et al., (2010) δεν ήταν δυνατό να εντοπιστεί οποιαδήποτε συσχέτιση της παχυσαρκίας με υψηλότερα ποσοστά Firmicutes ή υψηλότερες συγκεντρώσεις μεθανογόνων Archaea (methanogenic Archaea) σε παχύσαρκους εθελοντές. Φαίνεται ότι σε συνθήκες πεδίου με ανθρώπινους εθελοντές όπως στη μελέτη αυτή, άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η ένταση και η κανονικότητα της άσκησης, καθώς και η συνολική ημερήσια πρόσληψη ενέργειας, μπορεί να είναι πολύ πιο σημαντικοί στην πρόκληση και τη διατήρηση της παχυσαρκίας. Αυτοί οι παράγοντες, ως πιθανές συσχετικές μεταβλητές, εξαιρέθηκαν σε καλά καθορισμένα πειράματα, χρησιμοποιώντας εν μέρει ακόμη και γενετικά τροποποιημένα ζώα ή αυστηρά ελεγχόμενες μελέτες στον άνθρωπο. Αυτή θα μπορούσε να είναι η πιο πιθανή εξήγηση για τα αποτελέσματα που ελήφθησαν στη μελέτη αυτή, τα οποία είναι κατά κύριο λόγο διαφορετικά και σε αντίθεση με εκείνα που προέκυψαν στις προαναφερθείσες μελέτες, παρόλο που οι μεθοδολογικές διαφορές στα πρωτόκολλα εκχύλισης DNA καθώς και ο σχεδιασμός των εκκινήτων μπορεί να έχουν προκαλέσει πρόσθετες παραλλαγές. Έτσι λοιπόν, λόγω των θεμελιωδών διαφορών στα πειράματα απόδειξης βασικών υποθέσεων, τις μελέτες του πεδίου και τα αντιπαραβαλλόμενα αποτελέσματα των Schwiertz et al., (2010), φαίνεται πρόωρο να προταθεί ένας ορισμένος τύπος του συνόλου των γονιδίων των μικροβίων του εντέρου ως βιοδείκτης για την παχυσαρκία στον άνθρωπο ή να αναγνωριστούν τα μεθανογόνα ως πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες αυτής. Απαιτούνται πολλές ακόμη κλινικές μελέτες για να καθοριστεί μια συνεπής θεωρία σχετικά με την έκταση της επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στην παχυσαρκία, καθώς προκαλεί ενδιαφέρον ότι η μείωση των Bacteroidetes και των bifidobacteria επηρεάζει την παχυσαρκία (Cani et al., 2008).

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Cani et al., (2008), ο *διαβήτης και η παχυσαρκία χαρακτηρίζονται από φλεγμονή χαμηλής βαθμίδας*, η μοριακή προέλευση της οποίας είναι άγνωστη. Η μεταβολική ενδοτοξαιμία ελέγχει τον φλεγμονώδη τόνο, την αύξηση του βάρους του σώματος και τον διαβήτη και, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ρυθμίζει τον μικροβιακό ιστό και τη συγκέντρωση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) στο πλάσμα, δηλαδή την μεταβολική ενδοτοξαιμία. Βρέθηκε ότι οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου ελέγχουν την εμφάνιση μεταβολικών ασθενειών, όπως η ενδοτοξαιμία, η φλεγμονή και οι σχετικές διαταραχές με έναν μηχανισμό που θα μπορούσε να αυξήσει την διαπερατότητα του εντέρου. Οι Cani et al., (2008) προτείνουν την ανάπτυξη στρατηγικών για την αλλαγή του μικροβιώματος του εντέρου για τον έλεγχο της διαπερατότητας του εντέρου, της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας και των συναφών διαταραχών.

Παρόλα αυτά, θεωρείται ότι είναι δύσκολο να εξαχθούν συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τη σημασία των διαφόρων βακτηριακών ομάδων στην παχυσαρκία, καθώς στα πειράματα είναι *δύσκολο να ληφθούν υπόψη όλες οι παράμετροι επηρεασμού* όπως η διατροφή, το γενετικό υπόβαθρο, η συνολική φυσική κατάσταση κλπ. (Schwiertz et al., 2010).

## 5 Διατροφικές συνήθειες που προάγουν την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος

---

### 5.1 Οφέλη από τη δίαιτα βασισμένη σε φυτικές τροφές

Έπειτα από την ανασκόπηση δεδομένων από 87 δημοσιευμένες μελέτες, οι Berkow & Barnard (2006), ανέφεραν ότι μια δίαιτα χορτοφαγική ή αυστηρά χορτοφαγική (vegan) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την απώλεια βάρους. Διαπίστωσαν επίσης ότι τα άτομα που ακολουθούν χορτοφαγική διατροφή έχουν χαμηλότερα ποσοστά καρδιακών παθήσεων, υψηλής αρτηριακής πίεσης, διαβήτη και παχυσαρκίας. Επιπλέον, η ανασκόπηση αυτή δείχνει ότι η απώλεια βάρους σε χορτοφάγους δεν εξαρτάται από την άσκηση και εμφανίζεται με ρυθμό περίπου 0.45 κιλά την εβδομάδα. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι μια αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα προκάλεσε δαπάνη περισσότερων θερμίδων μετά από τα γεύματα, σε αντίθεση με τη μη αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα, που μπορεί να προκαλέσει δαπάνη λιγότερων θερμίδων επειδή τα τρόφιμα αποθηκεύονται ως λίπος (Berkow & Barnard, 2006).

Οι Farmer et al. (2011) προτείνουν ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες μπορεί να είναι καλύτερες για τη διαχείριση του σωματικού βάρους και μπορεί να είναι πιο θρεπτικές από τις δίαιτες που περιέχουν κρέας. Φάνηκε ακόμη, ότι οι *χορτοφάγοι ήταν πιο αδύνατοι από τα άτομα που κατανάλωναν κρέας*. Βρέθηκε επίσης, ότι οι χορτοφάγοι καταναλώνουν περισσότερο μαγνήσιο, κάλιο, σίδηρο, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, φολικό οξύ, βιταμίνες και λιγότερο συνολικό λίπος. Έτσι λοιπόν, εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες είναι θρεπτικά πυκνές και μπορούν να συνιστώνται για τη διαχείριση του βάρους χωρίς να γίνεται συμβιβασμός στην ποιότητα της διατροφής.

Οι Wang & Beydoun (2009), ανέλυσαν τα εθνικά αντιπροσωπευτικά δεδομένα που συλλέχθηκαν στην Εθνική Έρευνα Υγείας και Διατροφής (National Health and Nutrition Examination Survey) για την περίοδο 1999-2004. Στόχος της μελέτης αυτής ήταν να αναλυθούν οι συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος και της παχυσαρκίας. Χρησιμοποιώντας αναλύσεις παλινδρόμησης, φάνηκε ότι υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος και της παχυσαρκίας.



Η επιτροπή της Οξφόρδης (Oxford component of the European Prospective Investigation), αξιολόγησε τις μεταβολές του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ σε μια πενταετία, σε άνδρες και γυναίκες που καταναλώνουν κρέας, που καταναλώνουν ψάρια, σε χορτοφάγους και σε vegan, στο Ηνωμένο Βασίλειο (Tuso et al., 2013). Κατά τη διάρκεια των πέντε ετών της μελέτης, η μέση ετήσια αύξηση βάρους ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ατόμων που είχαν μεταβεί σε διατροφή που περιέχει λιγότερες ζωικές τροφές. Η μελέτη ανέφερε επίσης σημαντική διαφορά στο ΔΜΣ με βάση την ηλικία, στα άτομα που κατανάλωναν κρέας έχοντας τον υψηλότερο ΔΜΣ ενώ οι αυστηρά χορτοφάγοι είχαν το χαμηλότερο ΔΜΣ. (Rosell et al., 2006). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από την Adventist Health Study (Tonstad et al., 2009).

Σύμφωνα με τους Sabaté & Wien (2010), επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες συνδέονται με χαμηλότερο ΔΜΣ και χαμηλότερη επικράτηση της παχυσαρκίας σε ενήλικες και σε παιδιά. Μια μετα-ανάλυση μελετών χορτοφαγικής διατροφής σε ενήλικες, υπολόγισε μια μειωμένη διαφορά σωματικού βάρους 7,6 κιλών για τους άνδρες και 3,3 κιλών για τις γυναίκες, γεγονός που οδήγησε σε μείωση του ΔΜΣ κατά 2 μονάδες. Ομοίως, σε σύγκριση με τους μη χορτοφάγους, τα παιδιά που ακολουθούσαν χορτοφαγική διατροφή, είναι πιο αδύνατα και η διαφορά τους στο ΔΜΣ γίνεται μεγαλύτερη κατά την εφηβεία. Μελέτες που διερευνούν τον κίνδυνο του υπερβολικού βάρους, των ομάδων τροφίμων και των διατροφικών προτύπων, υποδηλώνουν ότι μια διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα, φαίνεται να είναι μια λογική προσέγγιση για την πρόληψη της παχυσαρκίας στα παιδιά. Οι δίαιτες που βασίζονται σε φυτικά τρόφιμα έχουν χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα και υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, φυτικές ίνες και νερό, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την κορεσμό και τις ενεργειακές δαπάνες σε κατάσταση ηρεμίας (REE). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι τα διαιτητικά πρότυπα που βασίζονται σε φυτικά τρόφιμα καλό είναι να ενθαρρύνονται για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής υγείας (Sabaté & Wien, 2010)

Οι δίαιτες βασισμένες στα φυτικά τρόφιμα έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες από τις δίαιτες που βασίζονται σε ζωικά τρόφιμα και η μικροβιακή ζύμωση των πολυσακχαριτών της διατροφής μπορεί να παρέχει έως και το 10% της πρόσληψης ενέργειας από τον άνθρωπο. Επιπλέον, μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες διεγείρει μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα ως προς την εκτέλεση αρκετών ευεργετικών

λειτουργιών όπως η προστασία από φλεγμονή, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακές παθήσεις και υψηλή αρτηριακή πίεση (Kumar et al., 2016).

Οι Turnbaugh et al., (2009b) έχουν πραγματοποιήσει μια συγκριτική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της διατροφής στη φυσιολογία του ξενιστή με τη αλλαγή από δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και πλούσια σε φυτικούς πολυσακχαρίτες σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε ζάχαρη, σε ποντίκια απαλλαγμένα από μικροβιακά κύτταρα και αποικισμένα με ανθρώπινο εντερικό microbiome. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι η αλλαγή διαίτας μέσα σε μια μόνο ημέρα άλλαζε την έκφραση των γονιδίων του εντερικού microbiome και τις μεταβολικές οδούς. Έχει αναφερθεί επίσης, ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες εμπλουτίζουν την αφθονία των *Bacteroidetes* και μειώνουν την αφθονία των *Firmicutes* (Kumar et al., 2016).

Σε μελέτη των De Filippo et al (2010), συγκρίθηκε το μικροβίωμα κοπράνων των παιδιών από την Ευρώπη και από ένα αφρικανικό χωριό της Μπουρκίνα Φάσο, λαμβάνοντας υπόψη τις σημαντικές διαφορές στις δίαιτες και των δύο δειγμάτων. Ενδιαφέρον είναι ότι παρατηρήθηκε μια μοναδική αφθονία του γένους *Prevotella* και *Xylanibacter* κατά την κατανάλωση τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε διαιτητικές ίνες. Αυτά τα γένη εκφράζουν γονίδια που εμπλέκονται στην υδρόλυση της κυτταρίνης και της ξυλάνης. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι δίαιτες που περιέχουν φυτικές ίνες μπορούν να δρουν βοηθητικά στην ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος ως προς την προστασία του ξενιστή από φλεγμονές και μη λοιμώδεις παθήσεις του παχέος εντέρου, εξ' αιτίας της μεγάλης αφθονίας του *Faecalibacterium prausnitzii* μαζί με άλλα βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs).

Ομοίως, από μερικές μελέτες έχει καταδειχθεί ότι η χαμηλή αφθονία του *F. prausnitzii* συσχετίζεται με τη νόσο του Crohn (CD) και την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Επιπροσθέτως, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι το βουτυρικό, ένα από τα προϊόντα των βακτηρίων που παράγουν SCFAs, θα μπορούσε να παίξει πολλούς επωφελείς ρόλους για τη βελτίωση της υγείας των ηλικιωμένων (Kumar et al., 2016). Οι Govindarajan et al. (2011) έχουν παρατηρήσει ότι το βουτυρικό νάτριο (sodium butyrate) ενισχύει τη λειτουργία μνήμης σε άτομα με νόσο Alzheimer σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.

## 5.2 Στόχευση της δυσβίωσης που προκαλείται από τη δίαιτα υψηλού λίπους για την πρόληψη της παχυσαρκίας

Πρόσφατες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυνατότητα θεραπευτικής στόχευσης του εντερικού microbiome για τη μείωση της παχυσαρκίας. Παρόλο που έχει ακόμα πολύ μέλλον, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει πολλά υποσχόμενα ευρήματα. Η πλειοψηφία των μελετών μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιήσει *προβιοτικά* για να στοχεύσουν τη δυσβίωση που προκαλείται από διατροφή υψηλή σε λιπαρά (HFD) και διαπιστώνεται μείωση στη λιπώδη μάζα μαζί με βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη, μειωμένα επίπεδα LPS και μειωμένη φλεγμονή. Παρομοίως, ο *Saccharomyces boulardii* Biocodex, ένας προβιοτικός ζυμομύκητας, μείωσε το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα, την ηπατική στεάτωση και τη φλεγμονώδη τάση σε παχύσαρκους και διαβητικούς ποντικούς, ανθεκτικούς σε λεπτίνη με δραματικές αλλαγές στην μικροβιακή σύνθεση του εντέρου. Επιπλέον, το *πρεβιοτικό ολιγοφρουκτόζη*, μείωσε την πρόσληψη ενέργειας, την αύξηση βάρους και το λίπος και τόσο ολιγοφρουκτόζη όσο και το προβιοτικό *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB12 βελτίωσε τη γλυκαιμία (Murphy et al., 2015).

Ο Park et al. (2013), ανέφεραν ότι τα ποντίκια που ακολουθούσαν *HFD* και έλαβαν τροφή με *Lactobacillus curvatus* HY7601 και *Lactobacillus plantarum* KY1032 είχαν μειωμένη αύξηση βάρους και συσσώρευση λίπους καθώς και μειωμένη ινσουλίνη στο πλάσμα, λεπτίνη, ολική χοληστερόλη και βιοδείκτες ηπατικής τοξικότητας, που συσχετίστηκαν με αλλαγές στη βακτηριακή σύνθεση του εντέρου και τη ποικιλότητα.

Υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν μια πιθανή ευεργετική επίδραση φυτικών συστατικών στην αλλαγή της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου σε μοντέλα παχυσαρκίας. Η *κερκετίνη* ή *κουερσετίνη* (*quercetin*) αλλά όχι η ρεσβερατρόλη ήταν αποτελεσματική στη μείωση της δυσβίωσης που προκλήθηκε από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σακχαρόζη. Αν και αυτό συσχετίστηκε με μειωμένη ινσουλίνη στον ορό και μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αυτά τα αποτελέσματα αναφέρθηκαν επίσης για την ρεσβερατρόλη, η οποία ελάχιστα τροποποίησε το προφίλ των βακτηρίων του εντέρου. Ομοίως, το *εκχύλισμα πράσινου τσαγιού* που έχει υποστεί ζύμωση αναφέρθηκε ότι άλλαξε τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου και αυτό συνδέθηκε με τη μείωση της λιπώδους μάζας, τη μείωση της φλεγμονής και την ανακούφιση από τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Ακόμη, ένα *εκχύλισμα βακκίνιου μακρόκαρπου* (*cranberry*)

πλούσιο σε πολυφαινόλη αναφέρθηκε για την προστασία των ποντικών από τη παχυσαρκία που προκαλείται από τη διατροφή και τις μεταβολικές διαταραχές, η οποία συσχετίστηκε με αναλογική αύξηση του πληθυσμού *Akkermansia spp* (Murphy et al., 2015).

### 5.3 Μεσογειακή διατροφή και δίαιτα DASH

Οι παραδοσιακές δίαιτες που αναπτύσσονται σε χώρες που περιβάλλουν τη Μεσόγειο Θάλασσα έχουν συνδεθεί με χαμηλότερα ποσοστά καρδιακών παθήσεων και άλλων χρόνιων παθήσεων. Τέτοιες δίαιτες φαίνεται επίσης να εφαρμόζονται καλά και σε ξένους πληθυσμούς. Μεταξύ των 166.012 γυναικών που συμμετείχαν στη Μελέτη Διατροφής και Υγείας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (AARP), εκείνες των οποίων η δίαιτα προσομοίαζε περισσότερο την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, μείωσαν τον κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (πολυπαραγοντικό HR 0,80, 95% CI, 0,75-0,85), την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (πολυπαραγοντικό HR 0,81, 95% CI, 0,68-0,97) και τη θνησιμότητα από καρκίνο (πολυπαραγοντικό 0,88, 95% CI, 0,78-1,00) σε σύγκριση με εκείνες που ακολουθούσαν διατροφή δυτικού τύπου. Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και στους άνδρες. Ο αντίκτυπος ήταν ακόμη μεγαλύτερος στους καπνιστές (Mitrouti et al, 2007). Η μεσογειακή διατροφή έχει και άλλα οφέλη για την υγεία, όπως ο μειωμένος κίνδυνος καρκίνου, η νόσος του Parkinson και η νόσος του Alzheimer. Έχει επίσης συσχετιστεί με τον έλεγχο του άσθματος και τη βελτίωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. (Skoldstam et al., 2003).

Παρόλο που δεν υπάρχει ενιαία δίαιτα που να μπορεί να ονομαστεί ως μεσογειακή διατροφή, τα χαρακτηριστικά που την «αντιπροσωπεύουν» είναι η υψηλή περιεκτικότητα σε εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, υψηλή περιεκτικότητα σε τρόφιμα ολικής αλέσεως και σε φυτικές ίνες και σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηρούς καρπούς. Μικρές μερίδες τυριού και γιαούρτι τρώγονται καθημερινά ενώ τα ψάρια καταναλώνονται ποικιλοτρόπως. Το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά, τα αυγά και τα γλυκά καταναλώνονται με φειδώ. Οι μέτριες ποσότητες κόκκινου κρασιού συμπληρώνουν τα γεύματα και η τακτική φυσική δραστηριότητα αποτελεί μέρος της καθημερινής ζωής. Παράδειγμα δίαιτας μεσογειακού τύπου παρατίθεται στον Πίνακα 4 (Skerrett & Willett, 2010).

Στη δεκαετία του 1990, το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος της Αμερικής (National Heart, Lung, and Blood Institute) διεξήγαγε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή με το όνομα: Διαιτητικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης (DASH) (Dietary Approaches to Stop Hypertension), για να διαπιστώσει αν ορισμένες αλλαγές στη διατροφή θα μπορούσαν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση. Η δίαιτα DASH δίνει έμφαση στα φρούτα, στα λαχανικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά και περιορίζει το κόκκινο κρέας, τα κορεσμένα λίπη και τα γλυκά. Σε σύγκριση με τη μέση αμερικανική διατροφή, η δίαιτα DASH μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση των συμμετεχόντων κατά μέσο όρο 5,5 mmHg και η διαστολική πίεση κατά 3 mmHg (Appel et al., 1997· Skerrett & Willett, 2010).

Η προσέγγιση της DASH με *χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο* ήταν ακόμα πιο αποτελεσματική και τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα από τις δοκιμές των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η επίδραση της δίαιτας DASH υπερβαίνει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Από τότε έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το σωματικό βάρος, τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και του εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά και την ανάπτυξη λίθων στα νεφρά (Taylor et al., 2009).

*Πίνακας 4 Στοιχεία δύο υγιεινών διατροφικών προτύπων (Skerrett & Willett, 2010)*

<p>Μεσογειακού- τύπου διατροφή</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά, τα φασόλια, τα καρύδια και οι σπόροι τρώγονται καθημερινά και αποτελούν την πλειοψηφία των τροφίμων που καταναλώνονται.</li> <li>• Το λίπος, το μεγαλύτερο ποσοστό από το ελαιόλαδο, μπορεί να αποτελεί ως και το 40% των ημερήσιων θερμίδων.</li> <li>• Μικρές μερίδες τυριού ή γιαουρτιού καταναλώνονται συνήθως κάθε μέρα μαζί με μια μερίδα ψαριών, πουλερικών ή αυγών.</li> <li>• Το κόκκινο κρέας καταναλώνεται περιστασιακά.</li> <li>• Μικρές ποσότητες κόκκινου κρασιού καταναλώνονται συνήθως με τα γεύματα.</li> </ul> <p>Αυτές οι δίαιτες είναι <i>χαμηλές σε κορεσμένα λιπαρά</i> και έχουν <i>υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες</i>.</p>
--	---

<p>Δίαιτα DASH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σπόροι και προϊόντα σιτηρών: 7-8 μερίδες*, περισσότερο από τα μισά από αυτά είναι ολικής αλέσεως</li> <li>• Φρούτα: 4-5 μερίδες</li> <li>• Λαχανικά: 4-5 μερίδες</li> <li>• Χαμηλά σε λιπαρά ή άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα: 2-3 μερίδες</li> <li>• Άπαχο κρέας, ψάρι, πουλερικά: 2 μερίδες ή λιγότερα</li> <li>• Ξηροί καρποί, σπόροι και όσπρια: 4-5 μερίδες την εβδομάδα</li> <li>• Προστιθέμενα λίπη: 2-3 μερίδες την ημέρα</li> <li>• Γλυκά: περιορισμένα</li> </ul> <p>Η κατανομή θρεπτικών συστατικών της διαίτας DASH ήταν: συνολικό λίπος, το 27% των θερμίδων, κορεσμένα λιπαρά, το 6% των θερμίδων, χοληστερόλη, 150 mg. πρωτεΐνη, 18% των θερμίδων, υδατάνθρακες, το 55% των θερμίδων, φυτικές ίνες, 30 g. νάτριο, 2.300 mg. κάλιο, 4.700 mg. ασβέστιο, 1.250 mg και μαγνήσιο, 500 mg.</p>
--------------------	---

\*Στη δίαιτα DASH, οι αναφερόμενες μερίδες βασίζονται σε μια δίαιτα 2.000 θερμίδων/ημέρα.

#### 5.4 Επίδραση της διατροφής στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα

Η συρρίκνωση της διατροφικής ποικιλομορφίας του ξενιστή και η μειωμένη πρόσληψη βασικών θρεπτικών συστατικών, μπορούν να μειώσουν τη διαθεσιμότητα υποστρωμάτων για ειδική ανάπτυξη μικροβίων και να συμβάλλουν στην εντερική δυσβίωση. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα σύγχρονα διατροφικά πρότυπα έχουν υποστεί σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση, με αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος, τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και ραφινρισμένων σακχάρων. Αυτή η «δυτικοποίηση» της διατροφής μαζί με τον καθιστικό τρόπο ζωής οδηγεί σε τροποποιήσεις στο εντερικό

μικροβίωμα, γεγονός που μπορεί να συμβάλει εν μέρει στην αύξηση των χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών, όπως είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η παχυσαρκία, η κατάθλιψη, οι αλλεργίες, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι αυτοάνοσες διαταραχές (Maslowski & Mackay, 2011).

Είναι επομένως σαφές ότι για να βελτιωθεί η διατροφική αξία των τροφίμων και συνεπώς την ανθρώπινη υγεία, είναι απαραίτητο να κατανοηθούν οι βιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της διατροφής και του μικροβιώματος. Όπως αναφέρθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια, πολλές μελέτες σε ανθρώπους έχουν αξιολογήσει τη διατροφική επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με πολλές μελέτες σε ανθρώπους, η γενίκευση των αποτελεσμάτων περιορίζεται από τις δυσκολίες ελέγχου των πιθανών επιδραστικών μεταβλητών, όπως η συνήθης διατροφή και ο τρόπος ζωής. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι τυπικά η αλληλούχιση του ανθρώπινου μικροβιώματος του εντέρου διεξάγεται σε δείγματα περιττωμάτων, τα οποία μπορεί να μην αντανακλούν με ακρίβεια τη σύνθεση των μικροβίων των διαφόρων εντερικών τμημάτων. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, ένα μεγάλο μέρος αυτών των δεδομένων για τον άνθρωπο είναι χρήσιμο ώστε να εκτιμηθεί ο ρόλος των διαφόρων διατροφικών προτύπων στη σύνθεση και λειτουργία μικροβιώματος (Oriach et al., 2016).

#### **5.4.1 Διατροφή σε αστικές και αγροτικές περιοχές**

Πολλές μελέτες που συγκρίνουν τις αγροτικές και τις αστικές κοινότητες έχουν αποκαλύψει συγκεκριμένες προσαρμογές του μικροβιώματος στα αντίστοιχα περιβάλλοντα. Οι προσαρμογές στην δυτικοποίηση έχουν οδηγήσει σε σημαντική απώλεια αρκετών βακτηριακών ειδών και επομένως σε επακόλουθη μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας και της σταθερότητας. Μελέτες έχουν καταδείξει ξεκάθαρα αυτή τη μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας (Schnorr et al., 2014).

Επιπλέον, πρόσφατες έρευνες έχουν αναφέρει τις επιπτώσεις της διατροφής στη μικροβιακή βιοποικιλότητα μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ανθρώπων. Τα παιδιά της Αφρικής, που καταναλώνουν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, παρουσιάζουν λιγότερα δυνητικά παθογόνα βακτήρια και μεγαλύτερο βαθμό ποικιλομορφίας και μικροβιακού πλούτου από ότι τα ευρωπαϊκά παιδιά που καταναλώνουν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (δυτικού τύπου διατροφή) (De Filippo et al., 2010). Τα παιδιά που κατοικούν στην Αφρική είχαν εξάντληση στα

Firmicutes και μεγαλύτερη αφθονία των φυλών Bacteroidetes (Xylanibacter και Prevotella), ενώ τα παιδιά στην Ευρώπη παρουσίασαν σημαντική αύξηση των Firmicutes (Faecalibacterium και Acetitomaculum) και Enterobacteriaceae (Shigella και Escherichia). Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν όσον αφορά την αύξηση του γένους Prevotella στους αγροτικούς πληθυσμούς της Αφρικής σε σύγκριση με τους Αμερικανικούς πληθυσμούς (Ou et al., 2013).

#### **5.4.2 Μεσογειακή Διατροφή**

Η *μεσογειακή διατροφή* χαρακτηρίζεται από αφθονία σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και σε μονοακόρεστα ή ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά. Ως εκ τούτου θεωρείται ως το πρότυπο για τη καλύτερη δυνατή υγεία. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε την ικανότητα μιας μεσογειακά εμπνευσμένης αντιφλεγμονώδους δίαιτας, να μειώσει τη φλεγμονή στη νόσο του Crohn. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν αύξηση των ομάδων Bacteroidetes και Clostridium και μείωση του πληθυσμού Proteobacteria και Bacillaceae (Marlow et al., 2013).

Ακόμη, οι De Filippis et al (2015) παρατήρησαν ότι τα ιταλικά άτομα με υψηλή προσήλωση σε μια μεσογειακή διατροφή είχαν μεγαλύτερη αφθονία των Prevotella και λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Αντιστρόφως, εκείνοι με χαμηλή προσκόλληση είχαν υψηλότερο ουρικό οξύ της τριμεθυλαμίνης (TMAO), το οποίο συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία του εντέρου, την καρδιαγγειακή νόσο και τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

#### **5.4.3 Χορτοφαγικές και αυστηρά χορτοφαγικές δίαιτες**

Πέραν των ευεργετικών επιπτώσεων των *χορτοφαγικών διατροφών* σε σειρά χρόνιων ασθενειών αλλά και μεταβολικών και φλεγμονωδών ασθενειών, *οδηγούν σε ένα μοναδικό προφίλ μικροβιώματος του εντέρου που χαρακτηρίζεται από μείωση των παθοβιοτικών (pathobionts)*. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι χορτοφαγικές και οι αυστηρά χορτοφαγικές δίαιτες μειώνουν σημαντικά τις μικροβιακές απορριψίσεις του Bacteroides fragilis σε σύγκριση με τη παμφάγα διατροφή. Σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε τη διατροφή των χορτοφάγων με αυτή των παμφάγων παρατηρήθηκε υψηλότερη αναλογία (%) Bacteroides-Prevotella, Bacteroides thetaiotaomicron, Clostridium clostridioforme και



*Faecalibacterium prausnitzii*, αλλά χαμηλότερη αναλογία (%) του *Clostridium* της ομάδας XIVa στη χορτοφαγική διατροφή (Matijašić et al., 2014).

#### **5.4.4 Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες**

Πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες μπορούν να προωθήσουν τη διαφοροποίηση του μικροβιώματος προάγοντας τα υδρολυτικά βακτήρια και διεγείροντας την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Οι δίαιτες υψηλών φυτικών ινών έχουν συσχετιστεί θετικά με την παρουσία των *Actinobacteria* και των *Bacteroidetes*. Μία μελέτη έδειξε ότι τρεις δίαιτες πλούσιες όλες σε φυτικές ίνες αλλά με διαφορετικά δημητριακά ολικής αλέσεως (κριθάρι, καστανό ρύζι ή συνδυασμός και των δύο) αύξησαν τη μικροβιακή ποικιλομορφία, την αναλογία *Firmicutes* / *Bacteroidetes* και την αφθονία του γένους *Blautia* σε δείγματα κοπράνων ( Martinez et al., 2013). Επιπλέον, η χορήγηση κριθαριού ολικής αλέσεως προκάλεσε αύξηση στα *Bifidobacteria*, που θεωρείται θετικός δείκτης της πρεβιοτικής δραστηριότητας. Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε αύξηση των *Bifidobacteria* και μείωση των *Bacteroides* spp. και της ομάδας *Clostridium histolyticum*, σε μια ομάδα υπέρβαρων ενηλίκων μετά από την χορήγηση πρεβιοτικών (GOS). Καταδείχτηκε επίσης, ότι η χορήγηση του GOS αύξησε την αφθονία των *Bifidobacteriaceae* και της μειωμένης οικογένειας *Bacteroidaceae* (Oriach et al., 2016).

#### **5.4.5 Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος**

Τις τελευταίες δεκαετίες, η αύξηση της προσκόλλησης σε διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συνδέεται με την επιδημία της παχυσαρκίας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδηγούν σε μείωση των *Bacteroidetes* και αύξηση των *Firmicutes*. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να σχετίζονται με την αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου, μεγαλύτερη ικανότητα συλλογής και αποθήκευσης ενέργειας και φλεγμονή. Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διατροφική συμπλήρωση ως έναν πιθανό τρόπο για την εξασθένιση της δυσβίωσης του μικροβιώματος και των μεταβολικών δυσλειτουργιών που προκαλούνται από τις δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Παραδείγματος χάριν, οι πολυφαινόλες, το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ και η λήψη συμπληρωμάτων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου κατά τη διάρκεια της κατανάλωσης διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά,

φαίνεται να βελτιώνουν τη δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου (Murphy et al., 2015· Oriach et al., 2016).

#### **5.4.6 Δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη**

Η δυτική διατροφή γνώρισε σημαντική αύξηση της περιεκτικότητας της σε πρωτεΐνες τους τελευταίους χρόνους. Αυτό έχει οδηγήσει σε πολλές έρευνες που εξετάζουν τις διακυμάνσεις της πρόσληψης μακροθρεπτικών ουσιών προκειμένου να διαχειριστεί το σωματικό βάρος. Οι διατροφικές πρωτεΐνες υφίστανται πρωτεόλυση στον αυλό (luminal) και μεταγενέστερο μεταβολισμό από το μικροβίωμα στο παχύ έντερο που προκαλεί την παραγωγή πολυάριθμων μεταβολιτών που προέρχονται από αμινοξέα όπως φαινόλες, ινδόλες, αμίνες, σουλφίδια, αμμωνία και μονοκαρβοξυλικά οξέα (Oriach et al., 2016). Είναι ενδιαφέρον ότι οι Clarke et al. (2014) υπέδειξαν τη σημασία της άσκησης στη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος, της ανοσίας του ξενιστή και του μεταβολισμού του ξενιστή και του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζει η διατροφή. Συγκρίθηκαν ελίτ επαγγελματίες παίκτες ράγκμπι με υγιείς άνδρες, βρίσκοντας μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωτεϊνών και της μικροβιακής ποικιλομορφίας.

### **5.5 Επίδραση μεσογειακής διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα**

Με βάση την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου που προάγουν την υγεία, η αυστηρή χορτοφαγία, η χορτοφαγία ή η μεσογειακή διατροφή είναι η καλύτερη για την υγεία. Τα άτομα που ακολουθούν μεσογειακή διατροφή έχουν υψηλότερα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου - που προάγουν την υγεία - στο έντερο, σύμφωνα με νέα ευρήματα της έρευνας. Προσθέτοντας στον σημαντικό όγκο έρευνας που δείχνει ότι η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες είναι ευεργετική, μια νέα μελέτη δείχνει μια άμεση σχέση μεταξύ της ποσότητας των τροφών πλούσιων σε φυτικές που καταναλώνονται και της παραγωγής στο έντερο σημαντικών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA) που προάγουν την καλή υγεία. Οι συντάκτες της έρευνας καταλήγουν λέγοντας γιατί η μεσογειακού τύπου διατροφή θεωρείται ιδιαίτερα καλή (Vernon, 2015):

- Τα SCFAs είναι η σύνδεση, όπως λέγεται, με τα οφέλη για την υγεία που περιλαμβάνουν τη μείωση του κινδύνου φλεγμονωδών ασθενειών, του διαβήτη και των καρδιακών παθήσεων.

- Τα SCFAs παράγονται όταν οι φυτικές ίνες από τις διαιτητικές φυτικές τροφές ζυμώνονται στο κόλον. Τα SCFAs περιλαμβάνουν το οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ. Το βουτυρικό, για παράδειγμα, είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του παχέος εντέρου, καθιστώντας το ζωτικής σημασίας για την υγεία του παχέος εντέρου. Έχει αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Για τη μελέτη αυτή, αναλύθηκε η διατροφή 153 ενηλίκων από όλη την Ιταλία. Σε διάστημα μιας εβδομάδας σημείωσαν οτιδήποτε κατανάλωναν οι συμμετέχοντες. Αναλύθηκαν επίσης δείγματα κοπράνων και ούρων - ένας τρόπος αξιολόγησης των βακτηρίων του εντέρου και των «χημικών δακτυλικών αποτυπωμάτων» των μεταβολιτών. Από τους 153 συμμετέχοντες, 51 από αυτούς ήταν παμφάγοι, 51 ήταν χορτοφάγοι και 51 ήταν αυστηρά χορτοφάγοι. Το 88% της κατανάλωσης των αυστηρά χορτοφάγων, το 65% της κατανάλωσης των χορτοφάγων και το 30% της κατανάλωσης των ατόμων που ακολουθούσαν παμφάγα διατροφή πληροί τα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής (Vernon, 2015).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι υπήρχαν διακριτά πρότυπα μικροβιακής δραστηριότητας με βάση τα πρότυπα κατανάλωσης που είχαν οι άνθρωποι. Διαπιστώθηκε για παράδειγμα ότι όσοι κατανάλωναν μια διατροφή βασισμένη σε φυτικά τρόφιμα, κυρίως εκείνοι που ήταν αυστηρά χορτοφάγοι (vegan), είχαν υψηλότερα επίπεδα Bacteroidetes στο έντερο τους, ενώ εκείνοι που κυρίως κατανάλωναν μια διατροφή βασισμένη σε ζωικά τρόφιμα, είχαν υψηλότερα επίπεδα Firmicutes. Διαφορετικά μικροβιακά είδη σε αυτές τις κατηγορίες οργανισμών είναι περισσότερο ικανά να διασπάσουν τους πολύπλοκους υδατάνθρακες, με αποτέλεσμα την πολύ σημαντική παραγωγή SCFAs. Υψηλότερα επίπεδα SCFA βρέθηκαν μεταξύ των αυστηρά χορτοφάγων και των χορτοφάγων, καθώς και εκείνων που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή. Αποδεικνύεται ότι η ποσότητα των φρούτων, των λαχανικών, των όσπριων και των φυτικών ινών που καταναλώνονται, εξαρτάται πολύ περισσότερο από την παραγωγή των SCFAs παρά από το είδος του διατροφικού «συστήματος» που ακολουθείται. Ωστόσο, μπορεί να καταναλώνει κανείς κρέας και να επωφελείται από τις επιπτώσεις των SCFAs. Τα επίπεδα μιας ένωσης που συνδέεται με τη καρδιαγγειακή νόσο - το οξείδιο τριμεθυλαμίνης (TMAO) - ήταν πολύ υψηλότερα σε άτομα που κατανάλωναν κρέας απ' ό,τι στους χορτοφάγους και στους αυστηρά χορτοφάγους. Πηγές τριμεθυλαμίνης που μετατρέπει το ήπαρ σε TMAO περιλαμβάνουν τα αυγά, το βοδινό, το χοιρινό και το ψάρι. Φαίνεται λοιπόν ότι το να είναι

κανείς αυστηρά χορτοφάγος τον περισσότερο καιρό, χορτοφάγος μερικές φορές και να καταναλώνει περιστασιακά κρέας, δηλαδή να έχει μεσογειακή διατροφή, είναι το πιο ευεργετικό προφίλ για την υγεία του εντερικού μικροβιώματος και συνεπώς για την υγεία του ατόμου (Vernon, 2015).

Η πρώτη μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο *Clinical Endocrinology and Metabolism*, διεξήχθη σε μια περίοδο ενός έτους σε 20 παχύσαρκους συμμετέχοντες στο πλαίσιο της μελέτης CORDIOPREV (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention). Η μελέτη συνέκρινε μια μεσογειακή διατροφή (35% λίπος, 22% μονοακόρεστα) με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά & υψηλού επιπέδου υδατανθράκων (LFHCC) (28% λιπαρά, 12% μονοακόρεστα) ως προς τις μεταβολές της βακτηριδιακής ποικιλότητας που σχετίζονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον διαβήτη τύπου 2. Η κύρια πηγή λίπους για την ομάδα της μεσογειακής διατροφής ήταν το ελαιόλαδο, η ερευνητική ομάδα διένειμε το ελαιόλαδο σε όλους τους συμμετέχοντες για να διασφαλίσει ότι αυτό συνέβαινε. Και στις δύο δίαιτες εμφανίστηκαν αλλαγές στη βακτηριακή ποικιλομορφία, αλλά με διαφορετικούς τρόπους. Τα αποτελέσματά αυτά υποδεικνύουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση της μεσογειακής διατροφής και LFHCC, ασκεί προστατευτική δράση στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 με διαφορετικές ειδικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα, αυξάνοντας την αφθονία του γένους *Roseburia* και του *F. Prausnitzii* (Haro et al., 2016· Denning, 2016).

Μια δεύτερη μελέτη, η οποία διεξήχθη επίσης στο πλαίσιο της μελέτης CORDIOPREV είχε 239 συμμετέχοντες εκ των οποίων οι 138 συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο και οι 101 συμμετέχοντες χωρίς. Κατά την έναρξη της μελέτης υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στα βακτήρια του εντέρου και στις δύο ομάδες. Η σχετική αφθονία των γονιδίων *Bacteroides*, *Eubacterium* και *Lactobacillus* ήταν υψηλότερη στους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο. Η σχετική αφθονία 18 άλλων βακτηριακών ειδών ήταν χαμηλότερη στους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο κατά την έναρξη. Για να εκτιμηθεί εάν οι διαιτητικές παρεμβάσεις είχαν αντίκτυπο στο βακτηριακό προφίλ, τα βακτήρια εξετάστηκαν και πάλι μετά από 2 χρόνια. Στην ομάδα της Μεσογειακής διατροφής η αφθονία των *P. distasonis*, *B. Thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii*, *B. Adolescentis* και *B. Longum*, αυξήθηκε σημαντικά σε εκείνους με μεταβολικό σύνδρομο αλλά όχι σε άτομα χωρίς αυτό. Από την άλλη πλευρά, η αφθονία του *E. rectale* αυξήθηκε και ο *P. disansonis* μειώθηκε μόνο στην ομάδα του μη μεταβολικού συνδρόμου. Η μελέτη αυτή αποκάλυψε

ότι παρά το μεταβολικό σύνδρομο που εξακολουθεί να υπάρχει στους συμμετέχοντες, εμφανίζονται σημαντικές αλλαγές στα βακτηρίδια του εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, τα βακτήρια του εντέρου που βελτιώθηκαν σε αφθονία στην ομάδα του μεταβολικού συνδρόμου, φαίνεται να έχουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερόλης, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι τα βακτήρια του εντέρου μπορούν πράγματι να επηρεάσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, όμως οι αλλαγές αυτές δεν εμφανίστηκαν στην ομάδα του μη μεταβολικού συνδρόμου. Οι ερευνητές προτείνουν ότι είναι ένας *συνδυασμός φυτικών ινών και τροφίμων πλούσιων σε φαιολικές ενώσεις*, όπως το ελαιόλαδο, τα λαχανικά, τα φρούτα, το κρασί, που *συμβάλλουν σε αυτές τις θετικές αλλαγές στα βακτηρίδια του εντέρου* (Denning, 2016).

Πολλές δημοφιλείς δίαιτες, συμπεριλαμβανομένων του δυτικού τύπου, χωρίς γλουτένη, παμφάγα, χορτοφαγική, αυστηρά χορτοφαγική (vegan) και μεσογειακή, έχουν μελετηθεί για την ικανότητά τους να ρυθμίζουν το εντερικό μικροβίωμα. Σε αρκετές μελέτες, μια *δυτικού τύπου διατροφή* (υψηλή σε ζωικές πρωτεΐνες και λίπος, χαμηλή σε φυτικές ίνες) οδήγησε σε σημαντική *μείωση του αριθμού των συνολικών βακτηριδίων και των ευεργετικών ειδών Bifidobacterium και Eubacterium*. Η κατανάλωση δυτικού τύπου διατροφής έχει με την παραγωγή νιτροζαμινών που προάγουν τον καρκίνο (Rasnik et al., 2017).

Οι Sanz et al. (2010) παρακολούθησαν 10 υγιή άτομα που ακολουθούσαν διατροφή χωρίς γλουτένη για 30 ημέρες. Οι πληθυσμοί των "υγιών βακτηρίων" μειώθηκαν (Bifidobacterium και Lactobacillus), ενώ οι πληθυσμοί δυνητικά ανθυγιεινών βακτηρίων αυξήθηκαν παράλληλα με μειώσεις στην πρόσληψη πολυσακχαριτών μετά την έναρξη της δίαιτας. Συγκεκριμένα, ανιχνεύθηκε αύξηση στον αριθμό των E. Coli και των ολικών Enterobacteriaceae, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν περαιτέρω ευκαιριακά παθογόνα. Οι Bonder et al. (2016) διερεύνησαν επίσης την *επίδραση μιας βραχυπρόθεσμης δίαιτας χωρίς γλουτένη*, σημειώνοντας μειώσεις των Ruminococcus bromii και Roseburia faecis, με αυξημένα Victivallaceae και Clostridiaceae.

Οι διατροφικές συνήθειες των αυστηρά χορτοφάγων και των χορτοφάγων εμπλουτίζονται με φυτικές τροφές που έχουν υποστεί ζύμωση. Μια μελέτη συνέκρινε τη δίαιτα των αυστηρά χορτοφάγων και των χορτοφάγων σε μια απεριόριστη δίαιτα ελέγχου και διαπίστωσε ότι τόσο οι αυστηρά χορτοφάγοι όσο και οι χορτοφάγοι είχαν σημαντικά

χαμηλότερες μετρήσεις του είδους *Bifidobacterium* και *Bacteroides* ( $p < 0,001$ ). Είναι ενδιαφέρον ότι μια άλλη μελέτη βρήκε μια πολύ μέτρια διαφορά στα εντερικά microbiomes των αυστηρά χορτοφάγων έναντι σε άτομα που ακλουθούσαν παμφάγα διατροφή (Zimmer et al., 2012).

Η ασυμφωνία μεταξύ των δύο μελετών μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές μεθοδολογίες για τη διαμόρφωση των μικροβίων (καλλιέργεια έναντι ταξινόμησης ακολουθίας), διαφορετικές δίαιτες ομάδας ελέγχου ή και στη γενετική του ξενιστή. Θα χρειαστούν μελλοντικές μελέτες με προσεκτικό πειραματικό σχεδιασμό για την καλύτερη κατανόηση των διαφορικών αποτελεσμάτων της διατροφής των αυστηρά χορτοφάγων και των χορτοφάγων στο εντερικό microbiome. Η *μεσογειακή διατροφή* θεωρείται ως μια ιδιαίτερα υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή. Διακρίνεται από ένα ευεργετικό προφίλ λιπαρών οξέων, πλούσιο σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, υψηλά επίπεδα πολυφαινόλων και άλλων αντιοξειδωτικών, υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και άλλων χαμηλών γλυκαιμικά υδατανθράκων και χαρακτηρίζεται από σχετικά μεγαλύτερη πρόσληψη φυτικής από ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα, το ελαιόλαδο, διάφορα φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, όσπρια και ξηροί καρποί, η μέτρια κατανάλωση ψαριών, πουλερικών και κόκκινου κρεασιού, αλλά και η χαμηλότερη πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, μεταποιημένου κρέατος και γλυκών, χαρακτηρίζουν την *παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή* (Lopez-Legarrea et al., 2014).

Οι De Filippis et al. (2015) διερεύνησαν τα πιθανά οφέλη της μεσογειακής διατροφής, συγκρίνοντας άτομα με τη συνηθισμένη παμφάγα διατροφή, με χορτοφαγική διατροφή και με αυστηρά χορτοφαγική διατροφή. Παρατηρήθηκε λοιπόν, ότι η πλειοψηφία των αυστηρά χορτοφάγων και των χορτοφάγων, αλλά μόνο το 30% των παμφάγων, είχε μεγάλη προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή. Εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και των αυξημένων επιπέδων των SCFAs των κοπράνων, των βακτηρίων *Prevotella* και των Firmicutes. Ταυτόχρονα, η *χαμηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή* συσχετίστηκε με αυξημένο ουρικό οξύ της τριμεθυλαμίνης, το οποίο σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πληθώρα άλλων μελετών καταδεικνύουν ότι τα τρόφιμα που περιλαμβάνονται στην τυπική μεσογειακή διατροφή δρουν ευεργετικά στην παχυσαρκία, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στη φλεγμονή. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να μεσολαβούν από τις αυξήσεις

λόγω της διατροφής στο *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Prevotella*, και να μειώνονται στο *Clostridium* (Rasnik et al., 2017).

## 6 Συμπεράσματα βιβλιογραφικής έρευνας

---

Με το πέρας της βιβλιογραφικής αυτής έρευνας είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταδειχθεί αν τελικά αν η διατροφή επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα και με ποιο τρόπο, αν η παχυσαρκία συνδέεται με το εντερικό μικροβίωμα, αν το μικροβίωμα του εντέρου προδιαθέτει για την εμφάνιση της παχυσαρκίας και ποιες είναι οι βέλτιστες διατροφικές συνήθειες για την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος.

Φαίνεται λοιπόν, ότι το μικροβίωμα του εντέρου *εμπλέκεται* στην διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου σώματος, στη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας, στη ρύθμιση της λιπογένεσης και στη ρύθμιση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου. Μπορεί να *μεταβάλλεται* ανάλογα με την ηλικία, τις διαιτητικές συνήθειες, την κατάσταση της υγείας, την φυσική δραστηριότητα, την λήψη αντιβιοτικών, τους γεωγραφικούς παράγοντες και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο μητρικός θηλασμός, ο τρόπος γέννησης (με καισαρική τομή ή με φυσιολογικό τοκετό).

Η *υγεία του εντερικού μικροβιώματος* φαίνεται από το αν επιτελεί *σωστά τις λειτουργίες* του. Εφόσον λοιπόν, λειτουργεί ελέγχοντας την κατανάλωση ενέργειας και την αποθήκευσή της και ως παράγοντας για την αποθήκευση λίπους, είναι φυσιολογικό, εάν ένα άτομο καταναλώσει περισσότερη τροφή από αυτή που «ξοδεύει», το εντερικό μικροβίωμα να *αντλήσει από την πλεονάζουσα ποσότητα παραπάνω* ενέργεια, με αποτέλεσμα την *περίσσεια αποθήκευσης ενέργειας*.

Φαίνεται επίσης ότι *ανταποκρίνεται εύκολα στη διατροφή και προσαρμόζεται* στις *διατροφικές συνήθειες*. Με βραχυπρόθεσμη μεταβολή της διατροφής έχει δειχθεί ότι παρ' όλο που το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλει τη σύνθεση του, μπορεί εύκολα να επανέλθει στην πρότερη σύνθεση του. Η μακροπρόθεσμη ακολούθηση κάποιου τύπου διατροφής πιθανότατα επηρεάζει το μικροβίωμα. Ωστόσο, μπορεί να υποδεικνύεται ότι η διατροφή επιδρά στο εντερικό μικροβίωμα *αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να λαμβάνουν υπόψη τους όλες τις παραμέτρους που το επηρεάζουν*, έτσι ώστε να μπορεί να εξαχθεί ένα συμπέρασμα με αξιοπιστία και επαναληψιμότητα. Προφανώς και ο κάθε άνθρωπος έχει ένα δικό του πολύ ξεχωριστό, μοναδικό εντερικό μικροβίωμα και για αυτό το λόγο είναι



δύσκολο να καθοριστεί ποια είναι η βέλτιστη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος για την επίτευξη καλής υγείας.

Έχει βρεθεί πως η σύνθεση του μικροβιώματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία, δρα με τον να αυξάνει την ικανότητα του ξενιστή να αντλεί περισσότερες θερμίδες από την τροφή που υφίσταται πέψη. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ο αυξημένος λόγος *Firmicutes/ Bacteroidetes*, φαίνεται να συμβάλει σημαντικά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά τον αποικισμό του μικροβιώματος του εντέρου, καθώς προκύπτει μείωση των *Bacteroidetes*, αύξηση των *Firmicutes* και των *Proteobacteria*, ενώ σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται να προκύπτει αύξηση των *Bacteroidetes*, μείωση των *Firmicutes*. Μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις για τις αναλογίες που δρουν ευεργετικά στην υγεία, όμως δεν υπάρχουν αποδείξεις και ισχυρές συσχετίσεις για τη βέλτιστη σύνθεση.

Η διατροφή μεσογειακού τύπου θεωρείται ιδιαίτερα ευεργετική καθώς εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης σε αυτή και των αυξημένων επιπέδων των SCFAs των κοπράνων, των βακτηρίων *Prevotella* και των *Firmicutes*. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι σε άτομα με υψηλή προσήλωση σε μια μεσογειακή διατροφή βρέθηκε μεγαλύτερη αφθονία λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, ενώ σε άτομα με χαμηλή προσκόλληση παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ουρικού οξείδιου της τριμεθυλαμίνης. Ωστόσο, μια δυτικού τύπου διατροφή (υψηλή σε ζωικές πρωτεΐνες και λίπος, χαμηλή σε φυτικές ίνες) σε διάφορες μελέτες φάνηκε να οδηγεί σε σημαντική μείωση του αριθμού των συνολικών βακτηριδίων και των ευεργετικών ειδών *Bifidobacterium* και *Eubacterium*.

Οι χορτοφαγικές δίαιτες έχουν επίσης αναγνωριστεί ως ένα υγιές και θεραπευτικό σχήμα διατροφής για μια σειρά χρόνιων ασθενειών, ενώ οι αυστηρά χορτοφαγικές δίαιτες μπορεί να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα έναντι μεταβολικών και φλεγμονωδών ασθενειών. Επιπλέον, φαίνεται ότι οδηγούν σε ένα μοναδικό προφίλ μικροβιώματος του εντέρου που χαρακτηρίζεται από μείωση των παθοβιοτικών. Θα πρέπει να ληφθεί όμως υπόψη το αν όντως ακολουθεί ένα άτομο για παράδειγμα μια χορτοφαγική διατροφή ή «αυτοαποκαλείται» ως χορτοφάγος. Έχει δειχθεί ότι με το να είναι κανείς αυστηρά χορτοφάγος τον περισσότερο καιρό, χορτοφάγος μερικές φορές και να καταναλώνει περιστασιακά κρέας, προκύπτει μία από τις πιο υγιεινές διατροφές - δηλαδή η επονομαζόμενη μεσογειακή διατροφή.

Επιπλέον, η *χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή*, που ενοχοποιείται ότι οδηγεί στην ανάπτυξη μεταβολικών νοσημάτων, φαίνεται να προκύπτει από την περίσσεια της ενεργειακής «εξαγωγής» των άπεπτων διαιτητικών πολυσακχαριτών και από την αύξηση επιπέδων των λιποπολυσακχαριτών του πλάσματος. Δεδομένου ότι πλέον θεωρείται ότι το *μεταβολικό σύνδρομο* συνδέεται με χαμηλού βαθμού χρόνιες φλεγμονές, μια άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι η κατανάλωση μεσογειακής διατροφής αύξησε την αφθονία των μελών του γένους *Bacteroides* *B. Thetaiotaomicron* και *F. prausnitzii*, έτσι η προσκόλληση σε μια τέτοια διατροφή μπορεί να αυξήσει ή να διατηρήσει την αντιφλεγμονώδη ικανότητα του μικροβιώματος.

Όσον αφορά τον *τρόπο επεξεργασίας των δεδομένων των ερευνών*, η αλληλούχιση του ανθρώπινου μικροβιώματος του εντέρου διεξάγεται σε δείγματα περιττωμάτων, τα οποία μπορεί να μην αντανακλούν με ακρίβεια τη σύνθεση των μικροβίων των διαφόρων εντερικών τμημάτων. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, ένα μεγάλο μέρος αυτών των δεδομένων για τον άνθρωπο είναι χρήσιμο για να εκτιμηθεί ο ρόλος των διαφόρων διατροφικών προτύπων στη σύνθεση και λειτουργία μικροβιώματος. Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ποντίκια σαφώς και είναι χρήσιμες ως προς τα αποτελέσματά τους, διότι δεν θα μπορούσε σε τόσο μεγάλο βαθμό να γίνει τέτοια παρέμβαση στον άνθρωπο, όμως δεν θα πρέπει να γενικεύονται σε ανθρώπινες αναλογίες και καλό θα είναι να λαμβάνονται υπόψη με προσοχή.

Είναι τελικά το εντερικό μικροβίωμα που προκαλεί την παχυσαρκία ή η παχυσαρκία λόγω της αυξημένης πρόσληψης τροφής δημιουργεί το πρόβλημα; Ακόμη, δεν είναι ξεκάθαρο εάν υπάρχει κάποιος τύπος μικροβιώματος που να μπορεί ένα άτομο να καταναλώσει περίσσεια ενέργειας από αυτή που δαπανά χωρίς να παχύνει. Οι υπόλοιποι παράμετροι της ανθρώπινης ζωής κατά πόσο επηρεάζουν; Ποια είναι η υγιής σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος που ευνοεί την βέλτιστη καλή υγεία και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής; Είναι κάποια από τα ερωτήματα που θα πρέπει να απαντηθούν και να συν-ληφθούν υπόψη όταν διερευνάται μια τόσο πολυπαραγοντική και πολυδιάστατη σχέση, καθώς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό για να μπορέσει να καλυφθεί το κενό της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ώστε να εξαχθούν ασφαλή και έγκυρα συμπεράσματα που θα συμβάλουν στην επίτευξη και διατήρηση καλής υγείας και κατ' επέκταση στην επίτευξη και διατήρηση καλής ποιότητας ζωής.

## Βιβλιογραφία

---

Alou Maryam Tidjani, Lagier Jean-Christophe, Raoult Didier. (2016). Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional Disorders. *Human Microbiome Journal*. 1 3–11.

Andersson A., Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. (2008). Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*.

Andersson, A., & Bryngelsson, S. (2007). Towards a healthy diet: from nutrition recommendations to dietary advice. *Scandinavian Journal of Food & Nutrition*, 51(1), 31–40. Doi: <http://doi.org/10.1080/17482970701284338>

Anon. (2004). Nutrition recommendations 2004; Integrating nutrition and physical activity. Nord,3. Copenhagen: Nordic Council of Ministers. <http://www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2004:013>.

Anon. (2005). Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic clinical nutrition guideline for overweight and obese adults with type 2 diabetes, prediabetes or those at high risk for developing type 2 diabetes. Boston, MA: Joslin Diabetes Center. Doi: [http://www.joslin.org/Files/Nutrition\\_ClinGuide.pdf](http://www.joslin.org/Files/Nutrition_ClinGuide.pdf).

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.*, 336(16), 1117–24.0.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 473, 174–180.

Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. (2007). Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2:371–382.

Benson, A. K., Kelly, S. A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J Pomp, D. (2010). Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy of*

Sciences of the United States of America, 107(44), 18933–18938.  
<http://doi.org/10.1073/pnas.1007028107>

Berkow SE, Barnard N. (2006). Vegetarian diets and weight status. *Nutr Rev.* 64(4), 175–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00200.x>.

Biagi E, Candela M, Franceschi C, Brigidi P. (2011). The aging gut microbiota: new perspectives. *Ageing Res Rev.* 10, 428–429. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.004.

Blaser MJ. (1999). Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis.* 179, 1523–1530.

Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. (2016). The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 8:45. Doi: <http://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0295-y>.

Breitbart M., Haynes M., Kelley S., Angly F., Edwards R.A., Felts B., Mahaffy J.M., Mueller J., Nulton J., Rayhawk S., Rodriguez-Brito B., Salamon P., Rohwer F. (2008). Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Res Microbiol.* 159:367-73. doi:10.1016/j.resmic.2008.04.006

Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. (2011). Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One.* 6:e25792. doi: 10.1371/journal.pone.0025792.

Burcelin Rémy. (2016). Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Molecular Metabolism.* 5 771e781.

Burke, C., Steinberg, P., Rusch, D., Kjelleberg, S., & Thomas, T. (2011). Bacterial community assembly based on functional genes rather than species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 108(34), 14288–14293. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1101591108>

Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 57, 1470–81.

Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 50:2374–2383.

Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, et al. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 58:1091–1103.

Cani, P. D. Neyrinck, A. M. Fava F. et al. (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia, *Diabetologia*. vol. 50, no. 11, pp. 2374–2383.

Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. (2012). Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*. 7:e28742. doi: 10.1371/journal.pone.0028742.

Cao HF, Zhang JC, Wang F, Xu J, Xu HY. (2012). Intake of a high-fat diet alters intestinal flora in male SD rats. *Zhongguo Weishengtaixue Zazhi*. 24:102–108.

Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 26, 10.3402/mehd.v26.26191. doi: <http://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>

Cario E, Gerken G, Podolsky DK. (2007). Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 132:1359–1374.

Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Jr., et al. (2015). Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell host & microbe*. 17:72–84.

Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. (2006). Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 114(2):160–7.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.

Clara Seira Oriach, Ruairi C. Robertson, Catherine Stanton, John F. Cryan, Timothy G. Dinan, (2016). Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut–brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*. Volume 6, Pages 25-38, ISSN 2352-9393, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yclnex.2016.01.003>.

Clark RI, Salazar A, Yamada R, Fitz-Gibbon S, Morselli M, Alcaraz J, et al. (2015). Distinct Shifts in Microbiota Composition during *Drosophila* Aging Impair Intestinal Function and Drive Mortality. *Cell Rep*.12:1656–1667. doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.004.

Clayton TA. Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK.(2009). Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(34):14728-33. Doi: 10.1073/pnas.0904489106.

Clemente, J., Ursell, L., Parfrey, L., & Knight, R. (2012). The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*, 148(6), 1258-1270. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.035>

Cleveland Clinic. (2017). Fat and Calories. [online] Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/fat-and-calories> [Accessed 12 Jun. 2017].

Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 88:894–899.

Conlon M a, Bird AR. (2015). The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*.7:17–44. doi: 10.3390/nu7010017.

Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science* (New York, N.Y.), 326(5960), 1694–1697. doi: <http://doi.org/10.1126/science.1177486>

Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 500:585–8.

Dao Maria Carlota, Everard Amandine, Clement Karine, Cani Patrice D. (2016) Losing weight for a better health: Role for the gut Microbiota. *Clinical Nutrition Experimental*. 6, 39e58.

De Filippis F., N. Pellegrini, L. Vannini, I.B. Jeffery, A. La Stora, L. Laghi, et al. (2015). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome *Gut*. [gutjnl-2015-309957](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957)

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 107(33):14691–14696. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1005963107>.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. (1999). Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 99(6):779–85.

de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, de Vogel-van den Bosch J, Kleerebezem M, Müller M, van der Meer R. (2012). Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *The American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. vol. 303, no. 5, pp. G589–G599.

Decker E, et al. (2010). Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics*. 125:e1433–e1440.

Dening, J. (2016). *Mediterranean Diet with Olive Oil Shown to Modulate Gut Bacteria, Improve Insulin Sensitivity and Metabolic Syndrome*. [online] Olive Oil Times. Available at: <https://www.oliveoiltimes.com/olive-oil-health-news/mediterranean-diet-with-olive-oil-shown-to-modulate-gut-bacteria-improve-insulin-sensitivity-and-metabolic-syndrome/50505> [Accessed 22 Jun. 2017].

Devillard E, McIntosh FM, Paillard D, Thomas NA, Shingfield KJ, Wallace RJ. (2009). Differences between human subjects in the composition of the faecal bacterial community and faecal metabolism of linoleic acid. *Microbiology*. 155:513–520.

Ding S, Chi MM, Scull BP, et al. (2010). High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE*, 5:e12191

Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., and Knight R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci.* 107:11971-5. doi:10.1073/pnas.1002601107

Duca, F. A. Sakar, Y., Lepage, P., Devime, F., Langelier, B., Doré, J., Covasa, M. (2014). Replication of Obesity and Associated Signaling Pathways Through Transfer of Microbiota From Obese-Prone Rats. *Diabetes*, 63 (5), 1624-1636. DOI: 10.2337/db13-1526

Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. (2004). Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28:1283–90.

Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G et al. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 73:1073–1078.

Durkin HG, Bazin H, Waksman BH. (1981). Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *J Exp Med.* 154:640–648.

Eggesbø, M., Mandal, S., & Midtvedt, T. (2015). Factors affecting infant gut microbiota and possible consequences for health. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 10.3402/mehd.v26.28062. doi: <http://doi.org/10.3402/mehd.v26.28062>

Ehrlich, S. (2016). The human gut microbiome impacts health and disease. *Comptes Rendus Biologies.* 339(7-8), 319-323. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.04.008>

Escobar JS, Klotz B, Valdes BE, Agudelo GM. (2014). The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol.* 14:1–14. doi: 10.1186/s12866-014-0311-6.



Esselstyn CB., (2012). Jr. Prevent and reverse heart disease: q & a with Caldwell B Esselstyn, Jr, MD [monograph on the Internet] Lyndhurst, OH: Prevent and Reverse Heart Disease. Available from: [www.heartattackproof.com/qanda.htm](http://www.heartattackproof.com/qanda.htm).

Estadella, D., Claudia M. da Penha Oller do Nascimento, Lila M. Oyama, Eliane B. Ribeiro, Ana R. Dâmaso, and Aline de Piano (2013). Lipotoxicity: Effects of Dietary Saturated and Transfatty Acids. *Mediators of Inflammation*, doi:10.1155/2013/137579

Eyre H, Kahn R, Robertson RM. (2004). Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 27(7):1812–24.

Farmer B, Larson BT, Fulgoni VL, 3rd, Rainville AJ, Liepa GU. (2011). A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the national health and nutrition examination survey 1999–2004. *J Am Diet Assoc*. 111(6), 819–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2011.03.012>

Flint H., Scott K., Duncan S., Louis P., Forano E. (2012b). Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*.

Flint Harry J, Scott Karen P, Louis Petra and Duncan Sylvia H. (2012a). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Review Gastroenterology & Hepatology*. 9, 577–589

Fouque D, Laville M, Boissel JP. (2006). Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001892.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:13780–13785.

Fukiya S, Arata M, Kawashima H, Yoshida D, Kaneko M, Minamida K, Watanabe J, Ogura Y, Uchida K, Itoh K, et al. (2009). Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by *Bacteroides intestinalis* AM-1 isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett*. 293:263–270.

- Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 59, 3049–3057
- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 504:446–450. doi: 10.1038/nature12721.
- Ganu RS, Harris RA, Collins K, Aagaard KM. (2012). Early Origins of Adult Disease: Approaches for Investigating the Programmable Epigenome in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *ILAR J*. 53:306–321. doi: 10.1093/ilar.53.3-4.306.
- Gerard Philippe. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences* .73:147–162.
- Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. (2011). Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 34:794–806.
- Ghannoum MA , Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, Gillevet PM. (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog*. 6(1):e1000713. Doi: 10.1371/journal.ppat.1000713.
- Gill S, Pop M, DeBoy R, Eckburg P. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 312:1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
- Gillespie JJ, Wattam AR, Cammer SA, Gabbard JL, Shukla MP, Dalay O, Driscoll T, Hix D, Mane SP, Mao C, et al. (2011). PATRIC: the comprehensive bacterial bioinformatics resource with a focus on human pathogenic species. *Infect Immun*. 79:4286–4298.
- Giusti Judy, Rizzotto Jo-Anne. (2006). Interpreting the Joslin diabetes center and joslin clinic clinical nutrition guideline for overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Current Diabetes Report*. 6: 405. Doi:10.1007/s11892-006-0014-y.
- Glick-Bauer M, Yeh M-C. (2014). The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients*. 6 (11):4822e38.

Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, et al. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 159: 789–799.

Gorbach S.L. Bengt E. gustafsson memorial lecture. (1986). Function of the normal human microflora. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 49:17–30.

Govindarajan N, Agis-Balboa RC, Walter J, Sananbenesi F, Fischer A. (2011). Sodium butyrate improves memory function in an alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression. *J Alzheimer's Dis.* 26(1):187–97.

Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., ... Segre. (2009). Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* (New York, N.Y.). 324(5931), 1190–1192. doi: <http://doi.org/10.1126/science.1171700>

Gut Microbiota for Health. (2017). Gut Microbiota Info - Gut Microbiota for Health. [online] Available at: <http://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/about-gut-microbiota-info/> [Accessed 3 Jun. 2017].

Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JAE, Albert CM, Rexrode K, Hu FB. (2006). Low-Carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl Med.* 355:1991–2002.

Haro Carmen, Sonia Garcia-Carpintero, Juan F. Alcala-Diaz, Francisco Gomez-Delgado, Javier Delgado-Lista, Pablo Perez-Martinez, Oriol A. Rangel Zuñiga, Gracia M. Quintana-Navarro, Blanca B. Landa, Jose C. Clemente, Jose Lopez-Miranda, Antonio Camargo. (2016). The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *Journal of Nutritional Biochemistry.* Volume 27, Pages 27–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.011>

Haynes M, Rohwer F. (2011). Metagenomics of the Human Body, Chapter 4: The human virome. Ney York. In: Nelson KE, editor. Access via Research gate. pp. 63–77.

He B, Xu W, Santini PA, Polydorides AD, Chiu A, Estrella J, Shan M, Chadburn A, Villanacci V, Plebani A, et al. (2007). Intestinal bacteria trigger T cell-independent

immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*. 26:812–826.

Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 6(1), 39–51. Doi: <http://doi.org/10.1177/1756283X12459294>

Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, et al. (2012). Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 482: 179–185.

High-fat diet. (n.d.) Mc Graw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. (2002). Retrieved June 22 2017 from <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/high-fat+diet>

Hildebrandt, M. A., Hoffman, C., Sherrill-Mix, S. A., Keilbaugh, S. A., Hamady, M., Chen, Y.-Y., Wu, G. D. (2009). High Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology*, 137(5), 1716–24.e1–2. doi: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042>

Hollister EB, Gao C, Versalovic J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 146:1449–1458.

Hooper LV, Gordon JI. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 292:1115–1118.

Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 291:881–884.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Speizer FE, et al.(1999). Dietary protein and risk of ischaemic heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 70:221–7.

Huang EY, Leone VA, Devkota S, Wang Y, Brady MJ, Chang EB. (2013).Composition of dietary fat source shapes gut microbiota architecture and alters host inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 37:746–54.

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 21(29), 8787–8803. Doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>

Jimenez, E., Marín, M., Martín, R., Odriozola, J., Olivares, M., & Xaus, J. et al. (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Research In Microbiology*. 159(3), 187-193. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>

Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. (2011). The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108 Suppl 1:4659–4665.

Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, Vandamme P, Vermeire S. (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 60:631–637.

Justesen T, Nielsen OH, Jacobsen IE, Lave J, Rasmussen SN. (1984). The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults. *Scand J Gastroenterol*. 19:279–282.

Kabeerdoss J, Shobana Devi R, Regina Mary R, Ramakrishna BS. (2012). Faecal microbiota composition in vegetarians: comparison with omnivores in a cohort of young women in southern India. *Br J Nutr. Epub. DOI: http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511006362*.

Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. (2013). Reduced incidence of prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PloS one*. 8(7):e68322. doi: 10.1371/journal.pone.0068322.

Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Bäckhed F, Nielsen J. (2012). Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 3:1245.

Kashtanova Daria A, Popenko Anna S, Tkacheva Olga N, Tyakht Alexander B, Alexeev Dimitry G, Boytsov Sergey A. (2016). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 32,620–627.

- Kelemen Linda E., Kushi Lawrence H., Jacobs David R, Cerhan Jr. James R. (2005). Associations of Dietary Protein with Disease and Mortality in a Prospective Study of Postmenopausal Women. *Am J Epidemiology*. 161 (3): 239-249. Doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi038>
- Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. (2012). High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PloS one*. 7:e47713.
- Kim YS, Ho SB. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 12:319–330.
- Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. (2006). Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 83:260–74.
- Kumar, M., Babaei, P., Ji, B., & Nielsen, J. (2016). Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutrition and Healthy Aging*. 4(1), 3–16. Doi: <http://doi.org/10.3233/NHA-150002>
- Landman C. et Quévrain E. (2016). Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *La Revue de médecine interne*. 37 418–423.
- Lann D., LeRoith D. (2007). Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 91(6):1063-77.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 500:541–546.
- Levin BE. (2010). Developmental gene x environment interactions affecting systems regulating energy homeostasis and obesity. *Front Neuroendocrinol*. 31, 270–283.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 444:1022–1023.
- Li J., H. Jia, X. Cai, H. Zhong, Q. Feng, et al. (2014). An integrated reference gene catalog of the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.*, 32, pp. 834-841

Lin CS, Chang CJ, Lu CC, Martel J, Ojcius DM, Ko YF, Young JD1, Lai HC. (2014). Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J.* (5):259-68. doi: 10.4103/2319-4170.138314.

Lira, F. S. Rosa, G. D. Pimentel J. C. et al. (2012). Both adiponectin and interleukin-10 inhibit LPS-induced activation of the NF- $\kappa$ B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Cytokine.* vol. 57, no. 1, pp. 98–106.

Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. (2014). The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr.* 23:360–8.

Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 489(7415), 220–230. Doi: <http://doi.org/10.1038/nature11550>

Ludwig DS. (2002). The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA.* 287:2414–23.

Lutgendorff F, Akkermans LM, Söderholm JD. (2008). The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage. *Curr Mol Med.* 8:282–298.

Macpherson AJ, Uhr T. (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 303:1662–1665.

Magrone T, Jirillo E. (2013). The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun ageing.* 10:31. doi: 10.1186/1742-4933-10-31.

Magwira CA, Kullin B, Lewandowski S, Rodgers A, Reid SJ, Abratt VR. (2012). Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol.* 113:418–428.

Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. (2004). Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association.

Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 14:373–94.

Marlow G., S. Ellett, I.R. Ferguson, S. Zhu, N. Karunasinghe, A.C. Jesuthasan, et al. (2013). Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients. *Hum Genomics.* 7, p. 24

Martens E.C., Lowe E.C., Chiang H., Pudlo N.A., Wu M., McNulty N.P., Abbott D.W., Henrissat B., Gilbert H.J., Bolam D.N., et al. (2011). Recognition and degradation of plant cell wall polysaccharides by two human gut symbionts. *PLoS Biol.* 9:e1001221. doi: 10.1371/journal.pbio.1001221.

Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, et al. (2013). Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J.* 7 (2):269e80.

Maslowski K.M., Mackay C.R. (2011). Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* 12 (1), pp. 5-9.

Masquio, D. C. de Piano, P. L. Sanches A. et al. (2012). The effect of weight loss magnitude on pro/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight-loss therapy. *Clinical Endocrinology.*

Matamoros S1, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 21(4):167-73. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001. Epub 2013 Jan 14.

Matijašić, B.B., Obermajer, L. Lipoglavšek, I. Grabnar, G. Avguštin, I. Rogelj. T. (2014). Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr.* 53 (4), 1051-1064.

Minot S., Sinha R., Chen J., Li H., Keilbaugh S.A., Wu G.D., Lewis J.D., and Bushman F.D. (2011). The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.* 21:1616-1625. doi:10.1101/gr.122705.111



- Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, et al. (2007). Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 167(22):2461–8.
- Mitsuoka T, Hayakawa K. The fecal flora in man. I. (1973). Composition of the fecal flora of various age groups. *Zentralbl Bakteriol Orig A.* 223:333–342.
- Moreno-Indias I.M., Cardona F., Tinahones F.J. and Queipo-Ortuño M.I. (2014). Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 5(190):1-10. Doi:10.3389/fmicb.2014.00190
- Moschen, A. R., Wieser, V., & Tilg, H. (2012). Dietary Factors: Major Regulators of the Gut's Microbiota. *Gut and Liver*, 6(4), 411–416. Doi: <http://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.4.411>
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 354(15):1601–13.
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z., & Dominguez-Bello, M. G. (2015). The infant microbiome development: mom matters. *Trends in Molecular Medicine.* 21(2), 109–117. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>
- Murphy EF, Cotter PD, Healy S, et al. (2010). Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 59:1635–1642.
- Murphy, E. A., Velazquez, K. T., & Herbert, K. M. (2015). Influence of High-Fat-Diet on Gut Microbiota: A Driving Force for Chronic Disease Risk. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 18(5), 515–520. Doi: <http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000209>
- Nam Y-D, Jung M-J, Roh SW, Kim M-S, Bae J-W. (2011). Comparative Analysis of Korean Human Gut Microbiota by Barcoded Pyrosequencing. *PLoS One.* 6:e22109. doi: 10.1371/journal.pone.0022109.

Nasidze, I., Li, J., Quinque, D., Tang, K., & Stoneking, M. (2009). Global diversity in the human salivary microbiome. *Genome Research*. 19(4), 636–643. Doi: <http://doi.org/10.1101/gr.084616.108>

Newburg D.S. & Morelli L. (2015). Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota. *Pediatr Res*. 77:115-120. Doi:10.1038/pr.2014.178

Nielsen S., Nielsen D.S., Lauritzen L., Jakobsen M., Michaelsen K.F. (2007). Impact of diet on the intestinal microbiota in 10-month-old infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 44:613–618. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3180406a11.

Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., & Koren, O. (2016). Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Frontiers in Microbiology*. 7, 1031. Doi: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>

Nutri-facts.org. (2017). Essential Fatty Acids - Essential Fatty Acids - Nutrients - Home. [online] Available at: [http://www.nutri-facts.org/en\\_US/nutrients/essential-fatty-acids/essential-fatty-acids.html](http://www.nutri-facts.org/en_US/nutrients/essential-fatty-acids/essential-fatty-acids.html) [Accessed 12 Jun. 2017].

O’Hara AM, Shanahan F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 7:688–693.

Odamaki, T., Kato, K., Sugahara, H., Hashikura, N., Takahashi, S., Xiao, J & Osawa, R. (2016). Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology*. 16, 90. Doi: <http://doi.org/10.1186/s12866-016-0708-5>

Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. (2014). Prevalence of obesity in the United States. *Jama*. 312:189–90.

Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. (1998). Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 16;280(23):2001–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.23.2001>.

- Ou J., F. Carbonero, E.G. Zoetendal, J.P. DeLany, M. Wang, K. Newton, et al. (2013). Diet, microbiota and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African. Americans *Am J Clin Nutr*, 98 (1), pp. 111-120.
- Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., and Brown P.O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 5(7):e177. Doi:10.1371/journal.pbio.0050177
- Park DY, Ahn YT, Park SH, et al. (2013). Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PloS one.* 8:e59470
- Parks BW, Nam E, Org E, Kostem E, Norheim F, Hui ST, Pan C, Civelek M, Rau CD, Bennett BJ, et al. (2013). Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab* 17: 141–152.
- Parnell J.A., Reimer R.A. (2012). Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. *Gut Microbes.* 3:29–34. Doi: 10.4161/gmic.19246.
- Pei Z, Bini EJ, Yang L, Zhou M, Francois F, Blaser MJ. (2004). Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:4250–4255.
- Pendyala Swaroop, Walker Jeanne M., and Holt Peter R. (2012). A High-Fat Diet Is Associated With Endotoxemia That Originates From the Gut. *Gastroenterology.* 142(5): 1100–1101.e2. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034
- Peng J, Narasimhan S, Marchesi JR, Benson A, Wong FS, Wen L. (2014). Long term effect of gut microbiota transfer on diabetes development. *J Autoimmun.* 53: 85–94.
- Pereira MA. (2006). The possible role of sugar-sweetened beverages in obesity etiology: a review of the evidence. *Int J Obes. (Lond)* 30(Suppl 3):S28–36.
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., ... Guyer, M. The NIH HMP Working Group. (2009). The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research,* 19(12), 2317–2323. Doi: <http://doi.org/10.1101/gr.096651.109>

Pflughoeft KJ1, Versalovic J. (2011). Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 7:99-122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421.

Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 295:629–42.

Qin J., R. Li, J. Raes, M. Arumugam, et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 59-65.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. Doi: <http://doi.org/10.1038/nature08821>

Ramakrishna B, Krishnan S. (2007). The normal bacterial flora of the human intestine and its regulation. *J Clin Gastroenterol.* 41:S2–S6.

Ramakrishna BS. (2013). Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *J Gastroenterol Hepatol.* 4:9-17. doi: 10.1111/jgh.12294.

Rasnik K. Singh, Hsin-Wen Chang, Di Yan, Kristina M. Lee, Derya Ucmak, Kirsten Wong, Michael Abrouk, Benjamin Farahnik, Mio Nakamura, Tian Hao Zhu, Tina Bhutani and Wilson Liao. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine.* 201715:73. Doi: 10.1186/s12967-017-1175-y

Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., Mc Culle, S. 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), 4680–4687. Doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>

Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F. E., Heath, A. C., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2010). Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 466(7304), 334–338. Doi: <http://doi.org/10.1038/nature09199>

Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, et al. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 341: 1241214.

Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. (2009). A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc*. 109(4):668–79.

Robinson, C. J., Bohannon, B. J. M., & Young, V. B. (2010). From Structure to Function: the Ecology of Host-Associated Microbial Communities. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* : MMBR. 74(3), 453–476. Doi: <http://doi.org/10.1128/MMBR.00014-10>

Rodriguez J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., I. Kober O.I., Juge N., Avershina E., Rudi K., Narbad A., Jenmalm M.C., Marchesi J.R. and Collado M.C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 26:26050. Doi:10.3402/mehd.v26.26050

Rosell M, Appleby P, Spencer E, Key T. (2006). Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *Int J Obes (Lond)* 30(9):1389–96. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803305>.

Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, Wilson-Perez HE, Sandoval DA, Kohli R, Backhed F, et al. (2014). FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 509: 183–188.

S.F. Clarke, E.F. Murphy, O. O'Sullivan, A.J. Lucey, M. Humphreys, A. Hogan, et al. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* gutjnl-2013-306541.

Sabaté J, Wien M. (2010). Vegetarian diets and childhood obesity prevention. *Am J Clin Nutr*. 91(5):1525S–1529S. Doi: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2010.28701F>.

Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. (2006). Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health. An American Heart Association science advisory for professionals from the nutrition committee. *Circulation*. 113:1034–44.

Sagar S, Vos AP, Morgan ME, Garssen J, Georgiou NA, Boon L, et al. (2014). The combination of *Bifidobacterium breve* with non-digestible oligosaccharides suppresses

airway inflammation in a murine model for chronic asthma. *Biochim Biophys Acta*. 1842:573–583.

Saha JR, Butler VP, Neu HC, Lindenbaum J. (1983). Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science*. 220:325–327.

Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. (2007). Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol*. 19:70–83.

Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci*. 105:16767–16772

Sanz Y. (2010) Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes*. 1:135–7.

Sartor RB. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 134:577–594.

Scanlan Pauline D and Marchesi Julian R. (2008). Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and -independent analysis of faeces. *The ISME Journal*. 1183–1193. Doi:10.1038/ismej.2008.76.

Scarpellini Emidio, Ianiro Gianluca, Attili Fabia, Bassanelli Chiara, De Santis Adriano, Gasbarrini Antonio. (2015). The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Digestive and Liver Disease*. 47, 1007–1012.

Schiffrin EJ, Morley JE, Donnet-Hughes A, Guigoz Y. (2010). The inflammatory status of the elderly: the intestinal contribution. *Mutat Res*. 690:50–56. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.07.011.

Schnorr S.L., M. Candela, S. Rampelli, M. Centanni, C. Consolandi, G. Basaglia, et al. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. p. 5.

Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JAE, Willett WC, Hu FB. (2004). Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 80:348–56.

Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C. and Hardt, PD. (2010), Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *Obesity*, 18: 190–195. Doi: 10.1038/oby.2009.167

Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, Battle M, Yao M, Gavrilova O, Orandle M, Mayer L, Macpherson AJ, McCoy KD, et al. (2011). Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med* 17: 1585–1593

Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, Tenbrock K, Brömme S, Rietschel E, Peck AB. (1998). Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria. *Lancet.* 352:1026–1029.

Skerrett, P. J., & Willett, W. C. (2010). Essentials of Healthy Eating: A Guide. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55(6), 492–501. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.jmwh.2010.06.019>

Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. (2003). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 62(3):208–14.

Slavin JL., Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. (2012). *Adv Nutr.* 3(4):506-16. Doi: 10.3945/an.112.002154.

Slavin, J. and Lloyd, B. (2012). Health Benefits of Fruits and Vegetables. *Advances in Nutrition: An International Review Journal.* 3(4), pp.506-516.

Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, Chen CH, Westover BP, Weatherford J, Buhler JD, Gordon JJ. (2005). Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science.* 307:1955–1959.

Spor A, Koren O, Ley R. (2011). Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90. Doi: 10.1038/nrmicro2540.

Srinivas G, Moller S, Wang J, Kunzel S, Zillikens D, Baines JF, Ibrahim SM. (2013). Genome-wide mapping of gene-microbiota interactions in susceptibility to autoimmune skin blistering. *Nat Commun.* 4: 2462.

Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. (2002). Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99:15451–15455.

Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. (2005). Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 43:3380–3389.

Tan Huizi and O'Toole Paul W. (2015). Impact of diet on the human intestinal microbiota. *Current Opinion in Food Science.* 2:71–77.

Tasse L, Bercovici J, Pizzut-Serin S, et al. (2010). Functional metagenomics to mine the human gut microbiome for dietary fiber catabolic enzymes. *Genome Res.* 20:1605–1612. [PMC free article]

Taylor EN, Fung TT, Curhan GC. (2009). DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones. *J Am Soc Nephrol.* Doi: 10.1681/ASN.2009030276.

Tazzini, D. (2015). Gut microbiota: definition, composition and the impact of diet. Tuscany Diet. Retrieved 3 June 2017, from <http://www.tuscany-diet.net/2015/12/31/gut-microbiota-definition-composition/#top>

Thomas CM, Versalovic J. (2010). Probiotics-host communication: Modulation of signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes.* 1(3):148-63.

Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. (2009). Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 32(5):791–6. Doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1886>.

Tremaroli V, Bäckhed F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 489:242–249.



Tremellen K., Pearce K. (2012). Dysbiosis of gut microbiota (dogma)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med. Hypotheses*. 79:104–112. Doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.016.

Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. (2008). Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 3, 213–223

Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. (2009a). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457, 480–484.

Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. (2009b). The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 1:6ra14.

Turnbaugh, P. J., Quince, C., Faith, J. J., Mc Hardy, A. C., Yatsunenko, T., Niazi, F., ... Gordon, J. I. (2010). Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107(16), 7503–7508. Doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1002355107>

Tuso, P. J., Ismail, M. H., Ha, B. P., & Bartolotto, C. (2013). Nutritional Update for Physicians: Plant-Based Diets. *The Permanente Journal*. 17(2), 61–66. <http://doi.org/10.7812/TPP/12-085>

Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P, Yetukuri L, Islam S, Felin J, Perkins R, Borén J, Oresic M, et al. (2010). The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*. 51:1101–1112.

Vernon, J. (2015). *Mediterranean diet best for a healthy gut, study finds*. [online] Medical News Today. Available at: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/300073.php> [Accessed 22 Jun. 2017].

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Näslén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH, KANWU Study. (2001). Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 44(3):312-9.

- Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 328:228–231.
- Virgin Herbert W, Wherry E, John, Ahmed Rafi. (2009). Redefining Chronic Viral Infection. *Cell* 138(1):30-50. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.036.
- Wallace BD, Wang H, Lane KT, Scott JE, Orans J, Koo JS, Venkatesh M, Jobin C, Yeh LA, Mani S, et al. (2010). Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*. 330:831–835.
- Wang F, Yu T, Huang G, Cai D, Liang X, et al. (2015). Gut microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *J Microbiol Biotechnol*. 25:1195–1204. Doi: 10.4014/jmb.1410.10014.
- Wang Y, Beydoun MA. (2009). Meat consumption is associated with obesity and central obesity among US adults. *Int J Obes (Lond)* 33(6):621–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.45>.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. (2011). Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 472:57–63.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, et al. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 455: 1109–1113.
- Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, et al. (2014). NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 156: 1045–1059.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 334:105–108.
- Yan F, Cao H, Cover TL, Washington MK, Shi Y, Liu L, Chaturvedi R, Peek RM, Wilson KT, Polk DB. (2011). Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 121:2242–2253.

Zhang C, Zhang M, Pang X, Zhao Y, Wang L, Zhao L. (2012). Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *The ISME journal*. 6:1848–57.

Zimmer J, Lange B, Frick J-S, Sauer H, Zimmermann K, Schwartz A, et al. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr*. 66:53–60.

Zock PL, de Vries JH, Katan MB. (1994). Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscler Thromb*. 14:567–75.

Μεντής ΑΦΑ, Γύπας Φ και Μεντής ΑΦ. (2013). Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου: Ο ρόλος του στην υγεία και στη νόσο. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 30 (3):272-288.

