



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



Πτυχιακή Εργασία

«Ο Άξονας εντέρου-εγκεφάλου: Δίαιτα και ευεξία»

Βαρσαμά Παναγιώτα, ΑΜ 2014

Δεσινιώτη Μαρία, ΑΜ 1983

Επιβλέπουσα: Ειρήνη Σφακιανάκη

ΣΗΤΕΙΑ, «Οκτώβριος» «2018»



TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE
SCHOOL OF AGRICULTURE, FOOD & NUTRITION
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS



THESIS

«The gut-brain axis: nutrition and wellness»

Varsama Panagiota, 2014

Desinioti Maria, 1983

SUPERVISOR: Eirini Sfakianaki

SITIA «October» «2018»

«Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την επιβλέπουσα καθηγήτρια μας κυρία Ειρήνη Σφακιανάκη καθώς και τον κύριο Γεώργιο Φραγκιαδάκη που μας έδωσε την ιδέα για το θέμα μας »

Περίληψη

Η εργασία αυτή επικεντρώνεται στην αμφίδρομη αλληλεπίδραση του Εντερικού Νευρικού Συστήματος (ΕΝΣ) με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) με έμφαση στον ρόλο της ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας στην διατήρηση της καλής υγείας του ανθρώπου. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι γνωστή ως άξονας εντέρου-εγκεφάλου. Σε αυτό το πλαίσιο παρουσιάζεται η ανατομία και η φυσιολογία του εντερικού νευρικού συστήματος, η εντερική μικροχλωρίδα και το πώς διαμορφώνεται σε σχέση με ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες καθώς και ο ρόλος της μικροχλωρίδας στην επίδραση του ΕΝΣ στο ΚΝΣ αλλά και το αντίστροφο. Επίσης εξετάζεται η εξασθένηση της εντερικής μικροχλωρίδας και οι επιπτώσεις της (εντερική δυσβίωση) ως ενδεχόμενος αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση και εξέλιξη συγκεκριμένων νόσων του γαστρεντερικού και του ΚΝΣ, οι οποίες παρουσιάζουν ενδείξεις ότι επηρεάζονται από τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Αυτές οι νόσοι συμπεριλαμβάνουν ανοσιακά και μεταβολικά νοσήματα του γαστρεντερικού αλλά και αυτοάνοσα και ψυχοπαθολογικά νοσήματα του ΚΝΣ. Στη συνέχεια, και δεδομένου του ενεργού ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στην εξέλιξη αυτών των νοσημάτων, εξετάζονται οι τρόποι παρέμβασης στην εντερική χλωρίδα και οι προοπτικές διαχείρισής της για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών μεθόδων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην σημασία της διατροφής και της άσκησης στην γαστρεντερική υγεία αλλά και στις επιπτώσεις των κακών διατροφικών συνηθειών.

Στόχος της εργασίας είναι η μελέτη των προοπτικών της διαχείρισης του εντερικού μικροβιώματος στα πλαίσια νέων θεραπειών, αλλά και της σημασίας της διατήρησης της ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας για την καλή υγεία και την ευεξία. Επί μέρους στόχος είναι να επισημανθεί η ανάγκη για αύξηση της επίγνωσης του ρόλου των διατροφικών και άλλων συνηθειών στη γαστρεντερική και γενικότερη υγεία. Κύριο συμπέρασμα της εργασίας, σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, είναι ότι ο ρόλος της ισορροπημένης μικροχλωρίδας στην υγεία είναι θεμελιώδης ενώ η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος για θεραπευτικούς σκοπούς αποτελεί πεδίο αυξημένου ερευνητικού ενδιαφέροντος με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά ευρήματα.

Λέξεις – Κλειδιά: ΕΝΣ, ΚΝΣ, άξονας εντέρου-εγκεφάλου, μικροχλωρίδα, μικροβίωμα, δυσβίωση

Abstract

This thesis focuses on the bidirectional interaction of the Enteric Nervous System (ENS) with the Central Nervous System (CNS) with emphasis on the role of the enteric microbiota as the key to human good health and wellness. This interaction is also known as the gut-brain axis. In this context, the anatomy and the physiology of the ENS are presented as well as the physiology and the functions of the enteric microbiota. The innate and environmental factors that affect the equilibrium of the gut microbiota and the effects on the bidirectional interaction of the gut with the brain are also described. Moreover, the effect of the gut microbiota disequilibrium and its consequences (enteric dysbiosis) as the causative agent for the development of certain gastrointestinal or neurological diseases through the gut-brain axis is also examined. Such diseases include immunological and metabolic disorders of the gastrointestinal system as well as autoimmune and psychosomatic disorders of the CNS. Following, given the active part of the enteric microbiota in the development of such disorders, we examine methods for the modification of the gut microorganisms and the potential to develop new therapeutic techniques based on the manipulation of the human microbiome. The importance of balanced nutrition and exercise as well as the dramatic effects of unhealthy eating habits on gastrointestinal health are emphasized.

The main objective of this assignment is to examine the potential of gut microbiota manipulation for the development of novel therapeutic approaches as well as the importance of the balanced gut microbiota in good health. An additional objective is to emphasize on the need to increase awareness on the significance of healthy eating habits for overall human wellness. The main conclusion of this assignment, according to current research publications, is that the role of balanced microbiota in good health is vital while microbiota modification for therapeutic purposes is a promising field in biomedical research.

Key-words: ENS, CNS, gut-brain axis, microbiota, microbiome, dysbiosis

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract	v
Περιεχόμενα.....	vi
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	ix
Κατάλογος Πινάκων	x
Συντομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
Εισαγωγή.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο – ΑΝΑΤΟΜΙΑ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΕΝΣ)	14
1. 1 Εισαγωγή.....	14
1. 2 Οι νευρώνες του ΕΝΣ	16
1. 3 Λειτουργίες του ΕΝΣ	18
1. 4 Παθολογία του ΕΝΣ.....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο – Η ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	22
2. 1 Εισαγωγή.....	22
2. 2 Το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου	22
2. 2. 1 Εισαγωγή.....	22
2. 2. 2 Λειτουργίες της εντερικής μικροχλωρίδας.....	25
2. 2. 3 Σύσταση και μεταβολές εντερικής μικροχλωρίδας από την βρεφική ηλικία ως το γήρας.....	26
2. 3 Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου	29
2. 3. 1 Εισαγωγή	29
2. 3. 2 Επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας στο ΚΝΣ	30
2. 3. 3 Επίδραση του ΚΝΣ στην εντερική μικροχλωρίδα	32

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο - ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΕ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	35
3. 1 Εισαγωγή.....	35
3. 2 Αυτοάνοσα νοσήματα του γαστρεντερικού	35
3. 2. 1 Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.....	35
3. 2. 2 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου	36
3. 3 Μεταβολικά νοσήματα του γαστρεντερικού.....	38
3. 3. 1 Παχυσαρκία.....	38
3. 3. 2 Διαβήτης τύπου ΙΙ.....	40
3. 3. 3 Καρκίνος παχέος εντέρου.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο – ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΕ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ).....	44
4. 1 Εισαγωγή.....	44
4. 2 Παθολογικά νοσήματα του ΚΝΣ	44
4. 2. 1 Αυτοάνοσα απομυελινωτικά νοσήματα	44
4. 2. 2 Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης	46
4. 2. 3 Νόσος Alzheimer’s & Parkinson’s.....	47
4. 3 Ψυχοπαθολογικά νοσήματα του ΚΝΣ	48
4. 3. 1 Εισαγωγή	48
4. 3. 2 Κατάθλιψη.....	48
4. 3. 3 Αγχώδεις διαταραχές.....	50
4. 3. 4 Αυτισμός.....	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο - ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΥΓΙΟΥΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	53
5. 1 Εισαγωγή.....	53
5. 2 Μητρικό γάλα και ανάπτυξη εντερικής μικροχλωρίδας	53

5. 3 Ο ρόλος της διατροφής στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας	55
5. 4 Διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας με τη χρήση αντιβιοτικών	58
5. 5 Ενίσχυση της εντερικής μικροχλωρίδας με προβιοτικά-πρεβιοτικά-συμβιωτικά ...	60
5. 6 Μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων για τη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας.....	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	65
6. 1 Εισαγωγή.....	65
6. 2 Επίδραση της διατροφής στην σωματική υγεία.....	65
6. 2. 1 Η σημασία της διατήρησης φυσιολογικού βάρους σώματος	65
6. 2. 2 Ισορροπημένη διατροφή.....	66
6. 2. 3 Η διατροφή στην αντιμετώπιση παθήσεων	68
6. 3 Επίδραση της διατροφής στη ψυχική υγεία Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
6. 3. 1 Ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές... Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
6. 3. 2 Η διατροφή στη πρόληψη και αντιμετώπιση ψυχικών και νοητικών διαταραχών	70
6. 4 Η επίδραση της άσκησης και του υγιεινού τρόπου ζωής στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου	71
Συζήτηση.....	72
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	74

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1- Ο νευρικός έλεγχος του γαστρεντερικού σωλήνα.....	16
Εικόνα 2- Βλεννογόνιο, υποβλεννογόνιο και μυεντερικό πλέγμα μεταξύ των στοιβάδων του εντερικού τοιχώματος.....	17

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1 - Νευρορρυθμιστικές ουσίες στο ΕΝΣ.	19
Πίνακας 2 - Νόσοι και παθήσεις του γαστρεντερικού που σχετίζονται με την απορρόθμιση του ΕΝΣ.....	20
Πίνακας 3 - Φύλα βακτηρίων με ενδεικτικά παραδείγματα βακτηρίων σε επίπεδο γένους που αποικίζουν τον άνθρωπο.	24
Πίνακας 4 – Μεταβολές εντερικής χλωρίδας από την γέννηση ως το γήρας	29
Πίνακας 5 - Κύριοι μηχανισμοί της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης της εντερικής μικροχλωρίδας με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου	34
Πίνακας 6 - Ταξινόμηση κατηγορίας βάρους σύμφωνα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος	66

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΝΣ	Εντερικό Νευρικό Σύστημα
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΦΝΕ	Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
GF	Germ free
GULT	Gut-associated lymphoid tissue
IBS	Irritable Bowel Syndrome
LPS	Lipopolysaccharides
MS	Multiple Sclerosis
SCFA	Short Chain Fatty Acids
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
WHO	World Health Organization

Εισαγωγή

Το Εντερικό Νευρικό Σύστημα (Enteric Nervous System – ENS) υπάγεται στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και αποτελείται από ένα σύνθετο πλέγμα νευρώνων το οποίο ελέγχει τη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος (Furness, 2008). Το ENS αποτελείται από ένα εκτεταμένο πλέγμα μικροκυκλοφορίας νευροδιαβιβαστών και νευροτροποποιητών μοναδικό στο περιφερικό νευρικό σύστημα, δεδομένου ότι είναι ικανό να λειτουργεί ανεξάρτητα από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό κεντρικό νευρικό σύστημα, αν και η λειτουργία του επηρεάζεται από αυτά. Έχοντας καταρρίψει την παλαιότερη αντίληψη ότι το εντερικό νευρικό σύστημα είναι μια απλή συλλογή κυτταρικών νευροδιαβιβαστών και σχετικών γαγγλίων, σήμερα το ENS αναγνωρίζεται ως ένας πολύπλοκος, ολοκληρωμένος, «αυτόνομος εγκέφαλος» γνωστός και ως «Δεύτερος Εγκέφαλος» (Gershon, 1998). Η αυτονομία του ENS και η μοναδικότητα των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του θεωρείται από τους σύγχρονους ερευνητές ότι μπορεί να αποτελέσει την βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος. Αν και ακόμα δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ο συσχετισμός της λειτουργίας του ENS με σύνθετες λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος όπως είναι η κινητικότητα και οι εκκρίσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, οι τρέχουσες έρευνες συγκλίνουν προς το γεγονός ότι η κατανόηση της λειτουργίας του θα αποτελέσει το κλειδί για την καλύτερη διαχείριση ασθενειών που αφορούν στην μη-φυσιολογική λειτουργία του εντέρου (Gershon, 1998).

Η πτυχιακή αυτή επικεντρώνεται στην αμφίδρομη σχέση του ENS με το Κεντρικό Νευρικό σύστημα (άξονα εντέρου-εγκεφάλου) και στο πως οι μεταβολές στη σχέση αυτή συσχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις, τόσο του γαστρεντερικού όσο και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έτσι, εξετάζεται ο ρόλος του άξονα εντέρου-εγκεφάλου σε παθήσεις όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή η νόσος του Crohn ενώ ειδικό ενδιαφέρον υπάρχει για τον συσχετισμό των μεταβολών των γαστρεντερικών λειτουργιών σε ασθενείς με ψυχογενείς, αυτοάνοσες και άλλες νόσους. Έμφαση δίνεται στο πως η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου καθώς φαίνεται να έχει τη δυνατότητα να επηρεάζει την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, τη χημεία του εγκεφάλου και ένα ευρύ φάσμα συμπεριφορών όπως η συναισθηματική συμπεριφορά, η αντίληψη του πόνου και η ανταπόκριση του οργανισμού στο στρες. Αντιστρόφως,

εξετάζεται και το πώς ο εγκέφαλος μπορεί να ασκήσει ισχυρή επιρροή στα βακτήρια του εντέρου ανατρέποντας τη μικροβιακή ισορροπία και επηρεάζοντας έτσι τις επιμέρους λειτουργίες του εντέρου (Carabotti et al, 2015).

Ακόμα θα παρουσιαστεί η εξέλιξη της μικροχλωρίδας του εντέρου από τη βρεφική ηλικία ως τη γήρανση. Κατά το πρώιμο στάδιο ζωής του ανθρώπου η μικροχλωρίδα αρχίζει να αναπτύσσεται, ενώ κατά την ενήλικη ζωή η εντερική μικροχλωρίδα κάθε ατόμου εξατομικεύεται. Φτάνοντας στην τρίτη ηλικία η σταθερότητα της σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας που έχει αναπτυχθεί στην ενήλικη ζωή συχνά διαταράσσεται ενώ παρατηρείται και μείωση στη βιοποικιλότητα της εντερικής μικροχλωρίδας (Marques et al., 2013). Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας θα εξεταστεί σε σχέση και με συγκεκριμένες γαστρεντερικές νόσους, όπως είναι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Αναφορά θα γίνει και σε νόσους που δεν ορίζονται ως γαστρεντερικές αλλά σχετίζονται άμεσα με τη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου II και ο καρκίνος παχέος εντέρου.

Την προσπάθεια πληρέστερης κατανόησης της λειτουργίας των μηχανισμών του άξονα εντέρου-εγκεφάλου θα ακολουθήσει η παράθεση προτάσεων για τη διαμόρφωση και τη διατήρηση μιας υγιούς εντερικής μικροχλωρίδας με έμφαση στη συμβολή της διατροφής και της άσκησης στην επωφελή αλληλεπίδραση εντέρου-εγκεφάλου (Kang et al., 2014). Αναφορές επίσης θα γίνουν στη συμβολή της χρήσης αντιβιοτικών, προβιοτικών-πρεβιοτικών καθώς και της μεταμόσχευσης μικροχλωρίδας κοπράνων στην καλή λειτουργία του γαστρεντερικού (Walsh et al., 2014).

Αντικειμενικός στόχος της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας είναι να γίνει αντιληπτή από τους επαγγελματίες Διατροφολόγους-Διαιτολόγους, η αμφίδρομη αλληλεπίδραση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και ο κύριος ρόλος της διατροφής στη διαμόρφωση και διατήρηση μιας υγιούς μικροχλωρίδας σε συνάρτηση όχι μόνο με την ευρύτερη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργικότητας του εντέρου αλλά και την καλύτερη διαχείριση των ψυχογενών και άλλων νόσων που σχετίζονται με αυτήν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο – ΑΝΑΤΟΜΙΑ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΕΝΣ)

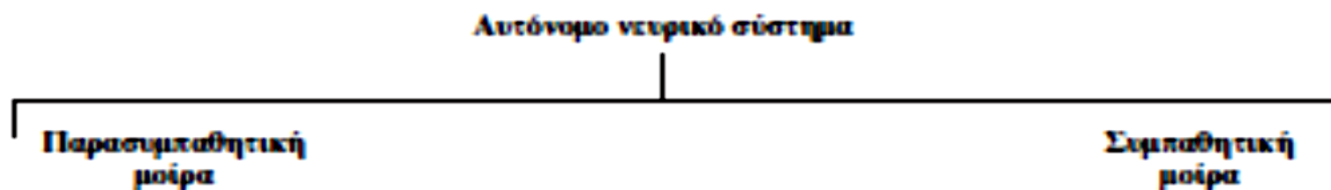
1.1 Εισαγωγή

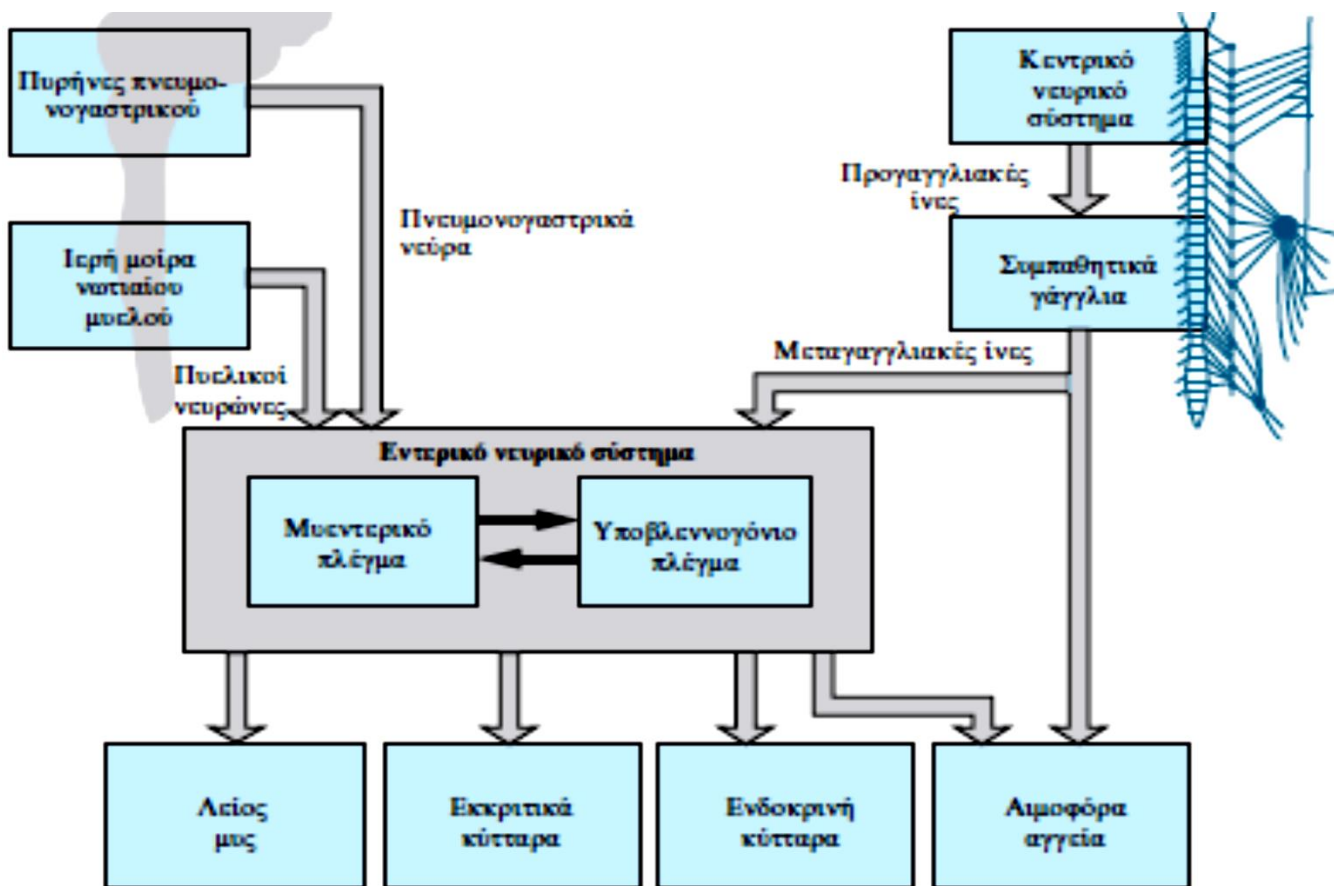
Η ρύθμιση της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία συμμετέχουν πολλοί επί μέρους συνεργικοί μηχανισμοί. Ιδιαίτερα η πεπτική κινητικότητα και οι γαστρεντερικές εκκρίσεις ρυθμίζονται από μια πληθώρα νευρικών και ορμονικών ελεγκτικών μηχανισμών οι οποίοι βασίζονται στην διέγερση συγκεκριμένων νευρικών κυττάρων που με την σειρά τους ενεργοποιούν αλυσιδωτά μονοπάτια αποκρίσεων που καταλήγουν στην διέγερση των λείων μυϊκών ινών του γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και των κυττάρων των ενδοκρινικών αδένων. Πιο συγκεκριμένα, οι βασικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ρύθμιση της λειτουργίας του γαστρεντερικού είναι:

- η αυτόνομη λειτουργία των λείων μυϊκών ινών του γαστρεντερικού σωλήνα
- οι γαστρεντερικές ορμόνες
- ο νευρικός έλεγχος του γαστρεντερικού σωλήνα.

Όπως αποτυπώνεται στην εικόνα 1, ο νευρικός έλεγχος του γαστρεντερικού σωλήνα που αποτελεί και βασικό άξονα αυτής της πτυχιακής εργασίας εξαρτάται από τα εξωτερικά νεύρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και τα ενδογενή νευρικά πλέγματα γνωστά και ως Εντερικό Νευρικό σύστημα (ΕΝΣ). Τα εξωτερικά νεύρα είναι νευρικές ίνες που προέρχονται εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα και νευρώνουν τα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος υπό τον έλεγχο του αυτόνομου (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού) νευρικού συστήματος, ρυθμίζοντας παράλληλα και τις δραστηριότητες των νευρώνων του ΕΝΣ. Το ΕΝΣ όμως λειτουργεί και αυτόνομα υποβοηθώντας ανεξάρτητα τις κινητικές και εκκριτικές δραστηριότητες του γαστρεντερικού σωλήνα. Χαρακτηριστικό είναι ότι ακόμα και αν τα εντερικά νεύρα του αυτόνομου συστήματος τραυματιστούν ή αποκοπούν πολλές εκκριτικές και κινητικές λειτουργίες του εντέρου διατηρούνται υπό τον έλεγχο του ΕΝΣ. Η σωστή συνεργασία των δραστηριοτήτων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος με την κινητική, αισθητική και

αυτόνομη δραστηριότητα του ΕΝΣ έχει ως αποτέλεσμα τη φυσιολογική γαστρεντερική λειτουργία. Η συνεργασία αυτή είναι μια αλληλεπίδραση διπλής κατεύθυνσης όπου η προσαγωγός οδός προς το ΚΝΣ μεταφέρει πληροφορίες για την κινητικότητα, την αιμάτωση και το περιεχόμενο του εντερικού αυλού, ενώ διεγείρει και την αίσθηση του πόνου. Η απαγωγός οδός προς το έντερο μεταφέρει εντολές που αφορούν κυρίως την κινητικότητα του εντέρου. Η ορθή αλληλεπίδραση του ΚΝΣ με το ΕΝΣ έχει ως αποτέλεσμα την ρύθμιση της όρεξης, της λήψης τροφής, της πέψης αλλά και της τροποποίησης του ανοσολογικού εντερικού συστήματος. Αντιθέτως, η μη-φυσιολογική αλληλεπίδραση εγκεφάλου-εντέρου θεωρείται ότι αποτελεί πιθανή υποκείμενη αιτία ή μέρος του μηχανισμού που εμπλέκεται στην πρόκληση διαφόρων λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου αλλά και κάποιων διατροφικών διαταραχών.



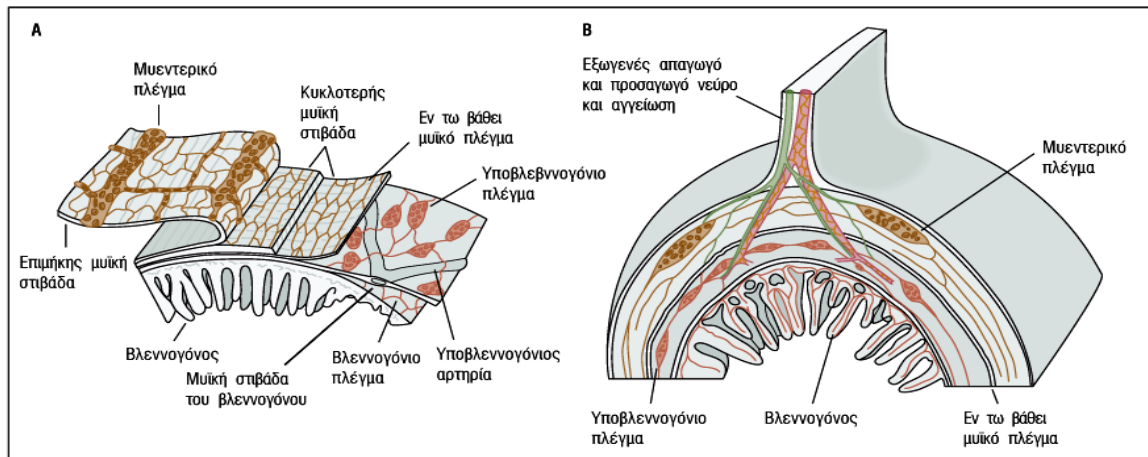


(Από Costa M., Furness JB: Br Med Bull 38:247, 1982)

Εικόνα 1 - Ο νευρικός έλεγχος του γαστρεντερικού σωλήνα

1. 2 Οι νευρώνες του ΕΝΣ

Τα ενδογενή νευρικά πλέγματα του ΕΝΣ διακρίνονται στο εξωτερικό ή μυεντερικό νευρικό πλέγμα (πλέγμα του Auerbach) που βρίσκεται μεταξύ της επιμήκους και κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας και στο εσωτερικό ή υποβλεννογόνιο πλέγμα (πλέγμα του Meissner) που βρίσκεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα (εικόνα 2) (Costa et al, 2000). Ονομάζονται ενδογενή ή εσωτερικά δεδομένου ότι βρίσκονται εξολοκλήρου εντός του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα και εκτείνονται σε όλο το μήκος, από τον οισοφάγο ως τον πρωκτό. Μοναδικό χαρακτηριστικό αυτού του ενδοτοιχωματικού νευρικού συστήματος είναι ότι αποτελείται από τόσο μεγάλο αριθμό νευρών όσα σχεδόν και ο νωτιαίος μυελός, προσφέροντας στο γαστρεντερικό σύστημα χαρακτηριστική αυτονομία.



(Furness, 1980)

Εικόνα 2 - Βλεννογόνιο, υποβλεννογόνιο και μυεντερικό πλέγμα μεταξύ των στοιβάδων του εντερικού τοιχώματος

Τα ενδογενή νευρικά πλέγματα του ΕΝΣ αποτελούν δίκτυα νευρικών ινών και γαγγλιακών κυττάρων καθώς και διάμεσων νευρώνων που συνδέουν προσαγωγούς και απαγωγούς νευρώνες με τους λείους μυς και τα εκκριτικά κύτταρα, σχηματίζοντας αντανακλαστικά τόξα εντός του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα. Κατά συνέπεια έχουν την δυνατότητα να συντονίζουν τη δραστηριότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και χωρίς την επίδραση των εξωτερικών νεύρων. Στο πρόσφατο παρελθόν επικρατούσε η αντίληψη ότι τα ενδογενή νεύρα του εντερικού τοιχώματος αποτελούσαν προέκταση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ η κατανόηση ότι αποτελούν ένα αυτόνομο νευρικό πλέγμα που εμπλέκεται σε αντανακλαστικές και άλλες δραστηριότητες του γαστρεντερικού συστήματος ανεξαρτήτως εξωγενών νευρικών ερεθισμάτων είναι αρκετά πρόσφατη (Costa et al, 2000). Το ΕΝΣ αποτελείται από μεγάλο αριθμό εντερικών νευρώνων οι οποίοι κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τη θέση, την νευροχημεία, το σχήμα, το μήκος των προβολών τους, τις συνάψεις και τη λειτουργία τους. Τις τελευταίες δεκαετίες, μελέτες σε ιδικά χοιρίδια οδήγησαν στην πλήρη περιγραφή 14άρων λειτουργικών τύπων εντερικών νευρώνων με την χρήση μεθόδων ανοσοχημείας, ηλεκτροφυσιολογίας, φαρμακολογίας, μοριακής βιολογίας και άλλων. Κάθε τύπος έχει έναν χαρακτηριστικό συνδυασμό μορφολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών καθώς και βιοφυσικών ιδιοτήτων (Schemann, 2004).

1.3 Λειτουργίες του ΕΝΣ

Το ΕΝΣ φαίνεται να συμμετέχει στην ρύθμιση όλων των δραστηριοτήτων του γαστρεντερικού συστήματος και συγκεκριμένα το μυεντερικό νευρικό πλέγμα ελέγχει κατά κύριο λόγο την κινητικότητα ενώ το υποβλεννογόνιο πλέγμα ελέγχει την αιμάτωση και τις εκκρίσεις. Μεταξύ άλλων, οι νευρώνες των πλεγμάτων νευρώνουν τα αδενικά κύτταρα του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου χιτώνα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα λεία μυϊκά κύτταρα των μυϊκών στιβάδων, καθώς και τα ενδοτοιχωματικά ενδοκρινή και εξωκρινή κύτταρα.

Πιο συγκεκριμένα, η πλειονότητα των **μυεντερικών νευρώνων** είναι διεγερτικοί και ανασταλτικοί κινητικοί νευρώνες που νευρώνουν τα λεία μυϊκά ενδοτοιχωματικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι κινητικοί αυτοί νευρώνες απελευθερώνουν είτε διεγερτικές είτε ανασταλτικές νευρορρυθμιστικές ουσίες που δεσμεύονται από τους υποδοχείς των λείων μυϊκών κυττάρων, ρυθμίζοντας την λειτουργία τους (Πίνακας 1). Στο μυεντερικό πλέγμα όμως υπάρχουν και αισθητικοί και διάμεσοι νευρώνες που αποτελούν περίπου το ένα τρίτο του συνόλου των μυεντερικών νευρώνων. Οι **υποβλεννογόνιοι νευρώνες** ελέγχουν τις εκκρίσεις των ενδοκρινών και επιθηλιακών κυττάρων συμπεριλαμβάνοντας κατά κύριο λόγο αισθητικούς νευρώνες. Οι νευρώνες αυτοί αναγνωρίζουν χημικά, ή μηχανικά ερεθίσματα στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα αλλά και των αιμοφόρων αγγείων και αποτελούν το προσαγωγό κανάλι των εκκριτικών και κινητικών αντανακλαστικών. Τελικά, το σύνολο των μυεντερικών και υποβλεννογόνιων νευρώνων δημιουργούν πλήθος ενδογενών αντανακλαστικών που ελέγχουν πολλές κινητικές και αισθητικές δραστηριότητες σε όλα τα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα.

Πίνακας 1 - Νευρορρυθμιστικές ουσίες στο ΕΝΣ.

Ακετυλοχολίνη	Σοματοστατίνη
Νορεπινεφρίνη	Αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)
5-Υδροξυτρυπταμίνη (5-HT)	Εγκεφαλίνη
Νουκλεοτίδια πουρίνης	Ουσία P
Ντοπαμίνη	Μπομπεσίνη
Νευροτασίνη	γ-Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)
Χολοκυστοκινίνη (CCK)	Γαστρίνη
Γλυκίνη	Ισταμίνη
Μοτιλίνη	Ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης
Αγγειοτασίνη	Πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης (GRP)
Εκκρηματίνη	Προσταγλανδίνες
Γαλανίνη	Πεπτίδιο, ιστιδίνη, ισολευκίνη (PHI)
Νευροπεπτίδιο Υ	

Από Wood JD: Physiology of the enteric nervous system. In Johnson RL, ed: Physiology of the gastrointestinal tract. New York, 1987, Raven Press, p. 69 (τροποποιημένος).

1. 4 Παθολογία του ΕΝΣ

Όπως προαναφέρθηκε, η σωστή συνεργασία του ΚΝΣ με το ΕΝΣ έχει ως αποτέλεσμα την φυσιολογική γαστρεντερική λειτουργία ενώ αντιθέτως η μη-αρμονική συνεργασία τους καθώς και η ανισορροπία των σχετικών νευρορρυθμιστικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε πληθώρα συμπτωμάτων που σχετίζονται με γαστρεντερικές και διατροφικές διαταραχές. Όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2, η μη-αρμονική συλλειτουργία του ΚΝΣ και του ΕΝΣ ενοχοποιείται για σημαντικές διαταραχές και νόσους του γαστρεντερικού ενώ ο συσχετισμός πολλών από αυτών των νόσων με την απορρύθμιση του ΕΝΣ είναι σαφώς χαρακτηρισμένος. Έτσι, οι νόσοι που παρατίθενται στον Πίνακα 2 χαρακτηρίζονται από αύξηση του αριθμού είτε των μεντερικών είτε των υποβλεννογόνιων νευρώνων όπως στην νόσο του Crohn και στο Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου ή από μείωση νευρώνων όπως στην αχαλασία οισοφάγου και στο Σύνδρομο Hirschsprung. Άλλες νόσοι του γαστρεντερικού χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην έκκριση συγκεκριμένων νευρορρυθμιστικών ουσιών όπως συμβαίνει στην ελκωτική κολίτιδα και στον

αποφρακτικό ειλεό. Η καταστροφή των νευρώνων του ΕΝΣ λόγω φλεγμονής, εναπόθεσης αμυλοειδών ή άλλων αιτιών σχετίζεται ευθέως με νόσους όπως η οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια (Schemann, 2004). Συγκεκριμένες μελέτες που αφορούν τη ρύθμιση της περισταλτικότητας του εντέρου απέδειξαν ότι η απορρύθμιση του ΕΝΣ μπορεί να οδηγήσει στην τροποποίηση των αντανακλαστικών του γαστρεντερικού σωλήνα, προκαλώντας σημαντικό περιορισμό στην κινητικότητα του εντέρου όπως σε ασθενείς με δυσκοιλιότητα βραδείας διαβάσεως (Bjornsson et al. 1998).

Πίνακας 2 - Νόσοι και παθήσεις του γαστρεντερικού που σχετίζονται με την απορρύθμιση του ΕΝΣ

Νόσος του Crohn
Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
Ελκωτική Κολίτιδα
Δυσκοιλιότητα βραδείας διαβάσεως
Εκκολπωματική Νόσος
Αχαλασία οισοφάγου
Νόσος Hirschsprung
Υπερτροφική στένωση πυλωρού
Διαβήτης
Οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια
Νόσος Chagas
Πάρκινσον
Ψευδοαπόφραξη εντέρου
Αποφρακτικός ειλεός

(Schemann, 2004).

Οι εντερικοί νευρώνες φαίνεται ότι ελέγχουν τις λειτουργίες βλεννογόνων όπως την έκκριση ηλεκτρολυτών καθώς και την ομοιοστάση του εντερικού σωλήνα, ενώ ο βαθμός στον οποίο το ΕΝΣ εμπλέκεται σε συγκεκριμένες παθολογίες του εντερικού επιθηλίου

διερευνάται (Riegler, 2000). Άλλα νεότερα ευρήματα επικεντρώνονται στον εντερικό μικροβιακό πληθυσμό και πως οι μεταβολές του επηρεάζονται από το στρες αλλά και επηρεάζουν τις λειτουργίες του ΚΝΣ δεδομένου ότι τα βακτήρια του γαστρεντερικού αυλού ενεργοποιούν διάφορα νευρικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Έτσι, η κατανόηση της αλληλεπίδρασης του ΚΝΣ με το ΕΝΣ (άξονας εντέρου-εγκεφάλου) σε συνάρτηση με το μικροβίωμα του γαστρεντερικού σωλήνα ενδέχεται να παρέχει σημαντικά στοιχεία όχι μόνο για την αντιμετώπιση λειτουργικών διαταραχών του πεπτικού σωλήνα αλλά και ψυχολογικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη.

Στη συνέχεια αυτής της διατριβής θα παρατεθούν επιπλέον ερευνητικά ευρήματα που αφορούν τις νόσους του Πίνακα 2 επικεντρώνοντας κυρίως στις μεταβολές της εντερικής χλωρίδας και στον ρόλο της ορθής διατροφής κατά την εξέλιξη των νόσων αυτών. Αντιστοίχως θα παρατεθούν και ευρήματα που αφορούν ψυχικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη και την ενδεχόμενη εμπλοκή του ΕΝΣ στην εξέλιξη τους με σκοπό να τονιστεί η αμφίδρομη σχέση του κεντρικού με το εντερικό νευρικό σύστημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο – Η ΑΜΦΙΔΡΟΜΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

2.1 Εισαγωγή

Όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο το εντερικό νευρικό σύστημα συλλειτουργεί με το κεντρικό νευρικό σύστημα στα πλαίσια μια αμφίδρομης αλληλεπίδρασης και ισορροπίας, η διατήρηση της οποίας διασφαλίζει την φυσιολογική λειτουργία και των δύο συστημάτων. Αναλόγως, κάθε διαταραχή, τροποποίηση ή απορρύθμιση του ενός συστήματος μπορεί εν δυνάμει να επηρεάσει και την λειτουργία του άλλου. Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζεται η αλληλεπίδραση του ΚΝΣ με το ΕΝΣ σε συνάρτηση με την φυσιολογική χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος (Mayer et al, 2015).

2.2 Το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου

2.2.1 Εισαγωγή

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα είναι το σύνολο των γονιδίων της μικροχλωρίδας που εδρεύει στις διάφορες κοιλότητες του γαστρεντερικού σωλήνα του ανθρώπινου σώματος ενώ ως εντερική μικροχλωρίδα ορίζεται η συνολική κοινότητα των μικροοργανισμών της γαστρεντερικής οδού που αποτελείται από βακτηρία, ιούς (φάγους), μύκητες, αρχαία και ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς. Το σύνολο αυτών των μικροβίων αποτελεί ένα πολύπλοκο οικοσύστημα που περιλαμβάνει δεκάδες τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς οι οποίοι ανήκουν σε περίπου 400-500 διαφορετικά γένη μικροβίων (Πίνακας 3). Τα μικρόβια αυτά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους αλλά και με το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου που αποτελεί τον ξενιστή τους συμβάλλοντας στην ομοίωσταση του οργανισμού. Στην μικροχλωρίδα του εντέρου έχει αποδοθεί πληθώρα σημαντικών λειτουργιών όπως η σύνθεση βιταμινών, ο καταβολισμός βιομορίων, ο μεταβολισμός χολικών αλάτων και η ρύθμιση φλεγμονωδών αντιδράσεων. Η εντερική μικροχλωρίδα διαφέρει όχι μόνο μεταξύ διαφορετικών ατόμων αλλά διαφοροποιείται και με την ηλικία του ατόμου δημιουργώντας ένα μοναδικό μικροβιακό προφίλ για τον καθένα. Λόγω των εξελίξεων στην επιστήμη της γονιδιωματικής και της βιοπληροφορικής το εντερικό μικροβίωμα μπορεί πλέον να μελετηθεί εξατομικευμένα παρέχοντας πληροφορίες που

ενδέχεται να φανούν χρήσιμες για τον χαρακτηρισμό και την βελτίωση της υγείας ασθενών που πάσχουν από διάφορες γαστρεντερικές και άλλες νόσους. Τρέχουσες μελέτες αποδεικνύουν ότι μεταβολές στην ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας σχετίζονται άμεσα με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, με διατροφικές διαταραχές και αλλεργίες καθώς και με την εξέλιξη ακόμα και κάποιων μορφών καρκίνου του εντέρου. Έτσι, τα στοιχεία που προκύπτουν από την μελέτη του εντερικού μικροβιώματος θεωρείται ότι έχουν σημαντικές προοπτικές στους τομείς της έρευνας και της υγείας (Mentis et al, 2013).

Πίνακας 3 - Φύλα βακτηρίων με ενδεικτικά παραδείγματα βακτηρίων σε επίπεδο γένους που αποικίζουν τον άνθρωπο.

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

Από: Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire (διαθέσιμο στο: <http://www.bacterio.cict.fr>, προσπέλαση, Ιανουάριος 2013).

2. 2. 2 Λειτουργίες της εντερικής μικροχλωρίδας

Η σχέση της μικροχλωρίδας του εντέρου με τον άνθρωπο-ξενιστή είναι συμβιωτική, δηλαδή απαραίτητη και επωφελής τόσο για τους μικροοργανισμούς όσο και για τον ξενιστή. Ο πεπτικός σωλήνας προσφέρει τόπο διαβίωσης και τροφή στους μικροοργανισμούς ενώ οι μικροοργανισμοί ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και με την έντονη μεταβολική δραστηριότητα τους υποβοηθούν την πέψη και την απορρόφηση των τροφών. Η διατάραξη αυτής της συμβιωτικής ισορροπίας (δυσβίωση) μπορεί να δημιουργήσει σημαντικές διαταραχές. Κοινές αιτίες διατάραξης της εντερικής μικροχλωρίδας είναι η κατάχρηση αλκοόλ και η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών που μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολικές ή φλεγμονώδεις διαταραχές. Σημαντική για την ομοιόσταση του εντέρου είναι και η αλληλεπίδραση των συμβιωτικών οργανισμών μεταξύ τους. Έτσι, αν ο πληθυσμός ενός γένους μικροβίων μειωθεί ή αυξηθεί μπορεί να επηρεάσει τους πληθυσμούς των άλλων γενών διαταράσσοντας την συνολική ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας (Faust et al, 2012).

Σε μια επιγραμματική αναφορά των λειτουργιών της εντερικής μικροχλωρίδας που είναι ωφέλιμες για τον ξενιστή, έμφαση δίνεται στις μεταβολικές διεργασίες και κυρίως στον καταβολισμό των άπεπτων διατροφικών υπολειμμάτων. Οι εντερικοί μικροοργανισμοί συμβάλουν ενεργά στον καταβολισμό άπεπτων φυτικών ινών, σακχάρων, λιπών, αμινοξέων, χολικών οξέων, χοληστερόλης αλλά και αποβλήτων βακτηρίων και ενδογενούς βλέννας (Ley et al, 2008). Η ζύμωση των άπεπτων υδατανθράκων είναι ιδιαιτέρως σημαντική δεδομένου ότι παρέχει στον ξενιστή υπολογίσιμο ποσοστό ενέργειας για την κάλυψη των ημερήσιων αναγκών του. Η ενέργεια αυτή καταναλώνεται και για τις ανάγκες των ίδιων των μικροοργανισμών του εντέρου αλλά και για την παραγωγή λιπαρών οξέων που μπορούν να αποτελέσουν εναλλακτική πηγή ενέργειας για τον ξενιστή. Άλλη σημαντική δραστηριότητα της εντερικής μικροχλωρίδας είναι η σύνθεση βιταμινών ή ο καταβολισμός τους σε απορροφήσιμες μορφές (Li et al 2016).

Εξίσου σημαντική δραστηριότητα είναι ότι η εντερική μικροχλωρίδα ενισχύει την αντίσταση του ξενιστή στον αποικισμό από εξωγενή παθογόνα. Τα μικρόβια του εντερικού σωλήνα δρουν ανταγωνιστικά ως προς τα εξωγενή παθογόνα εμποδίζοντας την εισβολή τους και διατηρώντας τους πληθυσμούς τους σε χαμηλά επίπεδα. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου ανταγωνίζονται τα παθογόνα σε ότι αφορά τις διαθέσιμες

πηγές ενέργειας, παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες (βακτηριοσύνες) και H₂O₂ αλλά και εξωκυτταρικά ένζυμα τα οποία παρεμποδίζουν την προσκόλληση των παθογόνων στους υποδοχείς τους (Ley et al, 2008, Li et al, 2016).

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην ανάπτυξη και στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου δεδομένης της επίδρασης της τόσο στην έμφυτη όσο και στην επίκτητη ανοσία. Πρωτίστως, η εντερική μικροχλωρίδα αποικίζοντας τον εντερικό βλεννογόνο δημιουργεί έναν μηχανικό φραγμό προστασίας. Στον βλεννογόνο αυτόν λειτουργεί ένα ανοσολογικό σύστημα (Gut-associated lymphoid tissue- GALT) η λειτουργία του οποίου επάγεται από την εντερική μικροχλωρίδα μέσω αντιγονικών ερεθισμάτων επηρεάζοντας και την κυτταρική και την χημική ανοσία. Χαρακτηριστικό είναι ότι στον εντερικό αυλό ανιχνεύονται το 80% των Β-λεμφοκυττάρων και το 60% των Τ-λεμφοκυττάρων. Έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον προκαλεί το πώς το ανοσοποιητικό μας σύστημα έχει εξελιχθεί ώστε να επιτρέπει την συμβίωση των μικροοργανισμών της φυσιολογικής μικροχλωρίδας ενώ παράλληλα διατηρεί και την ικανότητα του να αντιμετωπίζει τους εξωγενείς παθογόνους μικροοργανισμούς. Η αποσαφήνιση των μηχανισμών μέσω των οποίων η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα ενδέχεται να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση νόσων όχι μόνο του γαστρεντερικού αλλά και του ανοσοποιητικού συστήματος (Cerf-Bensussan, 2010).

2. 2. 3 Σύσταση και μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας από την βρεφική ηλικία ως το γήρας

Η εντερική μικροχλωρίδα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως ανεξάρτητο όργανο που συμμετέχει σε σημαντικές για την φυσιολογία του ανθρώπου χημικές μετατροπές ενώ αποθηκεύει, μετατρέπει και ανακυκλώνει μεγάλες ποσότητες ενέργειας. Η εντερική μικροχλωρίδα του κάθε ατόμου μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε μια από τις τρεις βασικές ομάδες (εντερότυπους) ανάλογα με την αριθμητική επικράτηση του γένους των μικροβίων που φέρει ενώ οι ομάδες αυτές διαχωρίζονται σε περισσότερες υποομάδες. Έτσι, οι τρεις βασικοί εντερότυποι είναι: *Bacteroides* (εντερότυπος 1), *Prevotella* (εντερότυπος 2), *Ruminococcus* (εντερότυπος 3). Η επικράτηση των συγκεκριμένων γενών μικροβίων καθορίζεται κατά κύριο λόγο από διατροφικούς παράγοντες και περιβαλλοντικούς

παράγοντες και ενώ οι πληθυσμοί των μικροβίων μπορεί κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου να μεταβάλλονται, τα στελέχη των βακτηρίων και οι αναλογίες των πληθυσμών τους είναι σχετικά σταθερές. Άρα, η σύνθεση του μικροβιώματος είναι όχι μόνο σχετικά σταθερή αλλά και χαρακτηριστική για το κάθε άτομο (Jeffery et al, 2012).

Όπως προαναφέρθηκε, η εντερική μικροχλωρίδα του ατόμου μεταβάλλεται σημαντικά κατά την διάρκεια της ζωής του (Πίνακας 4). Κατά και μετά την γέννηση το βρέφος το οποίο θεωρείται ότι γεννιέται ελεύθερο μικροβίων εκτίθεται και αρχίζει να αποικίζεται από τα μικρόβια του περιβάλλοντος (Mentis, 2013). Πρόσφατες μελέτες διερευνούν πως ενδεχομένως επηρεάζεται η εντερική χλωρίδα του εμβρύου κατά την κύηση δεδομένων των βακτηρίων που εντοπίζονται στο αμνιακό υγρό, τον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο (Satokari, 2008). Αναλόγως διερευνώνται και άλλοι παράγοντες οι οποίοι κατά την κύηση ενδέχεται να επηρεάζουν την ανάπτυξη της εντερικής μικροχλωρίδας του εμβρύου όπως το στρες της μητέρας ή η λήψη αντιβιοτικών (Faa et al, 2013). Χαρακτηριστικό για την σημασία της αρχικής έκθεσης του βρέφους στο περιβάλλον είναι ότι τα βρέφη που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και εκτέθηκαν στα μικρόβια του γενετικού σωλήνα της μητέρα αναπτύσσουν διαφορετική μικροχλωρίδα από τα βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τομή (Mandar, 1996, Jakobsson et al 2014)). Το χρονικό αυτό διάστημα από την έναρξη της δημιουργίας της βρεφικής μικροχλωρίδας μέχρι την κατάληξη της σε μια σχετικά σταθερή σύσταση μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερις χαρακτηριστικές φάσεις. Στην πρώτη φάση, κατά και αμέσως μετά την γέννηση, το βρέφος αποικίζεται από εντεροβακτήρια, εντερόκοκκους αλλά και αερόβια βακτήρια που προέρχονται από την μητέρα. Επίσης από αυτήν την αρχική φάση ανιχνεύονται κλοστρίδια ενώ δεν ανιχνεύονται ακόμα λακτοβάκιλλοι. Η δεύτερη φάση αφορά το χρονικό διάστημα που το βρέφος τρέφεται αποκλειστικά με γάλα. Σε αυτή την φάση μειώνονται τα αερόβια και αυξάνονται τα αναερόβια βακτήρια ενώ οι εντερόκοκκοι και τα εντεροβακτήρια παραμένουν σε υψηλά επίπεδα. Η τρίτη φάση αφορά το διάστημα που το βρέφος αρχίζει να λαμβάνει και στερεά τροφή επιπλέον του γάλακτος. Οι εντερόκοκκοι αυξάνονται, τα εντεροβακτήρια δεν μεταβάλλονται ιδιαίτερα ενώ ανιχνεύονται και αυξάνονται και οι λακτοβάκιλλοι. Η τέταρτη φάση αφορά την ηλικία μετά το απογαλακτισμό όπου η εντερική μικροχλωρίδα του παιδιού μοιάζει πλέον με εκείνη του νέου ενήλικα ενώ φτάνει στην πλήρη και σχετικά σταθερή σύσταση της στα δύομιση περίπου χρόνια. Από το πρώτο έτος η νεοσύστατη εντερική μικροχλωρίδα του παιδιού αρχίζει να επιδρά

καταλυτικά στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ καθοριστικό ρόλο σε αυτήν την διαδικασία παίζει η λήψη μητρικού γάλακτος (Penders et al, 2006, Li et al, 2016)).

Κατά την ενήλικη ζωή το 35%-50% του όγκου του παχέος εντέρου αποτελείται από βακτήρια και αρχαία. Η πλειονότητα των βακτηρίων είναι αναερόβια τα οποία μπορεί να ξεπερνούν τα αερόβια ως και 1000 φορές. Τα κυριότερα αναερόβια γένη είναι τα *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Clostridium* ενώ τα προαιρετικά αερόβια ανήκουν κυρίως στα εντεροβακτήρια όπως το *Escherichia coli*. Κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής η σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να επηρεαστεί από πληθώρα εξωγενών παραγόντων όπως οι διατροφικές συνήθειες, η κατανάλωση οινοπνεύματος, οι συνθήκες υγιεινής ή η λήψη φαρμάκων (Mentis, 2013).

Στην τρίτη ηλικία, από τα 65 έτη και έπειτα, η εντερική μικροχλωρίδα ενδέχεται να μεταβληθεί σημαντικά. Η επιδείνωση της υγείας του ατόμου από παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το γήρας, η μειωμένη λειτουργικότητα των δοντιών και της πέψης γενικότερα αλλά και άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζοντας αρνητικά την γαστρεντερική λειτουργία. Έτσι, ενδέχεται να παρατηρηθούν μεταβολές στις αναλογίες των μικροβιακών γενών αλλά και σε επίπεδο ειδών. Οι μεταβολές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την μείωση της αμυλολυτικής ικανότητας του εντέρου και την αύξηση της πρωτεολυτικής. Ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας για την διατήρηση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας στην ενήλικη ζωή αλλά και στο γήρας θεωρείται η σωστή διατροφή (Claesson et al, 2012). Στην σύγχρονη ιατρική θεωρείται ότι η διασφάλιση της υγιούς εντερικής μικροχλωρίδας, δεδομένου ότι η επιστήμη στο μέλλον θα μας δώσει την δυνατότητα να την ρυθμίζουμε, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση πολλών παθολογικών χαρακτηριστικών του γήρατος.

Πίνακας 4 – Μεταβολές εντερικής χλωρίδας από την γέννηση ως το γήρας

Νεογνική ηλικία		Παιδική ηλικία	Ενήλικες	Ηλικιωμένοι
<p>Η μικροχλωρίδα εξαρτάται από τον τρόπο γέννησης</p>		<p>Νέα στελέχη αντικαθιστούν παλαιότερα</p>	<p>Σχετικά σταθερή σύνθεση μικροχλωρίδας σε κάθε άτομο</p>	
<p>Φυσιολογικός τοκετός</p>	<p>Καισαρική</p>	<p>Αύξηση της ποικιλίας</p>	<p>Διαφοροποιημένη μικροχλωρίδα μεταξύ ατόμων</p>	<p>Σημαντικά διαφοροποιημένες μικροχλωρίδες σε σχέση με νεότερες ηλικίες</p>
<p>Η μικροχλωρίδα από τη μητέρα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactobacillus • Prevotella 	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus • Corynebacterium • Propionibacterium • Ευπάθεια σε παθογόνα • Κίνδυνος αλλεργικών νοσημάτων 	<p>Πρώιμη μικροβιοτική ανάπτυξη = υψηλού βαθμού αστάθεια</p> <p>Μεταβολές λόγω διατροφής ή νόσου</p>	<p>Η μικροχλωρίδα μεταβάλλεται αλλά με μικρότερο ρυθμό από ό,τι στην παιδική ηλικία</p>	

(Από Mentis et al, 2013)

2. 3 Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου

2. 3. 1 Εισαγωγή

Η εντερική μικροχλωρίδα παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ισορροπία της αμφίδρομης σχέσης του εντερικού νευρικού συστήματος με το κεντρικό νευρικό σύστημα (άξονας εντέρου-εγκεφάλου). Η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάσει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου μέσω πληθώρας ενδοκρινικών, ανοσοποιητικών ή νευρικών μηνυμάτων (Carabotti et al, 2015). Κατά συνέπεια, διαταραχές στην σύσταση της εντερικής χλωρίδας συσχετίζονται άμεσα με συνέπειες όχι μόνο στην ομοιόσταση του γαστρεντερικού αλλά

και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τρέχουσες μελέτες επικεντρώνονται στον αμφίδρομο συσχετισμό της εντερικής δυσβίωσης με τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες σε καταστάσεις έντονου στρες, ψυχικών νόσων όπως η κατάθλιψη (Foster et al, 2013). Ακόμα και σε ιδιαίτερα βαριές αναπτυξιακές διαταραχές όπως ο αυτισμός φαίνεται ότι υπάρχει συσχετισμός των μεταβολών της εντερικής μικροχλωρίδας ανάλογα με την σοβαρότητα της περίπτωσης (Mayer et al, 2014). Συνεπώς, η ανάπτυξη της ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του εντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά και στην ρύθμιση της επικοινωνίας τους. Στην συνέχεια θα εξετάσουμε πως οι μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζουν το ΚΝΣ αλλά και αντιστρόφως πως οι μεταβολές του ΚΝΣ μπορούν να μεταβάλουν την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. Συνοπτικά οι μεταβολές αυτές και η αλληλεπίδραση του ΕΝΣ με το ΚΝΣ αναφορικά με τις μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας περιγράφονται στον Πίνακα 4.

2. 3. 2 Η επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας στο ΚΝΣ

Πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα στείρα μικροβίων (germ-free, GF) αποδεικνύουν ότι η αναχαίτιση του αποικισμού από μικροοργανισμούς επηρεάζει έντονα την έκφραση και την λειτουργία των νευρορρυθμιστικών ουσιών και του ΚΝΣ και του ΕΝΣ με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (Barbara et al, 2005). Στα πλαίσια αυτής της δυσλειτουργίας παρατηρείται μειωμένη αισθητική και κινητική δραστηριότητα γαστρεντερικού σωλήνα καθώς και νευρομυϊκή δυσλειτουργία. Χαρακτηριστικό είναι ότι εφόσον αποκατασταθεί η εντερική μικροχλωρίδα αποκαθίστανται και αυτές οι δυσλειτουργίες (Hoope et al, 2001). Ανάλογες έρευνες υποδεικνύουν ότι η έλλειψη εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζει επίσης την συμπεριφορά προκαλώντας αυξημένες αντιδράσεις σε στρεσογόνα ερεθίσματα αλλά και στην μνήμη των πειραματόζωων (Neufeld et al, 2011). Άλλες μελέτες σε ζωικά μοντέλα των οποίων η εντερική μικροχλωρίδα ρυθμίζεται με την χρήση αντιβιοτικών ή προβιοτικών υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές στην εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζουν σαφώς την φυσιολογία του εγκεφάλου επιδρώντας στην έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν την έκκριση ορμονών, νευροτρόπων παραγόντων και νευρορρυθμιστικών ουσιών υπεύθυνων για πληθώρα διεργασιών του ΚΝΣ. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι οι εξωγενείς μεταβολές

της εντερικής χλωρίδας μπορούν να έχουν μετρήσιμη στρεσογόνα ή αγχολυτική επίδραση στα πειραματόζωα υποδεικνύοντας ότι ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να είναι καταλυτικός για την διαχείριση του άγχους ή άλλων ψυχογενών παθήσεων που σχετίζονται με το στρες (Bercik et al, 2011).

Άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου φαίνεται να επιδρά η εντερική μικροχλωρίδα στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου είναι μέσω της τροποποίησης του εντερικού φραγμού και της εντερικής διαπερατότητας του εντερικού βλεννογόνου. Ο εντερικός φραγμός αποτελεί το φυσικό φράγμα ανάμεσα στον γαστρεντερικό σωλήνα και το περιβάλλον. Ο εντερικός φραγμός επιτελεί σημαντικές λειτουργίες όπως το ότι απαγορεύει την είσοδο παθογόνων, ρυθμίζει την ανταλλαγή χρήσιμων μορίων, αποτρέπει την απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών ενώ συμβάλλει καταλυτικά στην απορρόφηση θρεπτικών ουσιών. Η μικροχλωρίδα που αποικίζει τον εντερικό βλεννογόνο παίζει ουσιαστικό ρόλο στην διατήρηση του εντερικού φραγμού καθώς η αλλοίωση της με την χρήση αντιβιοτικών φαίνεται να μειώνει τον εντερικό φραγμό ενώ η ενίσχυση της με προβιοτικά φαίνεται να τον ενισχύει. Η μείωση του εντερικού φραγμού ως αποτέλεσμα της αλλοίωσης του εντερικού βλεννογόνου λόγω εντερικής δυσβίωσης οδηγεί όχι μόνο σε γαστρεντερικές δυσλειτουργίες αλλά έχει άμεσες επιπτώσεις και στο ΚΝΣ εφόσον επηρεάζει την απορρόφηση ιχνοστοιχείων, την έκφραση νευροδιαβιβαστών και την έκκριση ορμονών που είναι απαραίτητες για την εύρυθμη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος συμπεριλαμβανημένων και των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών (Ait-Belgnaoui, 2014).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου και μέσω της επίδρασης της σε προσαγωγή αισθητικά νεύρα. Οι λακτοβάκιλλοι παράγουν νιτρικά οξέα και υδρόθειο αλλά επηρεάζουν και την ομοιόσταση ιόντων με αποτέλεσμα να επάγουν νευρικά σήματα που επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου και ρυθμίζουν το αίσθημα του πόνου (Kunze et al, 2009). Το ΕΝΣ αποτελεί επίσης κύριο αποδέκτη των προϊόντων του βακτηριακού μεταβολισμού. Ένα από τα μεταβολικά προϊόντα των βακτηρίων είναι τα βραχείας αλυσίδας λιπαρά οξέα (Short-chain Fatty acids -SCFA) όπως το βουτυρικό και το οξικό οξύ τα οποία μπορούν να διεγείρουν το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και την έκκριση σεροτονίνης επηρεάζοντας την μνήμη και άλλες ανώτερες γνωστικές λειτουργίες. Συνεπώς, οι διατροφικές συνήθειες ή η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν τους πληθυσμούς και τον μεταβολισμό των εντερικών βακτηρίων μπορούν εν δυνάμει να επηρεάσουν αισθητά και την αντίληψη και την συμπεριφορά του ξενιστή (Li et al, 2009).

Δεδομένης της δυνατότητας των εντερικών μικροοργανισμών να επηρεάζουν την διαθεσιμότητα θρεπτικών ουσιών επηρεάζεται και η λειτουργία των ενδοκρινικών κυττάρων που παράγουν ορμόνες όπως η κορτιζόλη και η νορεπινεφρίνη. Οι ορμόνες αυτές είναι κύριοι συντελεστές στην ρύθμιση της διάθεσης, της αντίληψης, των αντανακλαστικών και της διαχείριση στρεσογόνων ερεθισμάτων. Άρα, συμπεραίνουμε ότι η εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει σημαντικά τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου και ειδικότερα ανώτερες λειτουργίες του ΚΝΣ και μέσω ενδοκρινικών μονοπατιών (Uribe et al, 1994).

Ιδιαίτερα σημαντικός μηχανισμός μέσου του οποίου το μικροβίωμα επηρεάζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου είναι και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Χαρακτηριστικό είναι ότι η χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων προκαλεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα ενεργοποιώντας και τις ανάλογες ανοσολογικές αντιδράσεις στις φλεγμονώδεις περιοχές του ΕΝΣ ενώ η αποκατάσταση των εντερικών λακτοβάκιλλων αποκαθιστά και την βλάβη. Έτσι, συχνά συνίσταται κατά την λήψη αντιβιοτικών και η παράλληλη λήψη σκευασμάτων για την διατήρηση φυσιολογικών πληθυσμών λακτοβάκιλλων (Verdú et al, 2006). Στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού φαίνεται να διαμεσολαβούν εντερικές πρωτεάσες οι οποίες παρατηρείται ότι είναι αυξημένες σε ασθενείς με παθήσεις του γαστρεντερικού που έχουν ανοσολογική υποκείμενη αιτία όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Irritable Bowel syndrome-IBS). Σχετική υπόθεση υπό διερεύνηση είναι ότι η διαταραγμένη εντερική μικροχλωρίδα ευθύνεται για την ενεργοποίηση εγγενών ανοσοποιητικών αποκρίσεων που επηρεάζουν τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου προκαλώντας μεταξύ άλλων αυξημένη επιθηλιακή διαπερατότητα, αυξημένη εντερική κινητικότητα και έντονο αίσθημα πόνου (Collins & Berkic, 2009). Παρόμοιες ανοσοποιητικές αποκρίσεις και επιπτώσεις στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου έχει ο αποικισμός του γαστρεντερικού από εξωγενείς παθογόνους μικροοργανισμούς όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

2. 3. 3 Η επίδραση του ΚΝΣ στην εντερική μικροχλωρίδα

Εκ των πραγμάτων ο εγκέφαλος παίζει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση του γαστρεντερικού συστήματος δεδομένου ότι ρυθμίζει, ανεξάρτητα και παράλληλα με το ΕΝΣ, την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, την έκκριση γαστρικών υγρών και βλέννας

καθώς και τις σχετικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Δεδομένης της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης, ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου μέσω στρεσογόνων ερεθισμάτων έχει ανάλογη δυνατότητα να επιδράσει στην σύσταση και στην ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμα και βραχύχρονα στρεσογόνα ερεθίσματα έχουν την δυνατότητα να επηρεάσουν τις αναλογίες των πληθυσμών των εντερικών μικροοργανισμών μέσω απαγωγών νευρικών μονοπατιών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Την επίδραση αυτή διαμεσολαβεί η έκκριση σηματοδοτικών μορίων από νευρώνες του ΚΝΣ και η ενεργοποίηση ανοσοποιητικών κυττάρων. Η επίδραση του ΚΝΣ στην εντερική μικροχλωρίδα βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ύπαρξη υποδοχέων νευρορρυθμιστικών ουσιών στην επιφάνεια των εντερικών βακτηρίων (Hughes et al, 2008).

Το στρες προκαλεί διαφοροποίηση στην ποσότητα και στην σύσταση της βλέννας που εκκρίνεται από τον βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα. Διαφορετικά στρεσογόνα ερεθίσματα έχουν και διαφορετική επίδραση στον εντερικό βλεννογόνο. Έτσι, το στιγμιαίο στρες ενός έντονου ακουστικού ερεθίσματος έχει διαφορετική επίδραση από το γενικευμένο και μακροχρόνιο στρες της καθημερινότητας το οποίο μπορεί να προκαλέσει έντονες αλλαγές στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας επηρεάζοντας σημαντικότητα την ποιότητα της γαστρεντερικής λειτουργίας (Rubio et al, 1992). Άλλη σημαντική επίδραση του στρες στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι η αλλαγή της διαπερατότητας και η χαλάρωση του εντερικού φραγμού. Όπως προαναφέρθηκε, η αυξημένη διαπερατότητα επιτρέπει την είσοδο παθογόνων και βακτηριακών αντιγόνων προκαλώντας σειρά ανοσολογικών αποκρίσεων που επιδρούν και στην εντερική μικροχλωρίδα (Deamude, 2006).

Αξιοσημείωτη είναι και η τροποποίηση των ενδοκρινικών εκκρίσεων και των σχετικών νευρορρυθμιστικών ουσιών ως ανταπόκριση του ΚΝΣ σε εξωγενή ερεθίσματα. Οι μεταβολές των ορμονικών εκκρίσεων επηρεάζουν την κινητικότητα και την διαπερατότητα του εντέρου προκαλώντας συμπτώματα όπως αυτά της κολίτιδας. Παράλληλα υποκινούν και έντονες ανοσολογικές αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να ευνοήσουν την ανάπτυξη παθογόνων ανταγωνιστικών προς την φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα αλλάζοντας την σύσταση της (Varghese et al, 2006).

Πίνακας 5 - Κύριοι μηχανισμοί της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης της εντερικής μικροχλωρίδας με τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου

Επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας στο ΚΝΣ:
Επίδραση στην παραγωγή και έκφραση νευρορρυθμιστικών ουσιών
Διατήρηση του εντερικού φραγμού
Τροποποίηση της κινητικότητας και αισθητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα
Βακτηριακοί μεταβολίτες
Ρύθμιση ανοσοποιητικού
Επίδραση του ΚΝΣ στην εντερική μικροχλωρίδα:
Επίδραση στην παραγωγή βλέννας του εντερικού βλεννογόνου
Επίδραση στην κινητικότητα του εντέρου
Επίδραση στην διαπερατότητα του εντέρου
Επίδραση στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού.

(από Carabotti, 2015, τροποποιημένος)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο - ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΕ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

3.1 Εισαγωγή

Όπως προαναφέρθηκε, η ισορροπημένη εντερική μικροχλωρίδα παίζει καθοριστικό ρόλο για την εύρυθμη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Τρέχουσες μελέτες συσχετίζουν τις μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας με ποικιλία νοσημάτων του γαστρεντερικού. Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστεί ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην εμφάνιση και εξέλιξη ενδεικτικών ανοσολογικών και μεταβολικών νοσημάτων του γαστρεντερικού συστήματος. Επίσης, θα διερευνηθεί η δυνατότητα παρεμβάσεων στην εντερική μικροχλωρίδα με σκοπό τον σχεδιασμό εξατομικευμένων κλινικών εφαρμογών και θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορεί να είναι διατροφικές ή φαρμακευτικές ενώ μελετώνται και νέες πρακτικές όπως η μεταμόσχευση εντερικής χλωρίδας (Li et al, 2016).

3.2 Αυτοάνοσα νοσήματα του γαστρεντερικού

3.2.1 Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή του γαστρεντερικού συστήματος με κύρια συμπτώματα τον πόνο, την διάρροια και την απώλεια βάρους. Στην οξεία τους φάση μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές που απαιτούν νοσηλεία ακόμα και χειρουργική επέμβαση. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες και πλέον μελετημένες ΦΝΕ είναι η Ελκώδης Κολίτιδα και η Νόσος του Crohn οι οποίες φαίνεται να έχουν αισθητή έξαρση στις χώρες του δυτικού κόσμου τις τελευταίες δεκαετίες (Krisner, 1998). Η Ελκώδης Κολίτιδα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του βλεννογόνου του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος που επεκτείνεται συστηματικά και περιμετρικά γύρω από την αρχική της εστία. Η Νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από

πολλαπλές εστίες φλεγμονής σε διαφορετικά σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα που μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε διατρητικά έλκη. Οι αιτιολογικοί παράγοντες των νόσων αυτών δεν έχουν ταυτοποιηθεί παρότι παράγοντες όπως η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού, η κληρονομικότητα και η διατροφή φαίνονται να εμπλέκονται στην εμφάνιση και την εξέλιξη των νόσων (Sartor, 2008). Ως πιθανός αιτιολογικός παράγοντας ή παράγοντας που παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη των νόσων έχει μελετηθεί και η εντερική μικροχλωρίδα. Κάποιοι μικροοργανισμοί φαίνεται να συσχετίζονται με την αιτιολογία της εντερικής φλεγμονής χωρίς όμως να έχουν ταυτοποιηθεί απόλυτα. Παρόλα αυτά, μελέτες δείχνουν ότι τόσο στην Νόσο του Crohn όσο και στην Ελκώδη Κολίτιδα οι μεταβολές στην σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι χαρακτηριστικές. Στις ΦΝΕ η ποικιλομορφία της εντερικής χλωρίδας μειώνεται εφόσον μειώνονται στελέχη όπως των *bifidobacteria* και των γαλακτοβάκιλων ενώ παράλληλα αυξάνεται ο αριθμός των μικροβίων της εντερικής βλέννας. Τα στελέχη που μειώνονται συμμετέχουν σε σημαντικές καταβολικές και ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες με αποτέλεσμα να επηρεάζεται άμεσα η γαστρεντερική λειτουργία. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι προσπάθειες αποκατάστασης της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας φαίνεται να περιορίζουν την οξύτητα των συμπτωμάτων των ΦΝΕ (Anderson et al, 2012). Βάση αυτών των παρατηρήσεων, η σύγχρονη έρευνα θεωρεί ότι μελέτες που αφορούν την αποκατάσταση της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας ενδέχεται να μπορούν να παίζουν καταλυτικό ρόλο στην διαχείριση των ΦΝΕ οδηγώντας σε κλινικές εφαρμογές και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις. (Miyoshi, 2017).

3. 2. 2 Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

Το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Irritable bowel syndrome –IBS) είναι μια χρόνια λειτουργική γαστρεντερική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από κοιλιακό άλγος, δυσφορία και μη-φυσιολογική κινητικότητα του εντέρου χωρίς να εντοπίζεται άλλη υποκείμενη παθολογική αιτία. Η επιδείνωση των συμπτωμάτων του IBS συσχετίζεται άμεσα με ψυχολογικούς παράγοντες όπως το στρες και ως εκ τούτου θεωρείται διαταραχή του άξονα εντέρου εγκεφάλου. Είναι μια αρκετά κοινή διαταραχή στις σύγχρονες κοινωνίες ενώ τα συμπτώματά της και οι πιθανές αιτιολογίες παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Σύμφωνα με τρέχουσες μελέτες ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας του IBS εικάζεται ότι μπορεί να σχετίζεται με μεταβολές της

εντερικής μικροχλωρίδας που οδηγούν σε εντερική δυσβίωση. Δεδομένου του βασικού ρόλου της εντερικής μικροχλωρίδας στην ισορροπημένη λειτουργία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου όπως περιγράφεται στα προηγούμενα κεφάλαια, η εντερική δυσβίωση αποδεικνύεται ότι συσχετίζεται άμεσα με την συμπτωματολογία του IBS.

Χαρακτηριστικό είναι ότι συγκεκριμένοι παράγοντες οι οποίοι επιδεινώνουν ή καταστέλλουν την εντερική δυσβίωση επηρεάζουν ανάλογα και τα συμπτώματα του IBS. Η χρήση αντιβιοτικών για παράδειγμα, όχι μόνο επηρεάζει την σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας αλλά έχει παρατηρηθεί ότι επιδεινώνει και την συμπτωματολογία του IBS (Paula et al, 2015). Αναλόγως, η μόλυνση του γαστρεντερικού από παθογόνα όπως βακτήρια, ιούς ή παράσιτα που δρουν ανταγωνιστικά προς την φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα και προκαλούν έντονες ανοσολογικές αποκρίσεις διαταράσσοντας την ομοιότητα του εντέρου οδηγούν όχι μόνο σε εντερική δυσβίωση αλλά και σε έξαρση χαρακτηριστικών συμπτωμάτων του IBS (Vilani et al, 2010). Άλλος κοινός παρονομαστής της εντερικής δυσβίωσης και του IBS είναι το στρες. Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές παρουσιάζουν γαστρεντερικές δυσλειτουργίες όπως μεταβολές στην κινητικότητα του εντέρου καθώς και γαστρεντερικές φλεγμονές που συνοδεύονται από ανιχνεύσιμες μεταβολές στην ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας. Ανάλογα συμπτώματα σε συνδυασμό με αγχώδη συμπεριφορά παρατηρούνται και σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με IBS (Qin et al, 2014). Διαιτητικοί παράγοντες ομοίως φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διατήρηση της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας αλλά και στο IBS. Ενώ σε ότι αφορά την εντερική δυσβίωση ο συσχετισμός των διατροφικών συνηθειών με την υγιή εντερική χλωρίδα είναι διεξοδικά μελετημένος, η συσχέτιση του IBS με την λήψη συγκεκριμένων τροφών είναι ακόμα υπό διερεύνηση (De Giorgio et al, 2016).

Τα κοινά χαρακτηριστικά της εντερικής δυσβίωσης με την παθολογία του IBS οδήγησαν τους ερευνητές να μελετήσουν την ποιότητα και τις μεταβολές της εντερικής μικροχλωρίδας σε ασθενείς με χρόνια σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Κατά γενική ομολογία οι ασθενείς με IBS παρουσιάζουν μειωμένη ποσότητα και ποιότητα στην βιομάζα της εντερικής τους μικροχλωρίδας όμως ακόμα δεν έχει αναγνωριστεί ένα συγκεκριμένο προφίλ μικροβιώματος που να θεωρείται χαρακτηριστικό του IBS (Spiegel, 2011). Παρότι οι ως τώρα μελέτες δεν είναι διεξοδικές, η συγκεκριμένη ερευνητική κατεύθυνση δεν έχει εξαντληθεί ενώ κάποια ευρήματα είναι ενθαρρυντικά. Για

παράδειγμα, η αστάθεια στην σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας έχει αναγνωριστεί ως σύνηθες χαρακτηριστικό των ασθενών με IBS ενώ η αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης φαίνεται να εξομαλύνει τα συμπτώματα της νόσου. Όμως ακόμα δεν έχει αποδειχτεί αν οι μεταβολές στην σύσταση της εντερικής χλωρίδας αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για το IBS ή αν η αιτιολογία του IBS προκαλεί παράλληλα και εντερική δυσβίωση (Kajander et al, 2008). Η βασική προσέγγιση των τρεχουσών μελετών είναι ότι ακόμα και αν δεν συσχετιστεί άμεσα η εντερική δυσβίωση με την αιτιολογία του IBS, οι σχετικές έρευνες ενδέχεται να υποδείξουν θεραπευτικές προσεγγίσεις για την καλύτερη διαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου.

3. 3 Μεταβολικά νοσήματα του γαστρεντερικού

3. 3. 1 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια κλινική κατάσταση κατά την οποία το βάρος του ατόμου είναι σημαντικά αυξημένο αναλογικά με το ύψος, την ηλικία και το φύλο του, ενώ αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για σοβαρά μεταβολικά, καρδιαγγειακά, αναπνευστικά άλλα και ψυχολογικά νοσήματα. Ανάλογα με τον βαθμό της παχυσαρκίας επηρεάζεται σημαντικά όχι μόνο η ποιότητα ζωής του παχύσαρκου ατόμου αλλά μειώνεται και το προσδόκιμο ζωής του και μάλιστα σε σημαντικό βαθμό (Peeters et al, 2003). Τα τελευταία χρόνια γίνονται στοχευμένες ερευνητικές μελέτες με σκοπό την διερεύνηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η εντερική μικροχλωρίδα εμπλέκεται στην εμφάνιση της παχυσαρκίας αλλά και άλλων μεταβολικών νόσων (Cani et al, 2008, Diamant et al, 2011, Harris et al, 2012). Παρότι οι μελέτες αυτές δεν είναι ακόμα διεξοδικές, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις είναι ακόμα και αντικρουόμενες, τα ερευνητικά αποτελέσματα για το ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι ελπιδοφόρα (Zhao, 2013).

Η σύσταση και η λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται να διαφοροποιείται στα παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους και αυτή η διαφοροποίηση ενδεχομένως σχετίζεται με διάφορες λειτουργίες και μηχανισμούς που επηρεάζονται από τις μεταβολές του εντερικού μικροβιώματος όπως ο καταβολισμός των τροφών, η διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, οι εντερικές φλεγμονές αλλά και

πολλές ανοσοποιητικές λειτουργίες (Tremaroli. 2012). Το ερώτημα που τίθεται είναι αν μπορούν να αναγνωριστούν συγκεκριμένα γένη μικροβίων της εντερικής χλωρίδας ως αιτιολογικοί παράγοντες της παχυσαρκία ώστε να αποτελέσουν στόχο νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της νόσου (Zhao, 2013). Μια βασική παρατήρηση σε κάποιες μελέτες είναι ότι τα υπέρβαρα άτομα έχουν χαμηλότερη ποικιλομορφία βακτηρίων σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι στα παχύσαρκα άτομα είναι αυξημένοι οι πληθυσμοί βακτηρίων του φύλου *Firmicutes* σε σχέση με βακτήρια του φύλου *Bacteroidetes* (Ley et al, 2006, Turnbaugh, 2009). Σε άλλες μελέτες όμως οι παρατηρήσεις αυτές δεν επαληθεύονται ενώ η αιτία για αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα σαφής (Jumpertz et al, 2011, Murphy et al, 2010). Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται σε συγκεκριμένα γένη μικροβίων τα οποία φαίνεται να επηρεάζονται συστηματικά από διαιτητικές ή μεταβολικές διαφοροποιήσεις παρά στο σύνολο των γενών που ανήκουν σε ένα φύλο (Zhang et al, 2012).

Σε ότι αφορά τους μηχανισμούς που ενδέχεται να επεξηγούν την πιθανή αιτιολογική δράση των βακτηρίων στην παχυσαρκία οι έρευνες εστιάζουν στον μεταβολικό ρόλο των βακτηρίων. Όπως προαναφέρθηκε η εντερική μικροχλωρίδα παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των τροφών, στην απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και στην σύνθεση βιταμινών. Συνεπώς, η εντερική δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε μη-φυσιολογικό μεταβολισμό συμβάλλοντας σημαντικά στην παχυσαρκία. Αντιστρόφως, η κακή και θερμιδικά πλούσια διατροφή έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει τον εντερικό φραγμό και διαταράσσει την ισορροπία της εντερικής μικροχλωρίδας δημιουργώντας τελικά έναν φαύλο κύκλο (Tremaroli. 2012). Ο μειωμένος εντερικός φραγμός επιτρέπει την διέλευση βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών (LPS) οι οποίοι είναι χαρακτηριστικές ενδοτοξίνες της εξωτερικής μεμβράνης των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Οι ενδοτοξίνες αυτές εφόσον διαρρεύσουν στο έντερο οδηγούν σε φλεγμονή ενώ η χρόνια εντερική φλεγμονή συσχετίζεται με την παχυσαρκία (Cani et al, 2007). Άλλος πιθανός μηχανισμός ενδέχεται να εμπλέκεται στην μείωση της πρωτεΐνης angiopoietin-like protein 4 που παρατηρείται σε περιπτώσεις εντερικής δυσβίωσης. Η πρωτεΐνη αυτή αναστέλλει την λιπόλυση άρα η μείωση της ενδεχομένως οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση λίπους (Fei & Zhao, 2013). Άλλη δραστηριότητα των εντερικών βακτηρίων που μπορεί να σχετιστεί με την παχυσαρκία είναι ο καταβολισμός των φυτικών ινών σε λιπαρά οξέα

βραχείας αλύσου για την παραγωγή ενέργειας στον ξενιστή. Επιπρόσθετα όμως ο καταβολισμός φυτικών ινών φαίνεται να μπορεί να προστατεύσει από την παχυσαρκία εφόσον σχετίζεται και με την παραγωγή ανορεξιογόνων ορμονών αυξάνοντας το αίσθημα κορεσμού και μειώνοντας την εναπόθεση λίπους (Shen, 2013).

Συμπερασματικά, βάση αυτών των μελετών που αφορούν είτε την επιδημιολογική μελέτη των εντερικών βακτηρίων σε σχέση με τις διατροφικές συνήθειες είτε τους πιθανούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς της εντερικής χλωρίδας στην εμφάνιση παχυσαρκίας είναι ασφαλές μεν να πούμε ότι η εντερική χλωρίδα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων αλλά ο ακριβής ρόλος του μικροβιώματος ως αιτιολογικός παράγοντας της παχυσαρκίας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.

3. 3. 2 Διαβήτης τύπου II

Όπως προαναφέρθηκε η σύγχρονη έρευνα μελετά τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση και εξέλιξη σοβαρών μεταβολικών νοσημάτων όπως ο Διαβήτης τύπου II. Ο Διαβήτης τύπου II (Type 2 Diabetes Mellitus –T2DM) είναι μια μεταβολική διαταραχή με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα που χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ως αποτέλεσμα της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος σε συνδυασμό με την αντίσταση των κυττάρων στην δράση της ινσουλίνης. Κοινό χαρακτηριστικό του Διαβήτη τύπου II και της παχυσαρκίας είναι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή που παρουσιάζεται στους ιστούς που εμπλέκονται στην ρύθμιση του μεταβολισμού όπως οι μύες και το ήπαρ (Lin&Sun, 2010).

Η εμφάνιση της νόσου θεωρείται ότι εξαρτάται από έναν συνδυασμό κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως το στρες, η διατροφή και οι μολύνσεις. Η εντερική δυσβίωση ενδέχεται να εμπλέκεται στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου μέσω μηχανισμών ανάλογων με αυτούς που περιγράφηκαν για την παχυσαρκία και αφορούν τις μεταβολές της καταβολικής δραστηριότητας των εντερικών βακτηρίων και την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας. Ειδικότερα σε ότι αφορά τον διαβήτη τύπου II, εκτιμάται ότι η εντερική χλωρίδα ενδεχομένως ευθύνεται για την αυξημένη απορρόφηση μονοσακχαριτών από το έντερο καθώς και για την αύξηση ηπατικών τριγλυκεριδίων η οποία σχετίζεται

άμεσα με την ινσουλινοαντοχή (Larsen et al, 2010). Άλλες μελέτες επικεντρώνονται στην αυξημένη απορρόφηση βακτηριακών ενδοτοξινών λόγω χαλάρωσης του εντερικού φραγμού σε περιπτώσεις εντερικής δυσβίωσης και παχυσαρκίας. Οι αυξημένες βακτηριακές ενδοτοξίνες (LPS) οδηγούν σε χρόνια ήπια φλεγμονή και ενδεχομένως επηρεάζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη που οδηγεί σε Διαβήτη τύπου II (Diamant et al, 2011). Κατά αναλογία και πάλι με την παχυσαρκία, ο καταβολισμός των σύνθετων πολυσακχαριτών για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου ενδέχεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση Διαβήτη τύπου II. Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου όπως το βουτυρικό οξύ συμβάλουν στην διατήρηση του εντερικού φραγμού αλλά και της ρύθμισης της έκφρασης νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη, η μείωση της οποίας έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία άρα μπορεί να σχετιστεί και με την εμφάνιση Διαβήτη τύπου II (Gao et al, 2009). Άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί για την ερμηνεία του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση Διαβήτη είναι η τροποποίηση της έκκρισης ινκρετινών. Οι ινκρετίνες είναι πεπτίδια που παράγονται στον βλεννογόνο του εντέρου και επάγουν την έκκριση ινσουλίνης. Μελέτες δείχνουν ότι η βελτίωση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος συμβάλει στην αύξηση της έκκρισης ινκρετινών με αποτέλεσμα την μείωση της ινσουλινοαντοχής (Kendall, 2009). Σε ότι αφορά την σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας των διαβητικών ατόμων πιστεύεται ότι η εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου σχετίζεται με την συνολική διατάραξη της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος παρά με την μείωση ή την αύξηση μεμονωμένων μικροοργανισμών (Larsen et al, 2010, Wu et al, 2010).

Όπως προκύπτει από τις μελέτες που αναφέρθηκαν η αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης μέσω της διατροφής ή των ιατροφαρμακευτικών προσεγγίσεων ενδέχεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση του Διαβήτη τύπου II. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν είναι αποδεικτικά του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος ως αιτιολογικού παράγοντα των μεταβολικών νόσων και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να αξιοποιηθούν αποτελεσματικά.

3. 3. 3 Καρκίνος παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένας συχνός καρκίνος ο οποίος θεωρείται ότι ευθύνεται για το θάνατο άνω του μισού εκατομμύριου ατόμων ανά τον κόσμο (Mentis et

al, 2013). Η μεταβολή ενός καλοήθους δυσπλαστικού αδενώματος του εντέρου σε αδενοκαρκίνωμα σχετίζεται με την παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε χαρακτηρισμένα ογκογονίδια αλλά και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Σημαντικό ρόλο όμως στην ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου φαίνεται να παίζουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διατροφή ενώ και οι φλεγμονές του εντέρου φαίνεται επίσης να σχετίζονται με την εμφάνιση εντερικών αδενοκαρκινωμάτων. Δεδομένου ότι το έντερο αποτελεί την ανατομική θέση της ανάπτυξης της εντερικής μικροχλωρίδας η μελέτη του ρόλου του ανθρώπινου μικροβιώματος στην εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου ήταν αναμενόμενη (Sears&Garrett, 2014). Ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην καρκινογένεση μπορεί να έγκειται είτε στην αντιφλεγμονώδη δράση του ισορροπημένου μικροβιώματος είτε στην εντερική δυσβίωση λόγω κακών διατροφικών συνηθειών.

Σε ότι αφορά την σύσταση της εντερικής χλωρίδας των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο, ήδη σε παλαιότερες αλλά πιο σύγχρονες μελέτες, έχουν παρατηρηθεί αυξημένοι πληθυσμοί συγκεκριμένων γενών βακτηρίων όπως των *Clostridium*spp, *Bifidobacterium*spp και των *Fusobacterium*spp. Αντιστοίχως, ασθενείς χαμηλότερης επικινδυνότητας για καρκινογένεση έχει παρατηρηθεί ότι φέρουν άφθονα βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ όπως *Lactobacillus*spp (Moore&Moore, 1995, Tjalsma, 2012). Παρότι η διαφοροποίηση της εντερικής χλωρίδας των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο ή ακόμα και με πολυποδίαση που ενδέχεται να οδηγήσει σε καρκινογένεση είναι εκτενώς μελετημένη, μένει να διερευνηθεί αν η διαφοροποίηση αυτή αποτελεί αιτία καρκινογένεσης ή αν υπάρχει άλλος αιτιολογικός παράγοντας –ενδεχομένως η διατροφή– που προκαλεί συγχρόνως και την εντερική δυσβίωση και την καρκινογένεση (Mentis et al, 2013).

Οι πλέον πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται κυρίως στην εντερική φλεγμονή ως αιτία ή αποτέλεσμα της εντερικής δυσβίωσης η οποία δημιουργεί περιβάλλον που ευνοεί την καρκινογένεση. Οι μελέτες αυτές εξετάζουν πως το τοξικό φλεγμονώδες περιβάλλον, επηρεάζει την διαπερατότητα του εντέρου, ευνοεί την ανάπτυξη βακτηρίων που παράγουν τοξίνες οι οποίες προκαλούν γενετικές βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και επηρεάζει την μεταβολική δραστηριότητα της εντερικής χλωρίδας παράγοντας καταβολικά προϊόντα που ενοχοποιούνται για καρκινογένεση. Χαρακτηριστικό των μελετών αυτών είναι ότι η σχέση φλεγμονής και εντερικής δυσβίωσης θεωρείται αμφίδρομη, δηλαδή η μια προκαλεί και επιδεινώνει την άλλη

καταλήγοντας στην καρκινογένεση (Dejea et al, 2013, Jobin, 2012, Goldszmid, 2014). Άλλες μελέτες επικεντρώνονται κυρίως στις μεταβολικές δραστηριότητες των δυσβιωτικών εντερικών μικροοργανισμών σε σχέση με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες ή η λήψη φαρμάκων και πως οι παράγοντες αυτοί οδηγούν στην καρκινογένεση (Sears & Garrett, 2014).

Αθροιστικά, η έρευνα γύρω από την γενετική και μεταβολική δυναμική του εντερικού μικροβιώματος και το πώς συγκεκριμένα μικρόβια ή τα καταβολικά τους προϊόντα σε συνδυασμό με συγκεκριμένους διατροφικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορούν να καταστείλουν ή να επάγουν την καρκινογένεση, θεωρείται ότι μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην καταπολέμηση του καρκίνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΣΕ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ)

4.1 Εισαγωγή

Παρότι το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται ότι επηρεάζει το ΚΝΣ μέσω πολλαπλών μηχανισμών όπως περιγράφηκαν στο υποκεφάλαιο 2. 3. 2, δεν έχουν ακόμα στοιχειοθετηθεί ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία που να συνδέουν με σαφήνεια την παθολογία του ΚΝΣ με την εντερική δυσβίωση. Παρόλα αυτά μπορούμε να παραθέσουμε ενδεικτικά στοιχεία τα οποία αφορούν τον υπό διερεύνηση ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας στην εμφάνιση και την εξέλιξη νόσων του ΚΝΣ που χαρακτηρίζονται είτε ως παθολογικά (νευροεκφυλιστικά, αυτοάνοσα κ. λ. π) είτε ως ψυχοπαθολογικά νοσήματα.

4.2 Παθολογικά νοσήματα του ΚΝΣ

4.2.1 Αυτοάνοσα απομυελινωτικά νοσήματα

Τα αυτοάνοσα νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η πολλαπλή σκλήρυνση (σκλήρυνση κατά πλάκας) παρουσιάζουν σημαντική επιδημιολογική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες στις χώρες του δυτικού κόσμου (Ochoa-Reparaz et al, 2010). Δεδομένης αυτής της αύξησης αλλά και της υψηλής νοσηρότητας των ασθενειών αυτών υπάρχει και αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον σε ότι αφορά την αιτιολογία τους αλλά και την αντιμετώπιση τους.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple Sclerosis – MS) είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική νόσος με κύριο γνώρισμα την σταδιακή απομυελίνωση των νευρικών κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα δεδομένου ότι ο

μηχανισμός καταστροφής της μυελίνης των νευρικών κυττάρων είναι αποτέλεσμα ‘επίθεσης’ του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μυελίνη είναι το προστατευτικό, πρωτεϊνικό περίβλημα των νευρικών κυττάρων. Στην σκλήρυνση η κατεστραμμένη μυελίνη αντικαθίσταται από πλάκες ουλώδη ιστού ενώ η διαδικασία αυτή περιγράφεται και ως απομυελίνωση. Ως αιτιολογικοί συντελεστές έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι κληρονομικοί, λοιμογόνοι και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Εκτενώς μελετημένη πιθανή αιτία ενεργοποίησης του νοσήματος θεωρείται η ιογενής μόλυνση από ιούς όπως ο HBV (Epstein-Bar Virus) ή ο HSV-6 (Herpes Simplex Virus 6), ενώ πρόσφατες μελέτες εξετάζουν τον ενδεχόμενο ρόλο και του εντερικού μικροβιώματος στην πυροδότηση της νόσου (Brahic, 2010).

Το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των ανοσολογικών αντιδράσεων άρα ενδεχομένως να έχει και κάποιο ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη νόσων του ανοσοποιητικού όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Πρόσφατες μελέτες εξετάζουν την διαφοροποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας των πασχόντων και πως αυτή μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα έχουν παρατηρηθεί ελαττωμένοι πληθυσμοί σε 21 μικροβιακά είδη στο παχύ έντερο ασθενών με σκλήρυνση ενώ χαρακτηριστική είναι η αύξηση των πληθυσμών των αρχαίων (*Methanobrevibacteriaceae*). Τα αρχαία είναι αναερόβιοι μικροοργανισμοί των οποίων οι λιπιδικές μεμβράνες και το κυτταρικό τοίχωμα είναι ιδιαίτερα ανοσογονικά γεγονός που συνάδει με την επαγωγή μιας τοπικής ή συστημικής φλεγμονής όπως στην περίπτωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Αντιθέτως πληθυσμοί μικροοργανισμών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όπως βακτήρια του φύλου *Bacteroidetes* και *Firmicutes* παρουσιάζονται μειωμένοι σε ασθενείς με σκλήρυνση. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μεταβολές των πληθυσμών αυτών των μικροβίων φαίνεται να εξομαλύνονται μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις (Jhangi et al, 2014). Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι αλλαγές σε φλεγμονώδεις ή αντι-φλεγμονώδεις επιγενετικούς παράγοντες στην εντερική μικροχλωρίδα των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση μπορεί να συμβάλουν στην παθογένεια της νόσου. Αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς προ και μετά θεραπείας έχουν εντοπίσει μεταβολές στους πληθυσμούς πολλών μικροοργανισμών διαφόρων φύλων. Κάποιοι από αυτούς τους μικροοργανισμούς μπορούν να συσχετιστούν θετικά με την εξέλιξη της νόσου ενώ κάποιοι άλλοι αρνητικά άρα ο ρόλος της εντερικής μικροχλωρίδας στην εξέλιξη των απομυελινωτικών νευρικών παθήσεων μπορεί να είναι είτε ευεργετικός είτε επιβλαβής. Οι συσχετισμοί αυτοί

μελετώνται σε επίπεδο μεταβολής συγκεκριμένων φλεγμονωδών παραγόντων και σε επίπεδο ανοσολογικών αποκρίσεων μέσω συγκεκριμένων ανοσογονικών βιομορίων και ανοσορυθμιστικών μηχανισμών (Wang & Kasper, 2014).

Ανάλογες μελέτες και παρατηρήσεις έχουν γίνει και για άλλα απομυελινωτικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως η οπτική νευρομυελίτιδα που χαρακτηρίζεται από την εκτεταμένη απομυελίνωση του οπτικού νεύρου (Banati et al, 2013) και το σύνδρομο Guillain-Barre που προκαλεί σταδιακή απομυελίνωση στα νευρά του περιφερικού νευρικού συστήματος (Ochoa-Reparaz et al, 2010). Ακόμα όμως δεν έχουν εντοπιστεί οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η εντερική μικροχλωρίδα ενδέχεται να πυροδοτεί την έναρξη ή να επηρεάζει την πορεία ενός αυτοάνοσου απομυελινωτικού νοσήματος (Shahi et al, 2017). Δεδομένου όμως ότι η ποιότητα της εντερικής μικροχλωρίδας αντικατοπτρίζει την ποιότητα της διατροφής αλλά και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων χαρακτηριστικών του σύγχρονου τρόπου ζωής, είναι πιθανόν η μελέτη του εντερικού μικροβιώματος να μας δώσει απαντήσεις για την αυξημένη επιδημιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων στις προηγμένες χώρες του δυτικού κόσμου (Oriach et al, 2016).

4. 2. 2 Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης

Το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Chronic Fatigue Syndrome-CFS) γνωστό και ως Μυαλγική Εγκεφαλομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από χρόνιο αίσθημα κόπωσης χωρίς άλλη παθολογική αιτία ενώ συνήθως συνοδεύεται από πονοκεφάλους, αϋπνία, μυϊκούς πόνους και γενικότερη αίσθηση κακουχίας. Η αιτιολογία του δεν έχει εξακριβωθεί αλλά φαίνεται να σχετίζεται με διάφορους λοιμογόνους παράγοντες σε συνδυασμό με διαταραχές ανοσιακών και ορμονικών αποκρίσεων αλλά και ψυχολογικών προβλημάτων. Οι ασθενείς με CFS παρουσιάζουν χρόνια υπερδραστηριότητα των λεμφοκυττάρων και υπερέκφραση κυτοκινών οι οποίες φαίνεται να επιτείνουν την παθογένεια. Πρόσφατες μελέτες ερευνούν την συμπτωματολογία του CFS αναφορικά με τις μεταβολές της σύστασης της εντερικής χλωρίδας δεδομένου ότι συμπτώματα όπως οι αυξημένοι ανοσοποιητικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες σχετίζονται άμεσα και με την εντερική δυσβίωση (Maes et al, 2012). Σε ότι αφορά την βιοποικιλότητα της εντερικής χλωρίδας των ασθενών με CFS αυτή εμφανίζεται γενικότερα μειωμένη ενώ χαρακτηριστική είναι η μείωση των

πληθυσμών των *Bifidobacteria* και *Firmicutes* αλλά και η αύξηση στελεχών *Enterococcus* και *Streptococcus* (Giloteaux et al, 2016). Παρότι ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας στην πυροδότηση ή την εξέλιξη του CFS δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως πρόσφατες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι θεραπευτικές παρεμβάσεις αποκατάστασης της εντερικής δυσβίωσης έχουν ευεργετική δράση στα συμπτώματα της χρόνιας κόπωσης (Sullivan et al, 2009).

4. 2. 3 Νόσος Alzheimer's & Parkinson's

Η νόσος Alzheimer είναι νευροεκφυλιστική νόσος η οποία προοδευτικά καταστρέφει τους ιστούς του ΚΝΣ προσβάλλοντας τις νοητικές και κινητικές λειτουργίες του ασθενούς. Κύριο χαρακτηριστικό των προσβεβλημένων περιοχών του ΚΝΣ είναι η συσσώρευση πλακών ιζήματος β-αμυλοειδούς με αποτέλεσμα την παραμορφωμένη στερεοδομή των πρωτεϊνών του εγκεφαλικού ιστού και την παρεμπόδιση της ομαλής αγωγής νευρικών ώσεων. Το εντερικό μικροβίωμα σχετίζεται με τη συγκέντρωση β-αμυλοειδούς εφόσον τα εντερικά μικρόβια το παράγουν ενώ παράγουν και ποσότητες λιποπολυσακχαριτών (LPS) οι οποίοι ομοίως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην φυσιολογία της νόσου λόγω της φλεγμονώδους δραστηριότητας τους. Σε συνθήκες εντερικής δυσβίωσης, ο μειωμένος εντερικός φραγμός διευκολύνει την διέλευση των κυτταροτοξικών LPS επιτείνοντας περαιτέρω την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπρόσθετα κάποια βακτήρια όπως τα *Firmicutes*, *Bacteroidetes* και *Proteobacteria* παράγουν και εξωγενείς αμυλοειδείς πρωτεΐνες των οποίων λάθη στην διαμόρφωση της τεταρτοταγούς τους δομής μπορούν να πυροδοτήσουν ανοσιακές αντιδράσεις έναντι και των ενδογενών β-αμυλοειδών επιταχύνοντας την εξέλιξη της νόσου (Pistollato et al, 2016). Τα παραπάνω αλλά και άλλα ερευνητικά στοιχεία ενδέχεται στο μέλλον να προσφέρουν νέα θεραπευτικά εργαλεία για την διαχείριση της νόσου.

Ανάλογα ευρήματα έχουν βρεθεί και για την Νόσο Parkinson σε συνάρτηση με την εντερική μικροχλωρίδα (Mulak & Bonaz). Η νόσος Parkinson είναι και αυτή χρόνια εκφυλιστική νόσος του ΚΝΣ και ο μηχανισμός της έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την ελλειμματική παραγωγή ντοπαμίνης λόγω εκφυλισμού των κυττάρων που την παράγουν. Η ντοπαμίνη είναι βασική νευρορρυθμιστική ουσία η έλλειψη της οποίας δημιουργεί σοβαρά κινητικά προβλήματα. Η εντερική χλωρίδα των ασθενών με Parkinson παρουσιάζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με αυτή των υγιών ατόμων. Συγκεκριμένα η

εντερική χλωρίδα των πασχόντων παρουσιάζει μειωμένους πληθυσμούς *Bacteroidetes* και *Prevotellaceae* αλλά και μειωμένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου τα οποία, όπως έχουμε αναφέρει, είναι σημαντικά μεταβολικά προϊόντα του καταβολισμού των σύνθετων υδατανθράκων από τα εντερικά βακτήρια (Unger et al, 2016). Αντιθέτως, οι πληθυσμοί των *Enterobacteriaceae* είναι αυξημένοι και μάλιστα ο βαθμός της αύξησης τους φαίνεται να συσχετίζεται με τον βαθμό εξέλιξης συγκεκριμένων συμπτωμάτων της νόσου όπως η διαταραχή βάρδισης και η αστάθεια. Παρότι υπάρχουν αρκετά ερευνητικά στοιχεία που υποδεικνύουν την σχέση της σύστασης και των μεταβολών της εντερικής χλωρίδας με την εξέλιξη της νόσου πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει σημαντική διακύμανση ευρημάτων μεταξύ των ασθενών ενώ ακόμα δεν εντοπίζονται θεραπευτικές παρεμβάσεις βασισμένες στην τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας (Mulak & Bonaz, 2015).

4. 3 Ψυχοπαθολογικά νοσήματα του ΚΝΣ

4. 3. 1 Εισαγωγή

Οι ψυχοπαθολογικές ασθένειες του ΚΝΣ με βαριά νοσηρότητα και αυξανόμενη επιδημιολογία, όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές αλλά και ο αυτισμός, έχουν μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με το εντερικό μικροβίωμα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την συμπεριφορά ενώ μεταβολές στο ανοσοποιητικό που σχετίζονται με την συμπτωματολογία της κατάθλιψης ή της αγχώδους διαταραχής σχετίζονται και με αντίστοιχες μεταβολές στην εντερική χλωρίδα (Foster et al, 2013).

4. 3. 2 Κατάθλιψη

Όπως προαναφέρθηκε, οι εντερικοί μικροοργανισμοί παράγουν αλλά και επηρεάζουν την λειτουργία νευρορρυθμιστικών ουσιών όπως η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη ή η μελατονίνη οι οποίες είναι τα κύρια εργαλεία του ΚΝΣ για την ρύθμιση της διάθεσης και της νοητικής λειτουργίας. Αναπόφευκτα λοιπόν, η εντερική χλωρίδα ενδέχεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση διαταραχών διάθεσης όπως η κατάθλιψη. Η κατάθλιψη (ή μείζων καταθλιπτική διαταραχή) είναι μια από τις κυριότερες διαταραχές διάθεσης που

χαρακτηρίζεται από έντονο και παρατεταμένο αίσθημα θλίψης το οποίο μπορεί να πυροδοτηθεί από ένα πραγματικά θλιβερό γεγονός αλλά η ένταση και η διάρκεια της θλίψης είναι δυσανάλογα μεγαλύτερες του γεγονότος. Θεωρείται νευροψυχιατρική διαταραχή ενώ παρουσιάζει και στοιχεία ανοσιακής απορρύθμισης (Dantzer et al, 2008).

Σε ότι αφορά την εντερική χλωρίδα των ασθενών με κατάθλιψη αυτή παρουσιάζει συγκεκριμένες διαφοροποιήσεις σε σχέση με των υγιών ατόμων. Έτσι, οι ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή φαίνεται ότι έχουν μειωμένους πληθυσμούς γαλακτοβάκιλλων αλλά αυξημένες συγκεντρώσεις *Firmicutes*, *Actinobacteria* και *Bacteroidetes* (Aizawa et al, 2016, Zheng et al, 2016). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ανάλογες μελέτες παρουσιάζουν διαφοροποιημένα ως και αντικρουόμενα ευρήματα γεγονός για το οποίο ενδεχομένως ευθύνεται η φυσική διαφοροποίηση της εντερικής χλωρίδας από άτομο σε άτομο. Οι γαλακτοβάκιλοι θεωρείται ότι έχουν αντικαταθλιπτική και αντιφλεγμονώδη δράση ενώ η χρήση προβιοτικών για την ενίσχυση πληθυσμών *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* θεωρείται ότι μπορεί να έχει ευεργετική δράση σε ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή (Arseneault-Breard, 2012). Ανάλογες μελέτες υποδεικνύουν ότι προβιοτικά με λακτοβάκιλλους επηρεάζουν τα επίπεδα νευροδιαβιβαστών όπως η κορτικοστερόνη συμβάλλοντας στην υποχώρηση των συμπτωμάτων του άγχους και της κατάθλιψης (Gareau et al, 2007).

Ένας από τους κύριους μηχανισμούς μέσω του οποίου θεωρείται ότι εμπλέκεται η εντερική χλωρίδα με την εξέλιξη των διαταραχών διάθεσης είναι η χαλάρωση του εντερικού φραγμού η οποία αποτελεί και βασικό χαρακτηριστικό της εντερικής δυσβίωσης (Maes et al 2009, Foster et al 2017). Ο μειωμένος εντερικός φραγμός επιτρέπει την απορρόφηση βακτηριακών ενδοτοξινών που πυροδοτούν μια αλυσίδα ανοσιακών αποκρίσεων με αποτέλεσμα την επαγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και την επίδραση στην λειτουργία σημαντικών νευροδιαβιβαστών επηρεάζοντας το ΚΝΣ άρα και την ψυχική διάθεση. Ο μηχανισμός αυτός λειτουργεί και αμφίδρομα, δηλαδή η κακή ψυχική διάθεση ενδέχεται μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου να προκαλέσει εντερική δυσβίωση δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο (Foster et al, 2013). Παρότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και κλινικές δοκιμές οι μεταβολές στην σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας θεωρείται ότι μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο βιοδείκτη για την διαχείριση της κατάθλιψης. Η τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας μέσω της διατροφής ή με την χρήση προβιοτικών, αντιβιοτικών και άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων θεωρείται ότι μπορεί να αποτελέσει

σημαντικό εργαλείο στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση των διαταραχών διάθεσης αλλά και άλλων ψυχιατρικών νοσημάτων (Lin & Li, 2017).

4. 3. 3 Αγχώδεις διαταραχές

Οι αγχώδεις διαταραχές αποτελούν ένα σύνολο ψυχικών ασθενειών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο άγχος, φόβο ή πανικό χωρίς να υπάρχουν ικανά ερεθίσματα που να δικαιολογούν τα συναισθήματα αυτά. Τέτοιες διαταραχές είναι η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, οι κρίσεις πανικού, το μετατραυματικό στρες και οι κάθε είδους φοβίες. Οι διαταραχές αυτές έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του πάσχοντα δεδομένου ότι μπορούν να τον καταστήσουν απόλυτα δυσλειτουργικό σε ότι αφορά την προσωπική, κοινωνική και επαγγελματική του ζωή αλλά μακροπρόθεσμα να προκαλέσουν και σημαντικά παθολογικά προβλήματα. Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες που αφορούν την διαχείριση των ασθενειών αυτών σε μεγάλο βαθμό επικεντρώνονται στον συσχετισμό της παθοφυσιολογίας του ‘άγχους’ με την παθογένεια του γαστρεντερικού συστήματος.

Οι στρεσογόνοι περιβαλλοντικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην λειτουργία του γαστρεντερικού και του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ οι επιπτώσεις αυτές μπορεί να είναι βραχυπρόθεσμες αλλά και χρόνιες. Άλλωστε, είναι κοινή παρατήρηση ότι ένα επεισόδιο άγχους μπορεί να προκαλέσει δυσπεψία ή γαστρικό πόνο ενώ το παρατεταμένο άγχος στα πλαίσια μια αγχώδους διαταραχής έχει ενοχοποιηθεί και για σοβαρές γαστρεντερικές παθήσεις όπως οισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρικά έλκη, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (Krisner, 1998, Qin et al, 2014).

Οι κύριες επιπτώσεις του στρες στο γαστρεντερικό μέσω του άξονα-εντέρου εγκεφάλου συμπεριλαμβάνουν τις μεταβολές στην εντερική κινητικότητα, την σπλαχνική αισθητικότητα, την εντερική διαπερατότητα, την εκκριτική ικανότητα αλλά και την αιμάτωση του εντερικού βλεννογόνου. Όπως περιγράφεται στο υποκεφάλαιο 2. 2 οι μεταβολές αυτές επηρεάζουν σημαντικά την σύσταση και τις λειτουργίες της εντερικής χλωρίδας προκαλώντας πιθανή εντερική δυσβίωση η οποία με την σειρά της συμβάλει στην επιδείνωση των συμπτωμάτων άγχους στα πλαίσια της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης εντέρου-εγκεφάλου (Konturek et al, 2011). Πιο συγκεκριμένα σε ότι αφορά την εντερική χλωρίδα, το στρες φαίνεται να επηρεάζει άμεσα την ανάπτυξη, την κινητικότητα, την παθογονικότητα και τις μεταβολικές λειτουργίες των μικροοργανισμών του εντέρου μέσω

της αμφίδρομης αλληλεπίδρασης του άξονα εντέρου εγκεφάλου (Neufeld et al, 2011, Bercik et al, 2011).

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στην σύσταση της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με αγχώδεις διαταραχές αλλά και οι πιθανοί υποκείμενοι ανοσοποιητικοί και νευρορρυθμιστικοί μηχανισμοί που διαμεσολαβούν στις επιπτώσεις του άγχους στο γαστρεντερικό σύστημα καθώς και οι ενδεχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις με βάση την διαχείριση του εντερικού μικροβιώματος είναι ανάλογες με αυτές που περιγράφονται και για άλλα ψυχικά νοσήματα όπως η κατάθλιψη (Foster et al, 2013, Lin & Li, 2017).

4. 3. 4 Αυτισμός

Μια από τις πλέον αμφιλεγόμενες συσχετίσεις τις εντερικής χλωρίδας με εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις είναι με τον αυτισμό. Ο αυτισμός είναι μια σοβαρή νευρο-ψυχολογική διαταραχή η οποία δεν ανήκει στις ψυχιατρικές νόσους αλλά στην κατηγορία των Διάχυτων Αναπτυξιακών Διαταραχών. Εμφανίζεται στην νηπιακή ηλικία (2-3 ετών) και χαρακτηριστικό του είναι η μειωμένη αλληλεπίδραση με το περιβάλλον άρα και η περιορισμένη ανάπτυξη επικοινωνιακών, κοινωνικών και γνωσιακών δεξιοτήτων. Το φάσμα και η βαρύτητα των συμπτωμάτων του αυτισμού είναι μεγάλο και κυμαίνεται από ήπιες μορφές με κάποια προβλήματα ανάπτυξης φυσιολογικών ψυχοκοινωνικών λειτουργιών ως και μορφές υψηλής νοσηρότητας και απόλυτης αδυναμίας επικοινωνίας και αλληλεπίδρασης. Τα παιδιά με αυτισμό πάσχουν συχνά από επίμονες γαστρεντερικές διαταραχές οι οποίες συχνά ποικίλουν σε σχέση με την βαρύτητα των συμπτωμάτων αυτισμού (Louis, 2012, Adams et al, 2011).

Γενικότερα τα παιδιά με αυτισμό παρουσιάζουν μειωμένη βιοποικιλότητα εντερικής χλωρίδας με χαρακτηριστική αύξηση σε κάποια γένη μικροβίων όπως *Clostridium* genus, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* phyla, *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* (Adams et al, 2011). Επίσης παρουσιάζουν στο γαστρεντερικό τους σωλήνα αυξημένα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που είναι ένδειξη εντερικής δυσβίωσης και ενδέχεται να επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΚΝΣ (Wang et al, 2012). Δεδομένου του μεγάλου εύρους του φάσματος του αυτισμού αλλά και της εκ φύσεως ποικιλομορφίας της εντερικής χλωρίδας των ασθενών, τα ερευνητικά στοιχεία δεν είναι ακόμα διεξοδικά σε ότι

αφορά την αιτιολογική σχέση του εντερικού μικροβιώματος με τις αυτιστικές διαταραχές. Τονίζεται όμως ότι υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν την πιθανή ευεργετική επίδραση των προβιοτικών στην αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης και στα συμπτώματα του αυτισμού (Hsiao et al, 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο - ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΥΓΙΟΥΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

5.1 Εισαγωγή

Στα δύο προηγούμενα κεφάλαια περιγράψαμε νοσήματα του γαστρεντερικού αλλά και εξωγαστρεντερικά νοσήματα, τον συσχετισμό τους με το εντερικό μικροβίωμα και τις ενδεχόμενες βιοιατρικές εφαρμογές για την πρόγνωση και αντιμετώπιση των νοσημάτων αυτών με βάση την τροποποίηση της εντερικής χλωρίδας. Δεδομένων των συσχετισμών αυτών υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τις μεθόδους τροποποίησης της εντερικής χλωρίδας για βιοιατρικούς σκοπούς (Walsh et al, 2014). Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρατεθούν οι τρόποι παρέμβασης στην εντερική χλωρίδα είτε μέσω της διατροφής, είτε με την χρήση φαρμακευτικών ουσιών και συμπληρωμάτων, είτε και με πιο επεμβατικές μεθόδους όπως η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας. Οι μέθοδοι και οι πρακτικές που περιγράφονται αφορούν την προστασία και την διαχείριση της εντερικής μικροχλωρίδας είτε στα πλαίσια της πρόληψης με σκοπό την ενίσχυση και την διατήρηση της καλής υγείας του γαστρεντερικού είτε στα πλαίσια της αντιμετώπισης συγκεκριμένων παθολογιών.

5.2 Μητρικό γάλα και ανάπτυξη εντερικής μικροχλωρίδας

Η πρώτη σημαντική παρέμβαση για την διαμόρφωση υγιούς και ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας με την γέννηση ενός βρέφους είναι η κατανάλωση μητρικού γάλακτος. Ο θηλασμός αποτελεί σημαντική παράμετρο για την διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας αλλά και για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους (Marques et al, 2010). Μέσω του μητρικού γάλακτος στο βρέφος μεταφέρονται από την μητέρα τα πρώτα του αντισώματα καθώς και καζεΐνη που το προστατεύουν μέχρι να αναπτυχθεί πλήρως το γαστρεντερικό και το ανοσοποιητικό του σύστημα. Επίσης, το μητρικό γάλα είναι πλούσιο σε γλυκάνες οι οποίες αποτελούν τα πρεβιοτικά που απαιτούνται για τον αποικισμό του εντέρου του βρέφους από προβιοτικούς μικροοργανισμούς. Η έναρξη του μικροβιακού αποικισμού συμμετέχει στην ρύθμιση της

ανοσίας του εντέρου προστατεύοντας το από λοιμώξεις και φλεγμονές (Penders et al, 2006).

Οι μικροοργανισμοί του μητρικού γάλακτος εφόσον είναι οι πρώτοι που εισέρχονται στο γαστρεντερικό σύστημα του βρέφους ενδεχομένως παίζουν καθοριστικό ρόλο στην μετέπειτα διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας. Ο ρόλος της κάθετης μετάδοσης μικροβίων από την μητέρα στο βρέφος κατά τον θηλασμό είναι υπό μελέτη δεδομένου ότι το μητρικό γάλα περιέχει $10^9/1$ μικροοργανισμούς οι οποίοι φαίνονται να διαφοροποιούνται από την στιγμή του πρώτου θηλασμού και με το πέρασμα του πρώτου τριμήνου (Marques et al, 2010). Έτσι, ενώ το πρωτόγαλα της μητέρας είναι πλούσιο σε κόκκους και γαλακτοβάκιλλους που μπορεί να προέρχονται από το δέρμα του μαστού, μετά το πρώτο τρίμηνο παρουσιάζονται και βακτήρια τα οποία ενδεχομένως προέρχονται από την στοματική κοιλότητα του μωρού.

Η μικροχλωρίδα των βρεφών που θηλάζουν φαίνεται σχετικά διαφοροποιημένη σε σχέση με τα βρέφη που δεν θηλάζουν. Έτσι τα μωρά που θηλάζουν παρουσιάζουν μεγαλύτερους πληθυσμούς *Bifidobacterium* αλλά πιο περιορισμένους πληθυσμούς *Bacteroides* και *Enterobacteriaceae* (Bezirtzoglou et al, 2011). Η μελέτη της εντερικής χλωρίδας του βρέφους σε συνάρτηση με τον θηλασμό μπορεί μεταξύ άλλων να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την βελτίωση του γάλακτος υποκατάστασης στις περιπτώσεις που ο θηλασμός δεν είναι εφικτός ή δεν είναι επαρκής (Cabrera-Rubio et al, 2012). Έτσι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η εντερική χλωρίδα των βρεφών που θηλάζουν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες αλλά όχι θεαματικές διαφορές σε σχέση με τα βρέφη που δεν έχουν θηλάσει και αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στην βελτιωμένη σύσταση του γάλακτος υποκατάστασης και στον εμπλουτισμό του με μικροοργανισμούς ανάλογους του μητρικού γάλακτος (Fanaro et al, 2005). Αυτό που ενδεχομένως έχει μεγαλύτερη σημασία για την σύσταση της εντερικής χλωρίδας του θηλάζοντος βρέφους είναι η ποιότητα του μητρικού γάλακτος αναφορικά με τις διατροφικές και άλλες συνήθειες της μητέρας (Cabrera-Rubio et al, 2012). Έτσι, η διατροφή της μητέρας που είναι πολύ πλούσια σε λιπαρά ενδέχεται να οδηγήσει σε εντερική δυσβίωση του βρέφους (Ma et al, 2014).

Ο θηλασμός όμως δεν θεωρείται σημαντικός μόνο για την αρχική διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας του βρέφους αλλά και για την γαστρεντερική και γενικότερη καλή υγεία κατά την ενήλικη ζωή (Barker, 1992). Έρευνες δείχνουν ότι ο χρόνος του θηλασμού

σχετίζεται στατιστικά με τις πιθανότητες εμφάνισης υψηλής χοληστερόλης, διαβήτη τύπου II, παχυσαρκίας και υπέρτασης ενώ ενδεχομένως παίζει ρόλο και στην ανάπτυξη γνωσιακών ικανοτήτων και κοινωνικών δεξιοτήτων (Horta et al, 2015). Βέβαια, δεδομένου ότι αυτές οι παθολογίες είναι πολυπαραγοντικές σε ότι αφορά την αιτιολογία τους αλλά παρουσιάζουν και μεγάλη διαβάθμιση στην εξέλιξη και την νοσηρότητα τους, οι μελέτες αυτές σε ότι αφορά τον θηλασμό είναι ενδεικτικές και όχι αποδεικτικές. Στον βαθμό όμως που οι συσχετισμοί υφίστανται, ο υποκείμενος μηχανισμός θα μπορούσε κάλλιστα να βασίζεται στην επίδραση του θηλασμού στην ποιότητα της εντερικής χλωρίδας εφόσον η εντερική δυσβίωση έχει συσχετιστεί σαφώς με την εμφάνιση ανάλογων παθολογιών.

5. 3 Ο ρόλος της διατροφής στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας

Η ισορροπημένη διατροφή είναι ο πλέον βασικός τρόπος διαχείρισης της εντερικής μικροχλωρίδας με σκοπό την πρόληψη και την ευεξία ενώ μπορεί να παίζει καταλυτικό ρόλο και στην αντιμετώπιση ασθενειών. Οι διατροφικές συνήθειες και τα συμπληρώματα διατροφής έχουν σημαντική επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα και κατ' επέκταση και στην υγεία μας. Τις τελευταίες δεκαετίες ο ρόλος της διατροφής στην ρύθμιση της μεταβολικής δραστηριότητας των εντερικών μικροβίων με στόχο την ευεξία έχει αποκτήσει αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον δεδομένων των διαπιστώσεων σε ότι αφορά τον ρόλο-κλειδί του εντερικού μικροβιώματος στην διασφάλιση της καλής υγείας (Kang et al., 2014, Claesson et al, 2012, Oriach et al, 2016, Zhnag et al, 2018).

Η τροφή αποτελεί την βασική πηγή ενέργειας των εντερικών μικροοργανισμών ενώ οι μεταβολές στις διατροφικές μας συνήθειες έχει αποδειχτεί ότι μπορούν να επηρεάσουν την σύσταση της εντερικής χλωρίδας άρα και την υγεία μας σε πολύ μεγάλα ποσοστά. Η επίδραση της διατροφής στην εντερική χλωρίδα είναι εκτενώς μελετημένη ενώ οι επιπτώσεις της κακής διατροφής έχουν συσχετιστεί άμεσα με σοβαρές γαστρεντερικές παθήσεις και μεταβολικές παθήσεις όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου ή η παχυσαρκία (Subramanian et al, 2015). Θεωρητικά λοιπόν, διατροφικές συνήθειες και

συμπληρώματα διατροφής με συγκεκριμένη σύσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διαμόρφωση της εντερικής χλωρίδας με σκοπό την βελτίωση της υγείας ενώ στα πλαίσια της εξατομικευμένης πρόγνωσης η σύσταση της εντερικής χλωρίδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την πρόγνωση ασθενειών (Oriach et al, 2016, Zhnag et al, 2018).

Τις τελευταίες δεκαετίες οι διατροφικές συνήθειες των αναπτυγμένων κοινωνιών του δυτικού κόσμου έχουν αλλάξει σημαντικά με κυριότερα χαρακτηριστικά την αυξημένη κατανάλωση λιπαρών, κόκκινου κρέατος και κατεργασμένων σακχάρων. Οι μεταβολές που έχουν επιφέρει αυτές οι νέες διατροφικές συνήθειες στην εντερική μικροχλωρίδα ενδέχεται να συνδέονται με την αυξανόμενη επιδημιολογία καρδιαγγειακών, μεταβολικών, αυτοάνοσων αλλά και ψυχοπαθολογικών νοσημάτων των οποίων η αύξηση είναι χαρακτηριστική των προηγμένων κοινωνιών (Maslowski, 2011). Κατ' επέκταση η μελέτη των μεταβολών της εντερικής χλωρίδας σε σχέση με την κατανάλωση συγκεκριμένων διατροφικών ομάδων αλλά και συγκεκριμένων τύπων διατροφής έχει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων και ζωικών λιπαρών, η οποία συνδέεται με την αύξηση των μεταβολικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης και της παχυσαρκίας, θεωρείται ότι προκαλεί αύξηση στους πληθυσμούς των *Firmicutes* και μείωση στα *Bacteroidetes* επηρεάζοντας την ρύθμιση της διαπερατότητας του εντέρου και τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων. Οι μεταβολές αυτές σχετίζονται με την μείωση του εντερικού φραγμού, την αύξηση φλεγμονωδών παραγόντων και την αυξημένη λιποαποθήκευση ενώ έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση συμπληρωμάτων ωφέλιμων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων όπως ω-3 αποκαθιστά την εντερική δυσβίωση και μειώνει τα συμπτώματα των σχετικών μεταβολικών παθήσεων (Torres-Fuentes et al, 2015). Η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών φαίνεται να είναι ωφέλιμη όχι μόνο για την αντιμετώπιση μεταβολικών νοσημάτων αλλά να έχει ευεργετική επίδραση και στα συμπτώματα διαταραχών διάθεσης όπως η κατάθλιψη (Pusceddu et al 2015).

Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες φαίνεται να έχει και αυτή συγκεκριμένη επίδραση στην διαφοροποίηση της εντερικής χλωρίδας. Ο καταβολισμός των σύνθετων πολυσακχαριτών των φυτικών ινών αποτελεί κύρια πηγή ενέργειας για τους μικροοργανισμούς του εντέρου ενώ αποτελεί και σημαντική πηγή ενέργειας και για τον

ξενιστή (Ley et al, 2008). Συγκεκριμένα η κατανάλωση τροφών ολικής άλεσης πλούσιων σε φυτικές ίνες ευνοεί την αύξηση βακτηρίων όπως *Actinobacteria* και *Bacteroidetes* που προάγουν την παραγωγή ωφέλιμων λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου ενώ ευνοεί και την γενικότερη βιοποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος. Αντιθέτως η έλλειψη σύνθετων φυτικών ινών οδηγεί σε εντερική χλωρίδα μειωμένης βιοποικιλότητας και δραστηριότητας. Ευεργετική θεωρείται η κατανάλωση φυτικών ινών και για την αύξηση βακτηρίων με πρεβιοτική δράση όπως τα *Bifidobacteria* (Martizez et al, 2013). Σχετικές μελέτες που υποστηρίζουν την πολυεπίπεδη ωφέλεια της ενισχυμένης εντερικής χλωρίδας μέσω της συστηματικής κατανάλωσης σύνθετων φυτικών ινών την συσχετίζουν θετικά με την διαχείριση της παχυσαρκίας, της υψηλής λιπιδαιμίας, των φλεγμονωδών γαστρικών νόσων ακόμα και του γαστρεντερικού καρκίνου (Oriach et al, 2016).

Οι διατροφικές συνήθειες του δυτικού κόσμου χαρακτηρίζονται και από αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών, κυρίως ζωικής προέλευσης. Η συστηματική πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών θεωρείται ότι συμβάλλει στην διατήρηση του φυσιολογικού βάρους και στην αντιμετώπιση παθολογιών όπως η οστεοπόρωση, η σαρκοπενία και η ισχνότητα λόγω τραυματισμού ή ασθένειας. Οι πρωτεΐνες αρχικά πρωτεολύονται στο στομάχι και ο καταβολισμός τους συνεχίζεται στο παχύ έντερο. Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών από την εντερική μικροχλωρίδα παράγει πληθώρα αμινοξικών μεταβολικών παραγώγων όπως φαινόλες, αμίνες, αμωνία και καρβοξυλικά οξέα. Αποτελεί την κύρια πηγή αζώτου για την ανάπτυξη των μικροβιακών πληθυσμών και παίζει σημαντικό ρόλο στην αφομοίωση υδατανθράκων και την παραγωγή σημαντικών λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών ευνοεί την ανάπτυξη του εντερότυπου 1 (*Bacteroides*) που χαρακτηρίζεται από αυξημένους πληθυσμούς βακτηρίων ανθεκτικών στα χολικά οξέα και από μειωμένους πληθυσμούς *Firmicutes* τα οποία μεταβολίζουν κυρίως πολυσακχαρίτες (Nyangale et al, 2012, Salonen & de Vos, 2014). Ενώ η κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών είναι σημαντική και απαραίτητη για την γαστρεντερική υγεία, η υπερκατανάλωση μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες για την εντερική χλωρίδα. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η υπερκατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών ενδέχεται να ευνοεί την αρτηριοσκλήρωση και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών προβλημάτων, την ανάπτυξη γαστρεντερικών φλεγμονών ακόμα και την προδιάθεση για εμφάνιση γαστρεντερικού καρκίνου (Salomen & de Vos, 2014, Ma et al, 2017).

Άλλη τάση του δυτικού τρόπου διατροφής είναι η μεταστροφή στις χορτοφαγικές δίαιτες. Η αποφυγή κάποιων ή όλων των τροφών ζωικής προέλευσης θεωρείται ότι είναι επωφελής για την γαστρεντερική υγεία ενώ βοηθάει και στη διαχείριση χρόνιων μεταβολικών ή φλεγμονωδών γαστρεντερικών νοσημάτων. Παρότι τα δεδομένα για την μακροπρόθεσμη ωφέλεια της αποκλειστικής χορτοφαγίας είναι συχνά αμφιλεγόμενα, η επίδραση αυτού του τύπου διατροφής έχει σαφή επίδραση στην σύσταση της εντερικής χλωρίδας που ευνοεί τον εντερότυπο τύπου 2 (*Prevotella*) και μειώνει τους πληθυσμούς εντερικών παθογόνων (Glick-Bauer & Yeh, 2014). Ιδιαίτερα ευνοϊκή για την διατήρηση μιας ισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας θεωρείται η μεσογειακή διατροφή η οποία είναι πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια και μονοακόρεστα λιπαρά. Μελέτες δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή έχει ευεργετική επίδραση στα συμπτώματα χρόνιων φλεγμονωδών νόσων του γαστρεντερικού όπως η Νόσος του Crohn. Άτομα που ακολουθούν αυτήν την διατροφή παρουσιάζουν μειωμένους φλεγμονώδεις παράγοντες όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη γεγονός το οποίο ενδεχομένως συνδέεται με τους αυξημένους πληθυσμούς *Bacteroidetes* και τους μειωμένους πληθυσμούς *Proteobacteria* που παρατηρούνται σε άτομα που ακολουθούν Μεσογειακή διατροφή (Marlow et al, 2013).

5. 4 Διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας με τη χρήση αντιβιοτικών

Η λήψη αντιβιοτικών φαρμάκων είναι μια από τις συνηθέστερες αιτίες διατάραξης της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας με αποτέλεσμα την εντερική δυσβίωση. Τα αντιβιοτικά στοχεύουν στην καταστροφή ή παρεμπόδιση της ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών αλλά δυστυχώς η δράση τους δεν περιορίζεται μόνο στα επιβλαβή παθογόνα αλλά δρα καταστροφικά και έναντι των φυσιολογικών βακτηρίων της εντερικής χλωρίδας. Ως αποτέλεσμα, η κατάχρηση ή η λανθασμένη χρήση αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες συνέπειες όπως η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών, ο πρόσκαιρος ή μόνιμος περιορισμός της ποικιλομορφίας της εντερικής χλωρίδας, η επικράτηση πληθυσμών παθογόνων έναντι των φυσιολογικών εντερικών μικροβίων και η αυξημένη επιρρέπεια σε γαστρεντερικές μολύνσεις. Σε ότι αφορά τις συνέπειες αυτές ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ανάπτυξη αντοχής έναντι των αντιβιοτικών αλλά και στο

γεγονός ότι σε κάποιες περιπτώσεις οι επιπτώσεις μπορεί να είναι μη αναστρέψιμες ακόμα και για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά την διακοπή της αντιβιοτικής θεραπείας (Jernberg et al, 2007). Ιδιαίτερα ευάλωτοι στα αντιβιοτικά είναι οι πληθυσμοί των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* που είναι ιδιαίτερος ωφέλιμοι για την υγεία του γαστρεντερικού ενώ η εντατική λήψη αντιβιοτικών από βρέφη ή νήπια μπορεί να οδηγήσει σε δραματικές επιπτώσεις όχι μόνο στην εντερική χλωρίδα αλλά και στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού τους συστήματος (Penders et al, 2006). Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι ως αποτέλεσμα του περιορισμού της εντερικής χλωρίδας περιορίζεται και η φυσική προστασία που παρέχει στον ξενιστή άρα το έντερο καθίσταται πιο ευάλωτο στον αποικισμό από εξωγενή παθογόνα. Κατά συνέπεια, στα πλαίσια τη ορθής χρήσης αντιβιοτικών φαρμάκων επιβάλλεται να συνυπολογίζεται και η επίδραση τους στην εντερική χλωρίδα η οποία μπορεί να περιοριστεί δραματικά ακόμα και μετά από σύντομες αντιβιοτικές θεραπείες (Dethlefsen et al, 2008).

Προς αυτήν την κατεύθυνση γίνονται διάφορες μελέτες συμπεριλαμβανομένης και της κλασσικής φαρμακοκινητικής των αντιβιοτικών σε σχέση με τον τρόπο χορήγησης με σκοπό τον περιορισμό των επιπτώσεων τους στην εντερική χλωρίδα. Έτσι, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια έγχυση αντιβιοτικών έχει πιο περιορισμένες συνέπειες στην εντερική χλωρίδα από την λήψη δια του στόματος δεδομένου ότι κατά την ενδοφλέβια έγχυση αποφεύγεται η απορρόφηση των αντιβιοτικών απευθείας από τον εντερικό βλεννογόνο (Zhang et al, 2013). Άλλες μελέτες επικεντρώνονται σε συγκεκριμένες μεταβολές στην σύσταση της εντερικής χλωρίδας κατά την λήψη και μετά το πέρας της αντιβιοτικής θεραπείας αλλά και κατά την αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης που προκλήθηκε από τα αντιβιοτικά. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι διαφορετικά αντιβιοτικά έχουν διαφορετική επίδραση και στην επί μέρους σύσταση και στους συνολικούς πληθυσμούς της εντερικής χλωρίδας καθώς και στον χρόνο αποκατάστασης. Πρωταρχικό ρόλο στην επίδραση του αντιβιοτικού παίζει ο βαθμός απορρόφησης που έχει από τον εντερικό βλεννογόνο, ποια στελέχη της μικροχλωρίδας στοχεύει και τι εύρος δράσης έχει. Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός απορρόφησης και το εύρος δράσης τόσο εντονότερες είναι οι επιπτώσεις στην ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος γεγονός που κάνει τις παραμέτρους αυτές σημαντικά κριτήρια για την επιλογή της σωστής αντιβιοτικής θεραπείας ανά περίπτωση (Isaac et al, 2017).

Πέραν από το είδος του αντιβιοτικού, η κλίμακα των επιδράσεων μιας αντιβιοτικής θεραπείας στην εντερική μικροχλωρίδα εξαρτάται και από πολλές άλλες παραμέτρους όπως το χρονικό διάστημα χορήγησης, η αιτία για την οποία ο ασθενής χρειάστηκε να λάβει αντιβιοτικά, η αρχική κατάσταση στην οποία βρισκόταν αλλά και όλοι οι υποκείμενοι παθολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εντερική χλωρίδα κατά το χρονικό διάστημα της θεραπείας και αποθεραπείας. Σημαντική παράμετρος σε αυτές τις μελέτες θεωρείται το μέγεθος του χρονικού διαστήματος κατά το οποίο το γαστρεντερικό σύστημα θεωρείται ευάλωτο λόγω της έλλειψης φυσικής προστασίας από την δυσβιωτική εντερική χλωρίδα (Kim et al, 2017, Isaak et al, 2017).

Η φυσική προστασία που παρέχουν τα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια έναντι των παθογόνων μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στην δράση των αντιβιοτικών ή ακόμα και να την υποκαταστήσει. Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα φυσιολογικά βακτήρια δρουν ανταγωνιστικά και εκτοπίζουν τα εξωγενή παθογόνα θα μπορούσε στο μέλλον να οδηγήσει στην δημιουργία γενετικά τροποποιημένων συμβιωτικών βακτηρίων τα οποία θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καταπολέμηση συγκεκριμένων γαστρεντερικών λοιμώξεων (Mentis et al, 2013, Kim et al, 2017). Για την αξιοποίηση των μηχανισμών αυτών με σκοπό τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων έναντι των γαστρεντερικών παθογόνων, και ειδικότερα των παθογόνων που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες των μεταβολών της εντερικής χλωρίδας κατά την λήψη αντιβιοτικών. Αναλόγως, αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει και η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μικροβίων της ίδιας της εντερικής χλωρίδας η οποία κρύβει σημαντικούς κινδύνους για την υγεία του ξενιστή (Kim et al, 2017).

5. 5 Ενίσχυση της εντερικής μικροχλωρίδας με προβιοτικά-πρεβιοτικά-συμβιωτικά

Τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών ή συμβιωτικών προϊόντων με σκοπό την ενίσχυση της εντερικής χλωρίδας και την βελτίωση της γαστρεντερικής υγείας και του ανοσοποιητικού συστήματος είναι αρκετά διαδεδομένη (Oriach et al, 2016).

Προβιοτικά είναι τα προϊόντα που περιέχουν προβιοτικά συστατικά τα οποία είναι ουσιαστικά ωφέλιμοι ζωντανοί μικροοργανισμοί που συνήθως αποικίζουν φυσιολογικά το έντερο. Στόχος της κατανάλωσης προβιοτικών είναι ο εμπλουτισμός της εντερικής χλωρίδας με ωφέλιμα στελέχη μικροοργανισμών οι πληθυσμοί των οποίων είναι ανεπαρκείς λόγω μη ισορροπημένης διατροφής ή για παθολογικούς λόγους. Τα συνηθέστερα προβιοτικά προϊόντα είναι γαλακτοκομικά και περιέχουν οξυγαλακτικά βακτήρια όπως *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Πιο συγκεκριμένα το *Lactobacillus casei* θεωρείται ότι είναι ενισχυτικό του ανοσοποιητικού ενώ το *Bifidobacterium animalis* ρυθμίζει την κινητικότητα του εντέρου επιταχύνοντας την διέλευση των τροφών (Zhang et al, 2018). Εκτεταμένες μελέτες έχουν γίνει και για την ευεργετική επίδραση των προβιοτικών στην ψυχική διάθεση και τις ψυχοπαθολογικές νόσους. Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου η λήψη προβιοτικών συμπληρωμάτων έχει θετική επίδραση στις αγχώδεις διαταραχές, στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και στην κατάθλιψη (Rao et al, 2009, Messaudi et al, 2011)

Τα πρεβιοτικά είναι προϊόντα τα οποία δεν περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς αλλά άπεπτα συστατικά τροφίμων που ευνοούν την ανάπτυξη των ωφέλιμων συμβιωτικών μικροβίων της εντερικής χλωρίδας (Manning, et al., 2004). Τα πρεβιοτικά δημιουργούν στον εντερικό σωλήνα περιβάλλον που προάγει την ανάπτυξη της ωφέλιμης μικροχλωρίδας χωρίς να ευνοούν συγχρόνως και την ανάπτυξη επιβλαβών παθογόνων. Πρεβιοτικά συστατικά, όπως οι ινουλίνες και οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες, αποτελούν θρεπτικά συστατικά που ενισχύουν τον εντερικό φραγμό ώστε να δημιουργείται ευνοϊκό περιβάλλον για τους φυσιολογικούς μικροοργανισμούς αλλά και να εμποδίζεται η διέλευση παθογόνων. Τα πρεβιοτικά θεωρείται ότι έχουν αντικαρκινική δράση ενώ συμβάλλουν στην δέσμευση και απορρόφηση ασβεστίου και μαγνησίου που είναι απαραίτητα για την κυτταρική ανασύσταση και την πρόληψη της οστεοπόρωσης (Leggette et al, 2012, Scholz-Ahrens, 2007). Δεδομένου ότι τα πρεβιοτικά δρουν έμμεσα ενώ τα προβιοτικά πιο άμεσα η πλέον σύγχρονη προσέγγιση είναι η κατανάλωση συμβιωτικών προϊόντων που αποτελούνται από συνδυασμό πρεβιοτικών και προβιοτικών.

Συνοπτικά, η συνδυασμένη λήψη προβιοτικών-πρεβιοτικών ενισχύει την εντερική χλωρίδα άρα και την υγεία του ξενιστή μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ενίσχυση του εντερικού φραγμού, τον περιορισμό παθογόνων ή βλαβερών μεταβολικών παραγώγων, την αύξηση της παραγωγής αντισωμάτων, την ενίσχυση του εντερικού επιθηλίου αλλά και την

ανταγωνιστική δράση έναντι εξωγενών παθογόνων. Κατά συνέπεια και μέσω αυτών των μηχανισμών τα προβιοτικά-πρεβιοτικά έχει βρεθεί ότι μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στην διαχείριση πληθώρας γαστρεντερικών και μεταβολικών νοσημάτων όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η δυσκοιλιότητα βραδείας διαβάσεως, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η λιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης (Zhang et al, 2018, Ji & Kim, 2016, Ford et al, 2014).

Παρά την διαπιστωμένη ευεργετική δράση των προβιοτικών-πρεβιοτικών πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν σημειωθεί και περιπτώσεις που η κατανάλωση τους έχει συνδυαστεί με γαστρεντερική δυσφορία και παρενέργειες όπως φούσκωμα και διάρροια ενώ δεν υπάρχει καθορισμένη δοσολογία για την λήψη τους. Κατά συνέπεια τα προβιοτικά σκευάσματα θα πρέπει να πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις και συγκεκριμένα κριτήρια ασφαλείας ώστε να μεγιστοποιείται η ευεργετική τους δράση και να περιορίζονται οι πιθανές τους παρενέργειες. Σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια οι μικροοργανισμοί των προβιοτικών θα πρέπει να είναι κατά προτίμηση ανθρώπινης προέλευσης, να μην είναι ανθεκτικοί σε αντιβιοτικά αλλά και να μην φέρουν γονίδια με ανθεκτικότητα, να έχουν αντιμικροβιακή και ανοσοδιεγερτική δράση αλλά και να είναι ανταγωνιστικά έναντι παθογόνων. Επίσης, θα πρέπει να έχουν χαρακτηριστικά που τα καθιστά ικανά να προσκολληθούν και να αποικίσουν αποτελεσματικά, σταθερά και μακροχρόνια τον εντερικό βλεννογόνο (Klaenhammer et al, 1999).

5. 6 Μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων για τη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας

Η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων αποτελεί θεραπεία νέας γενιάς για την αντιμετώπιση ανθεκτικών λοιμώξεων ή λοιμώξεων που υποτροπιάζουν. Η πλέον μελετημένη ανθεκτική, υποτροπιάζουσα λοίμωξη που αντιμετωπίζεται με μεταμόσχευση μικροχλωρίδας είναι από το μικρόβιο *Clostridium difficile* το οποίο ενοχοποιείται συχνά για ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις καθώς και γαστρεντερικές λοιμώξεις ανοσοκατεσταλμένων ατόμων (van Nood et al, 2013, Youngster et al 2014). Η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας περιλαμβάνει λήψη κοπράνων από υγιή δότη, ο οποίος έχει ελεγχθεί για λοιμώδη και άλλα νοσήματα, επεξεργασία του λαμβανόμενου υλικού και

χορήγηση στον ασθενή μέσω υποκλεισμού ή ρινογαστρικού καθετήρα. Σκοπός της μεθόδου είναι η αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης και ο επαναποικισμός του εντέρου του ασθενούς από φυσιολογικά συμβιωτικά βακτήρια που έχουν την δυνατότητα να δρουν ανταγωνιστικά έναντι παθογόνων όπως, το *Clostridium difficile* αλλά και άλλα ανθεκτικά παθογόνα.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον σε ότι αφορά την μέθοδο αυτή έχει στραφεί και στην εφαρμογή της για την αντιμετώπιση και άλλων νοσημάτων του γαστρεντερικού όπως οι Φλεγμονώδεις Νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) η εξέλιξη των οποίων έχει συσχετιστεί και με συγκεκριμένους παθογόνους μικροοργανισμούς (Paramsothy et al, 2017). Παρότι δεν έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί που ενοχοποιούνται είτε για την ελκώδη κολίτιδα είτε για την νόσο του Crohn και παρότι η εντερική δυσβίωση δεν είναι σαφές αν αποτελεί αιτία ή σύμπτωμα για τις νόσους αυτές, η εφαρμογή της μεταμόσχευσης μικροχλωρίδας φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα που χρήζουν περαιτέρω μελέτης (Anderson et al, 2012). Οι ασθενείς που πάσχουν από ΦΝΕ παρουσιάζουν σαφώς μειωμένη ποικιλομορφία εντερικής χλωρίδας με χαρακτηριστικά μειωμένους πληθυσμούς βακτηρίων *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Δεδομένου ότι τα βακτήρια αυτά είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της πλειονότητας των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου που έχουν σημαντικές ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες, η μεταμόσχευση υλικού υψηλής περιεκτικότητας σε τέτοια λιπαρά οξέα, όπως το βουτυρικό οξύ, έχει ευεργετική επίδραση στην διαχείριση των ΦΝΕ (Anderson et al, 2012).

Ανάλογες κλινικές μελέτες γίνονται και για την αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης εντερικής χλωρίδας για την αντιμετώπιση λειτουργικών διαταραχών του εντέρου που σχετίζονται με την απορρύθμιση του εντερικού νευρικού συστήματος όπως, το Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου. Δεδομένων των μεταβολών της σύστασης της εντερικής χλωρίδας σε ασθενείς με Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου οι οποίες σχετίζονται με την ανοσιακή και νευρολογική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζουν την νόσο, θεωρείται ότι η αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης με την μέθοδο της μεταμόσχευσης υγιούς εντερικής χλωρίδας μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην διαχείριση των συμπτωμάτων (Pinn et al, 2015). Οι μελέτες αυτές δεν είναι ακόμα τόσο εκτεταμένες όσο για τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου αλλά τα αποτελέσματά τους είναι ενθαρρυντικά (Shanahan & Quigley, 2014).

Η μεταμόσχευση κοπράνων έχει μελετηθεί και στα πλαίσια της αντιμετώπισης των συμπτωμάτων νευροεκφυλιστικών και νευροψυχιατρικών νόσων όπως είναι η σκλήρυνση κατά πλάκας, η κατάθλιψη ακόμα και η σχιζοφρένεια. Όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 4, οι ασθενείς που πάσχουν από τέτοιες ασθένειες παρουσιάζουν συχνά και έντονα συμπτώματα εντερικής δυσβίωσης ενώ, η σύσταση της μικροχλωρίδας τους έχει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τα οποία δεν είναι ακόμα σαφές αν αποτελούν μέρος της αιτιολογίας ή σύμπτωμα της νόσου. Σύγχρονες μελέτες παρουσιάζουν ενδείξεις ότι η ενίσχυση της εντερικής χλωρίδας ασθενών με νευροψυχιατρικά νοσήματα μέσω μεταμόσχευσης κοπράνων από υγιείς δότες περιορίζει την ένταση των συμπτωμάτων των νόσων αυτών (Borody et al, 2011, Fuentes et de Vos, 2016). Ανάλογες ενδείξεις υπάρχουν και σε κλινικές μελέτες ασθενών με μεταβολικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης (Vrieze et al, 2012).

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης κοπράνων για την αποκατάσταση της οξείας και παρατεταμένης εντερικής δυσβίωσης διαφόρων αιτιών, η θεραπευτική αυτή μέθοδος δεν είναι ακόμα ευρέως χρησιμοποιούμενη δεδομένου ότι παρουσιάζει σημαντικές τεχνικές δυσκολίες και υπολογίσιμους κινδύνους. Κύριο μειονέκτημα είναι ότι τα μοσχεύματα κοπράνων παρουσιάζουν ιδιαίτερη ποικιλομορφία στην σύσταση τους και οι τρέχουσες τεχνικές επεξεργασίας δεν διασφαλίζουν ότι φέρουν μόνο ωφέλιμους μικροοργανισμούς. Έτσι, ένα μόσχευμα μπορεί να περιέχει και επικίνδυνα παθογόνα ή μικροβιακούς παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση διαφόρων μεταβολικών ή ανοσιακών διαταραχών. Τρέχουσες σχετικές έρευνες επικεντρώνονται σε τεχνικές επεξεργασίας των μοσχευμάτων με σκοπό την εξουδετέρωση τέτοιων παθογόνων μικροβιακών παραγόντων (Kim et al, 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο - ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

6.1 Εισαγωγή

Ένας από τους κύριους στόχους αυτής της διατριβής είναι να επισημάνει τον κεντρικό ρόλο της ισορροπημένης διατροφής στην διατήρηση της σωματικής και ψυχικής υγείας σε συνάρτηση με την ισορροπία της αμφίδρομης σχέσης εντέρου-εγκεφάλου. Στα προηγούμενα κεφάλαια μελετήθηκε η επίδραση της διατροφής και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας και στην ρύθμιση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στα πλαίσια συγκεκριμένων παθολογιών του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε αυτό το κεφάλαιο δίνεται έμφαση στην πρόληψη και την διατήρηση της καλής ψυχοσωματικής υγείας με βάση την επίδραση της ορθής διατροφής και της άσκησης στον άξονα-εντέρου εγκεφάλου. Σε αυτό το πλαίσιο παρατίθεται η ωφέλεια των ισορροπημένων διατροφικών συνηθειών στην διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος, στην αποτροπή μεταβολικών, ανοσοποιητικών και γαστρεντερικών δυσλειτουργιών καθώς και στην πρόληψη και διαχείριση ψυχικών και νοητικών διαταραχών. Κατά αναλογία παρατίθενται και παθήσεις με κύρια αιτία την κακή διατροφή ή άλλες ανθυγιεινές συνήθειες που οδηγούν μεταξύ άλλων και σε εντερική δυσβίωση. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι παρότι η επίδραση της διατροφής εξετάζεται χωριστά για την σωματική και την ψυχική υγεία, σε πολλές περιπτώσεις η αλληλεπίδραση τους είναι αμφίδρομη όπως άλλωστε επιβάλει και η αμφίδρομη αλληλεπίδραση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου.

6.2 Επίδραση της διατροφής στην σωματική υγεία

6.2.1 Η σημασία της διατήρησης φυσιολογικού βάρους σώματος

Η διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της καλής υγείας ενώ αντιθέτως το αυξημένο σωματικό βάρος έχει αποδειχτεί ότι συμβάλει στην εμφάνιση και επιδείνωση πολλών μεταβολικών, καρδιαγγειακών και άλλων διαταραχών (Peeters et al, 2003). Ένας τυπικός δείκτης για τον υπολογισμό του φυσιολογικού βάρους κάθε ατόμου είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Ο δείκτης αυτός αποτελεί έναν αδρό δείκτη εκτίμησης του φυσιολογικού βάρους σε σχέση με τον σωματότυπο και ορίζεται ως το πηλίκο του βάρους (Kg) προς το τετράγωνο του ύψους (m²). Ο ΔΜΣ χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει κατά προσέγγιση την σχέση του σωματικού βάρους με την πιθανότητα εμφάνισης προβλημάτων υγείας (Πίνακας 5) ενώ το εύρος των τιμών του καθορίζεται και επικαιροποιείται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Κατάταξη	ΔΜΣ
Λιπόσαρκος	18,5
Φυσιολογικός	18,5 - 24,9
Υπέρβαρος	25,0 - 29,9
Παχύσαρκος	> 30
Σοβαρή Παχυσαρκία	> 35
Νοσογόνος Παχυσαρκία	> 40
Υπερνοσογόνος Παχυσαρκία	> 50

Πίνακας 6 – Ταξινόμηση κατηγορίας βάρους σύμφωνα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος

(Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας – WHO 2004)

Ο ΔΜΣ μεταβάλλεται ανάλογα με το ενεργειακό ισοζύγιο το οποίο ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της θερμιδικής πρόσληψης μέσω της διατροφής και της θερμιδικής κατανάλωσης μέσω της δαπάνης ενέργειας για τις ανάγκες του οργανισμού και της σωματικής άσκησης. Συνεπώς, η αυξημένη κατανάλωση θερμιδικά πλούσιων τροφών και η περιορισμένη φυσική δραστηριότητα μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση του ΔΜΣ και να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Η παχυσαρκία στις μέρες μας έχει αυξηθεί στα όρια πανδημίας ενώ σύμφωνα με μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2014 το 39% των ενηλίκων παγκοσμίως υπολογίστηκε κατά προσέγγιση ως υπέρβαρο ενώ το 13% ως παχύσαρκο. Σε ανάλογη μελέτη του 2013, 42 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών παγκοσμίως υπολογίζονται ως υπέρβαρα (WHO, 2015). Ο αυξημένος ΔΜΣ στον βαθμό της παχυσαρκίας συνδέεται άμεσα με πληθώρα διαταραχών και ασθενειών καθιστώντας την παχυσαρκία έναν από τους σημαντικότερους δείκτες νοσηρότητας. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι η παχυσαρκία ενοχοποιείται για την εμφάνιση ή επιδείνωση ασθενειών όλων των βασικών ιατρικών κλάδων συμπεριλαμβανομένης της καρδιολογίας, της ενδοκρινολογίας, της γαστρεντερολογίας, της ογκολογίας, της γυναικολογίας, της ρευματολογίας/ορθοπαιδικής ακόμα και της ψυχιατρικής. Σαφώς λοιπόν και το φυσιολογικό βάρος σώματος, και κατ' επέκταση η σωστή διατροφή και η σωματική άσκηση, θεωρούνται από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόληψης για την διατήρηση καλής υγείας (Peeters et al, 2003). Επιπρόσθετα, το ενεργειακό ισοζύγιο επηρεάζεται, εκτός από την διατροφή, και από πληθώρα άλλων παραγόντων όπως γενετικοί και ορμονικοί παράγοντες ενώ πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν και τον ρόλο της εντερικής χλωρίδας στις μεταβολές του ΔΜΣ και στην διαχείριση της παχυσαρκίας (Cani et al, 2008, Diamant et al, 2011, Harris et al, 2012). Συνεπώς, στην ισορροπημένη διατροφή με στόχο την διατήρηση φυσιολογικού βάρους σώματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η διατήρηση ισορροπημένης εντερικής χλωρίδας.

6. 2. 2 Ισορροπημένη διατροφή

Η έννοια της ισορροπημένης και υγιεινής διατροφής είναι δύσκολο να οριστεί δεδομένου ότι εξαρτάται από πληθώρα παραμέτρων ενώ οι διατροφικές ανάγκες των ατόμων μπορεί να ποικίλουν σημαντικά αναλόγως της ηλικίας, του φύλου, του γενετικού υπόβαθρου, της χώρας διαμονής, του είδους εργασίας και πολλών άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων . Ένας αδρός ορισμός ορίζει την ισορροπημένη διατροφή ως την διατροφή που εξασφαλίζει θερμιδική πρόσληψη που καλύπτει τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού διασφαλίζοντας φυσιολογικό ΔΜΣ ενώ παράλληλα προσφέρει και όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά που απαιτούνται για την διατήρηση της καλής υγείας (WHO, 2004). Σύμφωνα με τα πρότυπα και τις τάσεις των προηγμένων χωρών του δυτικού κόσμου υπάρχουν διάφορα είδη διατροφής τα οποία θεωρούνται υγιεινά όπως η μεσογειακή ή η χορτοφαγική διατροφή αλλά και διάφορες βλαπτικές διατροφικές συνήθειες όπως η υπερκατανάλωση κορεσμένων λιπαρών ή ζωικών πρωτεϊνών. Η επίδραση αυτών των τύπων διατροφής στο εντερικό μικροβίωμα περιγράφηκε συνοπτικά στο υποκεφάλαιο 5.3 ενώ σε αυτό το υποκεφάλαιο θα αναφερθούμε εκτενέστερα σε συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες με βασικό γνώμονα το βέλτιστο ενεργειακό ισοζύγιο στα πλαίσια της διατήρησης καλής υγείας και ευεξίας συμπεριλαμβανομένης και της υγείας της εντερικής χλωρίδας.

Σημαντικό κεφάλαιο στην ισορροπημένη, υγιεινή διατροφή είναι η κατανάλωση τροφών φυτικής προέλευσης. Σύμφωνα με πληθώρα ερευνών τα άτομα που ακολουθούν διατροφή που βασίζεται επί το πλείστον ή αποκλειστικά σε φυτικές τροφές κάνουν καλύτερη διαχείριση σωματικού βάρους, καταναλώνουν περισσότερες θερμίδες αλλά και παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά μεταβολικών νοσημάτων. Οι φυτικές τροφές έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε σύνθετους υδατάνθρακες και φυτικές ίνες γεγονός που αυξάνει τις ενεργειακές δαπάνες ανεξαρτήτως σωματικής άσκησης αλλά και το αίσθημα του κορεσμού (Berkow & Barnand, 2006, Shen, 2013). Επιπλέον οι χορτοφαγικές δίαιτες προσφέρουν υψηλά ποσοστά θρεπτικών ουσιών, μετάλλων, βιταμινών και ιχνοστοιχείων και χαμηλότερα λιπαρά σε σχέση με την κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών αποτελώντας πηγή υψηλής διατροφικής αξίας χωρίς περιττή θερμιδική πρόσληψη (Farmer et al, 2011). Σε ότι αφορά την εντερική χλωρίδα, όπως προαναφέρθηκε, οι φυτικές ίνες διεγείρουν τον βακτηριακό μεταβολισμό συνεισφέροντας σημαντικά στο ενεργειακό ισοζύγιο του ξενιστή (Ley et al, 2008 Turnbaugh et al, 2009).

Ιδιαίτερη μνεία στην διατροφολογία γίνεται και για την μεσογειακή διατροφή η οποία αντιπροσωπεύει την παραδοσιακή διατροφή των λαών της Μεσογείου. Η μεσογειακή δίαιτα δεν αποτελείται από συγκεκριμένες διατροφικές υπαγορεύσεις ή αποκλεισμό τροφών αλλά χαρακτηρίζεται από αντιπροσωπευτικές διατροφικές συνήθειες όπως η υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου και η κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, όσπριων και ξηρών καρπών. Επίσης χαρακτηρίζεται από μέτριας ποσότητας αλλά συστηματική κατανάλωση τυριού, γιαουρτιού και θαλασσινών. Οι ζωικές πρωτεΐνες δεν αποκλείονται από την μεσογειακή διατροφή αλλά η κατανάλωση τους είναι

περιορισμένη. Πολλές μελέτες διαπιστώνουν ότι η διατροφή μεσογειακού τύπου επιφέρει πληθώρα ωφελειών δεδομένου ότι τα άτομα που την ακολουθούν παρουσιάζουν μειωμένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο αλλά και μειωμένη στατιστική προδιάθεση για νευρολογικές νόσους όπως η νόσος του Parkinson και η νόσος του Alzheimer (Marlow et al, 2013).

6. 2. 3 Η διατροφή στην αντιμετώπιση παθήσεων

Συγκεκριμένες δίαιτες προτείνονται όχι μόνο στα πλαίσια υγιεινής διατροφής με σκοπό την ευεξία αλλά και για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων παθήσεων. Για παράδειγμα η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) που σχεδιάστηκε από το Αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος την δεκαετία του '90 χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης (Appel et al, 1997). Η δίαιτα αυτή είναι πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και τροφές με χαμηλά λιπαρά ενώ περιορίζει σημαντικά την πρόσληψη νατρίου καθώς και το κόκκινο κρέας, την ζάχαρη και τα κορεσμένα λιπαρά. Η δίαιτα αυτή βοηθάει ουσιαστικά στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, βοηθάει στον έλεγχο του βάρους και μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων.

Πέραν της ισορροπημένης διατροφής για την διαχείριση του σωματικού βάρους, την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των μεταβολικών και καρδιαγγειακών νόσων που σχετίζονται με αυτήν, η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών επιβάλλεται και για την αντιμετώπιση άλλων νόσων όπως κάποιες μορφές καρκίνου (Rock et al, 2012). Παρά την πολυδιάστατη φύση του καρκίνου και την ομοίως πολύπλοκη επίδραση της πρόσληψης τροφής στον οργανισμό, έχει διαπιστωθεί ότι η κατάλληλη διατροφή μπορεί όχι μόνο να μειώσει την προδιάθεση για εμφάνιση καρκίνου αλλά και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του. Πολλές μελέτες εικάζουν ότι η σύνδεση μεταξύ διατροφής και καρκίνου βασίζεται στην επίδραση των τροφών στην εντερική χλωρίδα, όπως περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 3.3.3, ενώ η διατροφή ενδεχομένως έχει και ακόμα ευρύτερο ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου. Μελέτες δείχνουν ότι οι καρκινοπαθείς συχνά υποσιτίζονται λόγω της ασθένειας και της καταβολής που τους προκαλούν οι θεραπείες στις οποίες υποβάλλονται ενώ η σωστή διατροφή και η πρόσληψη των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων βοηθάει σημαντικά να επιτευχθεί καλύτερη ποιότητα ζωής, καλύτερη ανταπόκριση στις θεραπείες και ταχύτερη ανάρρωση (Baldwin et al, 2012).

Ο ρόλος της διατροφής έχει μελετηθεί και στην αντιμετώπιση νευρολογικών παθήσεων όπως η πολλαπλή σκλήρυνση. Οι ασθενείς με σκλήρυνση βιώνουν μεταξύ άλλων και έντονη καταβολή δυνάμεων η οποία επηρεάζει έντονα την διάθεση και την ποιότητα ζωής τους. Μια ισορροπημένη διατροφή πλούσια σε φυσικά διατροφικά μόρια που περιορίζουν το κυτταρικό οξειδωτικό στρες και την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων θεωρείται ότι μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ενέργεια και την ποιότητα ζωής των ασθενών με

σκλήρυνση. Τέτοια διατροφικά μόρια είναι οι πολυφαινόλες και τα καροτενοειδή των λαχανικών, τα πολυακόρεστα λιπαρά των ψαριών, η βιταμίνη D, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος (Riccio et al, 2011). Η μεσολάβηση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου μέσω της εντερικής χλωρίδας στην διαχείριση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης με βάση την διατροφή είναι εκτενώς μελετημένη (Wang & Kasper, 2014).

6.3 Επίδραση της διατροφής στην ψυχική υγεία

6.3.1 Ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές

Τα άτομα που πάσχουν από ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από ακραίες συμπεριφορές σε ότι αφορά την διατροφή τους που μπορεί να του οδηγήσει σε σοβαρό υποσιτισμό ή σε ψυχαναγκαστική υπερφαγία. Οι γνωστότερες διατροφικές διαταραχές είναι η νευρική ανορεξία και η ψυχογενής βουλιμία. Οι ασθενείς με νευρική ανορεξία υποσιτίζονται συνειδητά και βιώνουν συνεχές άγχος σε ότι αφορά την αύξηση του σωματικού τους βάρους. Η βουλιμία χαρακτηρίζεται από ψυχαναγκαστική υπερφαγία ή οποία μπορεί να είναι περιστασιακή ή μόνιμη και να οδηγήσει σε παχυσαρκία. Οι διαταραχές αυτές έχουν διάφορες διαβαθμίσεις νοσηρότητας και προξενούν σημαντικές βλάβες στην υγεία. Η νευρική ανορεξία θεωρείται ότι είναι το ψυχικό νόσημα με την υψηλότερη θνησιμότητα (Mitchison et al, 2012).

Παρότι οι διατροφικές διαταραχές κατηγοριοποιούνται στις ψυχογενείς νόσους και η ακριβής αιτιολογία τους δεν είναι γνωστή, τρέχουσες μελέτες ερευνούν και τους βιολογικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθολογία τους. Ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει και για τον ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας και της μεσολάβησης του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στην παθολογία των νόσων αυτών δεδομένου του διαπιστωμένου συσχετισμού της εντερικής δυσβίωσης με τις ψυχικές και νοητικές διεργασίες, αν και η τρέχουσα βιβλιογραφία είναι ακόμα περιορισμένη (Morita et al, 2015). Πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου μπορεί να εμπλέκεται στην ανάπτυξη διατροφικών διαταραχών είναι η επίδραση της εντερικής χλωρίδας στην παραγωγή και ρύθμιση συγκεκριμένων ορμονών που ρυθμίζουν την όρεξη (Wisse et al, 2007). Άλλος πιθανός μηχανισμός αφορά την παραγωγή πεπτιδίων από την εντερική χλωρίδα που προσομοιάζουν μοριακά με τις ορμόνες που ρυθμίζουν την όρεξη προκαλώντας μη-φυσιολογικές ανοσιακές αποκρίσεις που απορρυθμίζουν το αίσθημα της όρεξης (Alcock et al, 20014). Στην προκειμένη περίπτωση λοιπόν ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου ενδέχεται να προκαλεί την διατροφική διαταραχή της οποίας η παθολογία επιτείνει εξορισμού την εντερική δυσβίωση προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο αιτίας-αιτιατού. Κατά συνέπεια στις διαταραχές αυτές η ρύθμιση της διατροφής ή των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόσληψη της ενδεχομένως αποτελεί αντιμετώπιση και της αιτίας και του συμπτώματος. Σαφώς λοιπόν η επιβολή ισορροπημένης διατροφής παίζει τον κυριότερο ρόλο στην αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών ενώ επιπλέον οι διατροφικές συνήθειες ή τα συμβιωτικά συμπληρώματα που αποκαθιστούν την εντερική

δυσβίωση και ενισχύουν την εντερική χλωρίδα δρουν ιδιαίτερος ευεργετικά και στην γαστρική και στην ψυχολογική υγεία των ασθενών (Foster et al, 2013, Lin & Li, 2017).

6.3.2 Η διατροφή στην πρόληψη και αντιμετώπιση ψυχικών και νοητικών διαταραχών

Η πρόληψη σε ότι αφορά τις ψυχικές και νοητικές διαταραχές είναι περιορισμένη συγκριτικά με την πρόληψη των παθολογικών νοσημάτων, όχι μόνο ως προς τον κεντρικό σχεδιασμό αλλά και ως προς την επίγνωση του ευρύτερου κοινού. Έτσι, ενώ σε ότι αφορά την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων ή καρκίνου, για παράδειγμα, υπάρχει κεντρικός σχεδιασμός για ενημέρωση και πρόωμη διάγνωση, δεν υπάρχει ανάλογη πρόβλεψη για τα ψυχικά νοσήματα (Jacka, 2012). Στα πλαίσια της ανάγκης κεντρικού σχεδιασμού ενός τέτοιου πλαισίου πρόληψης και αντιμετώπισης έχουν προταθεί πολλοί παράγοντες που ενδεχομένως ευνοούν ή αποτρέπουν την εμφάνιση ψυχικών και νοητικών διαταραχών μεταξύ των οποίων είναι και η διατροφή (O’Neil et al, 2015).

Η πρόληψη μέσω της διατροφής θεωρείται ότι πρέπει να ξεκινά από πολύ νωρίς για να είναι αποτελεσματική. Κατά την κύηση ακόμα, και με γνώμονα την επίδραση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στις νοητικές λειτουργίες, η διατροφή της μητέρας θεωρείται ότι μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την μετέπειτα εξέλιξη της εντερικής μικροχλωρίδας του βρέφους (Satokari, 2008, Gronlund et al, 2011). Όπως περιγράφηκε στο υποκεφάλαιο 5.3 η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και ω-3 λιπαρών καθώς και ο περιορισμός των κορεσμένων λιπαρών και επεξεργασμένων τροφών είναι άμεσα ωφέλιμα για την εντερική μικροχλωρίδα της μητέρας και ενδεχομένως του εμβρύου. Δεδομένου ότι κατά την διάρκεια της κύησης και για λόγους γαστρεντερικής αδιαθεσίας, συναισθηματικής φόρτισης ή αυξημένου άγχους η ποιότητα της διατροφής της μητέρας συχνά αμελείται, οι επαγγελματίες υγείας (γυναικολόγοι, μαίες) οφείλουν να υπερτονίζουν την σημασία της ορθής διατροφής και να παρέχουν σχετικές διατροφικές οδηγίες. Άλλωστε, η ισορροπημένη διατροφή και η υγιής εντερική χλωρίδα προστατεύουν την έγκυο και από την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών όπως ο Διαβήτης τύπου II που είναι συχνή αιτία επιπλοκών σε μια εγκυμοσύνη (Diamant et al, 2011). Μετά την γέννηση, ο θηλασμός φαίνεται ότι επηρεάζει δραστικά την ανάπτυξη υγιούς εντερικής μικροχλωρίδας γεγονός που ευνοεί την νοητική ανάπτυξη του βρέφους (Penders et al, 2006) ενώ υπάρχουν και πρώιμες μελέτες που υποδεικνύουν ότι η συστηματική πρόσληψη προβιοτικών τροφών κατά την βρεφική ηλικία ενδέχεται να μειώνει τις πιθανότητες συνδρόμων του φάσματος του αυτισμού ή διαταραχών ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (Pärtty et al, 2015). Κατά την ενήλικη ζωή, η ισορροπημένη διατροφή και γενικότερα οι υγιείς συνήθειες όπως η τακτική άσκηση και η αποφυγή του καπνίσματος και του αλκοόλ θα έπρεπε να αποτελούν κύριες κατευθύνσεις πρόληψης για τις ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης ψυχικών νοσημάτων και νοητικών διαταραχών (O’Neil et al, 2015). Επιπλέον, οι κατευθύνσεις αυτές έχει αποδειχτεί ότι είναι ευεργετικές και για την καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ψυχικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές (Lin & Li, 2017, Foster et al, 2013).

Όλα τα προαναφερθέντα στοιχεία ενισχύουν την πεποίθηση ότι η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και την διαχείριση των ψυχικών και νοητικών διαταραχών. Παρότι τα ερευνητικά δεδομένα στον συγκεκριμένο ερευνητικό τομέα είναι ακόμα περιορισμένα οι τρέχουσες μελέτες είναι αρκετά ενθαρρυντικές σε ότι αφορά τον σχεδιασμό νέων προληπτικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασισμένων στην υγιεινή διατροφή που αναμένεται να επικουρήσουν ουσιαστικά τις τρέχουσες φαρμακευτικές και άλλες αγωγές. Σε αυτό το πλαίσιο, και δεδομένης της παγκόσμια έξαρσης ψυχικών νοσημάτων όπως η κατάθλιψη, επιβάλλεται να παρθούν παγκοσμίως μέτρα που θα στοχεύουν στην ενημέρωση του ευρύτερου κοινού για τα συγκεκριμένα οφέλη της υγιεινής διατροφής αλλά και πρακτικά μέτρα που θα διευκολύνουν την πρόσβαση στις κατάλληλες τροφές και θα περιορίζουν τα επιβλαβή διατροφικά προϊόντα.

6.4 Η επίδραση της άσκησης και του υγιεινού τρόπου ζωής στον άξονα εντέρου-εγκεφάλου

Εκτός από την διατροφή άλλος σημαντικός παράγοντας των καθημερινών μας συνηθειών που επηρεάζει την ποιότητα και την ποσότητα της εντερικής χλωρίδας είναι και η σωματική δραστηριότητα. Συνεπώς, η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα δεδομένου του καθιστικού τρόπου ζωής του σύγχρονου ανθρώπου ενδέχεται μεταξύ άλλων να επηρεάζει και την ισορροπία της εντερικής χλωρίδας επηρεάζοντας αρνητικά την υγεία μας (Shukla et al, 2015, Bermon et al, 2015).

Η σωματική άσκηση επιδρά με ποικίλους τρόπους στην εντερική χλωρίδα ενώ η συχνότητα και η ένταση της άσκησης φαίνεται να παίζει ρόλο στην επίδραση αυτή (Peters et al, 2001). Έτσι, η ήπια σωματική άσκηση φαίνεται να δρα ευεργετικά στην ομοιοστάση της ενέργειας και στην ρύθμιση του σωματικού βάρους, υποβοηθώντας την κινητικότητα του εντέρου και τονώνοντας το κυκλοφορικό σύστημα. Σε αυτό το πλαίσιο, η ήπια συστηματική άσκηση συνδέεται με την καλή γαστρεντερική λειτουργία, την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και την πρόληψη καρδιαγγειακών και άλλων νοσημάτων. Έχει ακόμη παρατηρηθεί ότι η ήπια άσκηση μεταβάλλει την εντερική χλωρίδα των ασθενών με Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης και βοηθάει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου (Shulka et al, 2015). Αντιθέτως, η εξαντλητική άσκηση ενδέχεται να επιδρά αρνητικά στην γαστρεντερική χλωρίδα δεδομένης της τοξικής επίδρασης λόγω της υποξαιμίας που προκαλείται στον γαστρεντερικό σωλήνα (Peters et al, 2001).

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες η επίδραση της σωματικής άσκησης στην εντερική χλωρίδα μπορεί να είναι είτε ποσοτική είτε ποιοτική. Έρευνες δείχνουν ότι η άσκηση αυξάνει την συγκέντρωση βουτυρικού οξέος στο έντερο που είναι ένδειξη αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας των βακτηρίων (Matsumoto et al, 2008) ενώ επηρεάζει και την αναλογία Bacteroidetes/Firmicutes ανεξαρτήτως διατροφικών συνηθειών (Bermon et al, 2015). Τέτοιες παρατηρήσεις δημιουργούν ενδιαφέροντα ερωτήματα σε ότι αφορά την γενικότερη επίδραση της σωματικής δραστηριότητας μέσω της εντερικής μικροχλωρίδας σε διάφορες μεταβολικές και ανοσιακές διεργασίες. Περαιτέρω μελέτες στοχεύουν στο να

επισημάνουν περισσότερες λεπτομέρειες για τους βιολογικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων η άσκηση επηρεάζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου ενώ έμφαση δίνεται και στην συνδυασμένη επίδραση διατροφής και άσκησης (Rock et al, 2012).

Συζήτηση

Αντικειμενικός σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να επισημάνει τον καθοριστικό ρόλο του άξονα εντέρου-εγκεφάλου στην διατήρηση της καλής υγείας και της ευεξίας. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία που παρατέθηκε η αμφίδρομη αλληλεπίδραση του άξονα εντέρου-εγκεφάλου φαίνεται να επιδρά σημαντικά σε όλα τα επίπεδα λειτουργίας του γαστρεντερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Παρά το αυξημένο ενδιαφέρον στο συγκεκριμένο τομέα, σημαντική επισήμανση είναι ότι απαιτούνται σαφώς πολύ περισσότερα ερευνητικά δεδομένα για να ταυτοποιηθούν οι ακριβείς μηχανισμοί αλληλεπίδρασης του ΕΝΣ με το ΚΝΣ ώστε να φτάσουμε στην πλήρη κατανόηση της παθοφυσιολογίας πολλών σωματικών και ψυχικών διαταραχών που συχνά φαίνεται να συσχετίζονται με την πολύπλοκη λειτουργία του άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Όλοι οι πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης που περιγράφηκαν αποτελούν πιθανούς στόχους για την δημιουργία ιατροφαρμακευτικών παρεμβάσεων με μεγάλη ποικιλία εφαρμογών. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι η μελέτη του άξονα εντέρου-εγκεφάλου αποτελεί ένα πολύ μεγάλο νέο κεφάλαιο στην σύγχρονη έρευνα το οποίο είναι πολλά υποσχόμενο για πολλούς επιστημονικούς τομείς.

Η μελέτη του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος ως αναπόσπαστο λειτουργικό μέρος του άξονα εντέρου-εγκεφάλου αποτελεί ένα εξίσου ελπιδοφόρο νέο κεφάλαιο της βιοιατρικής έρευνας. Η κατανόηση των παραγόντων που μεταβάλλουν την ισορροπία της εντερικής χλωρίδας και των επιπτώσεων των μεταβολών αυτών στην φυσιολογία του ανθρώπου ενδέχεται να αποφέρει τεράστιο πλούτο χρηστικής πληροφορίας που μπορεί να βρει πληθώρα εφαρμογών για την αντιμετώπιση πολλών νοσημάτων. Η μελέτη των πιθανών τεχνικών διαχείρισης της εντερικής χλωρίδας παρουσιάζει πολλά θετικά ευρήματα όμως είναι σαφές ότι σχετικές συστηματικές κλινικές εφαρμογές απαιτούν σαφώς περισσότερες μελέτες. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος όχι μόνο σε γαστρεντερικές, μεταβολικές και ανοσιακές παθήσεις αλλά και σε πολλές ψυχικές, νευρολογικές και νοητικές διαταραχές. Δεδομένου ότι για πολλές από αυτές τις διαταραχές δεν έχουν εντοπιστεί τα αίτια πυροδότησης τους, οι μεταβολές τις εντερικής χλωρίδας εξετάζονται ως προς τον ρόλο τους είτε ως αιτιολογικός παράγοντας είτε ως σύμπτωμα.

Στα πλαίσια αυτής της εργασίας, ως ιδιαίτερος καθοριστικός παράγοντας για την διατήρηση της υγιούς εντερικής χλωρίδας και της γενικότερης σωματικής και ψυχικής υγείας επισημάνθηκε η διατροφή. Η ποιότητα της διατροφής μας καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την σύσταση της εντερικής μικροχλωρίδας άρα η κατάλληλη διατροφή αποτελεί

τον πλέον θεμιτό και άμεσο τρόπο για την ενίσχυση της υγείας και της ευεξίας. Στόχος της εργασίας υπήρξε να επισημάνει ότι ενδεχομένως δεν υπάρχει επαρκής επίγνωση ή ενημέρωση για το πόσο καθοριστικό ρόλο μπορεί να παίζει η σωστή διατροφή στην διατήρηση της ισορροπημένης εντερικής χλωρίδας για την αντιμετώπιση πλήθους σωματικών, ψυχικών και νοητικών διαταραχών. Έτσι, ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε, σύμφωνα με τα ευρήματα της σύγχρονης βιβλιογραφίας, στον θεμελιώδη ρόλο της διατροφής στην διαχείριση του εντερικού μικροβιώματος όχι μόνο στα πλαίσια της γενικότερης καλής υγείας αλλά και για θεραπευτικούς σκοπούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., Rubin, R. A. (2011). *Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism – comparisons to typical children and correlation with autism severity*. BMC Gastroenterol, 11:22
- Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., et al. (2014). *Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice*. Neurogastroenterol Motil; **26**:510-520.
- Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S. et al. (2016). *Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder*. J. Affect. Disord. ; 202:254–257
- Alcock, J., Maley, C.C., Aktipis, C.A. (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. Bioessays; 36, 940–949.
- Anderson, J. L., Edney, R. J., Whelan, K. (2012). *Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther; 36:503–516
- Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Svetkey, L.P., Sacks, F.M., 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.
- Arseneault-Breard, J., Rondeau, I., Gilbert, K., Girard, S. A., Tompkins, T. A., Godbout, R., Rousseau, G. (2012). *Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model*. Brit. J. Nutr. 107,1793–1799.

- Baldwin, C., Spiro, A., Ahern, R., Emery, P.W. (2012). Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis, *J. Natl.Cancer Inst.* 104 (5) 371–385,
- Banati, M., Csecsei, P., Koszegi, E., Nielsen, H. H., Suto, G., Bors, L., Trauninger, A., Csepany, T., Rozsa, C., Jakab, G., Molnar, T., Berthele, A., Kalluri, S. R., Berki, T., Illes, Z. (2013). *Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system.* *Eur. J. Neurol.*; 20, pp1492-1495.
- Barbara, G., Stanghellini, V., Brandi, G. et al. (2005). *Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease.* *Am J Gastroenterol*; 100:2560-2568.
- Barker, D. J. P. (1992). *Fetal and infant origins of adult disease.* London, BMJ Publishing, 1992.
- Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., et al. (2011). *The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain Communication.* *Neurogastroenterol Motil* ;**23**:1132-1139.
- Berkow, S. E., Barnard, N. (2006). *Vegetarian diets and weight status.* *Nutr Rev*; 64:175–88.
- Bermon, S., Petriz, B., Kajeniene, A., Prestes, J., Castell, L., and Franco, O. L. (2015). The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc. Immunol. Rev.* 21, 70–79.
- Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., Welling, G. W. (2011). *Microbiota profile in feces of breast-and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH).* *Anaerobe* 2011; 17:478–82.
- BjornssonES, CheyWD, LadabaumUetal. (1998). *Differential 5-HT3 mediation of human gastrocolonic response and colonic peristaltic reflex.* *Am J Physiol*; 275: G498–505.
- Borody, T. J., Leis, S., Campbell, J., Torres, M., Nowak, A. (2011). *Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS).* *Am. J. Gastroenterol.* ; 106: S352 (abstract)

- Brahic, M., (2010). *Multiple sclerosis and viruses*. Ann. Neurol. 68, 6–8.
- Cabrera. Rubio, R., Collado, M. C., Laitinek, K., Salminen, S., Iso. Laurie, E., Mira, A. (2012). *The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery*. Am. J. Clin. Nutr. ; 96:544–551
- Cani, P. D. et al. (2007). *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance*. Diabetes **56**, 1761–1772
- Cani, P. D., Delzenne, N. M., Amar J., Burcelin, R. (2008). *Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding*. Pathol Biol; 6(5):305-9.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., Severi, C. (2015). *The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems*. Annals of Gastroenterology, 28(1), pp. 1-7
- Cerf-Bensussan, N., Gaboriau-Routhiau, V. (2010). *The immune system and the gut microbiota: Friends or foes?* Nat Rev Immunol; 10:735–744
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O’Connor, E. M., et al. (2012). *Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly*. Nature 2012, 488:178–184
- Collins, S. M., Bercik, P. (2009). *The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease*. Gastroenterology; **136**:2003-2014.
- Costa, M., Brookes, S. J. H., Hennig, G. W. (2000). *Anatomy and physiology of the enteric nervous system*. Gut;(Suppl IV) 47: iv15–iv19
- Costa M., Furness JB: Br Med Bull 38:247, 1982,
- Dantzer, R., O’Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., Kelley, K. W. (2008). *From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain*. Nat. Rev. Neurosci. 9, 46–56.

Dejea, C., Wick, E., and Sears, C. L. (2013). *Bacterial oncogenesis in the colon*. *Future Microbiol.* 8, 445–460.

De Giorgio, R., Volta, U., & Gibson, P. R. (2016). *Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: Facts or fiction?* *Gut*, 65(1), 169–178.

Demaude, J., Salvador-Cartie,r C., Fioramonti, J., Ferrier, L., Bueno,. L. (2006). *Phenotypic changes in colonocytes following acute stress or activation of mast cells in mice: implications for delayed epithelial barrier dysfunction*. *Gut*55:655-661.

Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L., Relman, D. A. (2008). *The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing*. *PLoS Biol*, 6: e280

Diamant, M., Blaak, E. E., de Vos, W. M. (2011). *Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes?* *Obes Rev.*; 12(4):272-81

Faa, G., Gerosa, C., Fanni, D., Nemolato, S., van Eyken, P., Fanos, V. (2013). *Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26:sup2, 35-43

Fanaro, S., Boehm, G., Garssen, J., Knol, J., Mosca, F., Stahl, B., et al. (2005). *Galactooligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides as prebiotics in infantformulas: a review*. *Acta Paediatrica (Suppl. 94)*, 22–26

Farmer, B., Larson, B. T., Fulgoni, V. L., 3rd, Rainville, A. J., Liepa, G. U. (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.

Faust, K., Sathirapongsasuti, J. F., Iizard, J., Segata, N., Gevers, D., Raes, J., et al. (2012). *Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome*. *PLoS Comput Biol*; 8: e1002606

- Fei, N. & Zhao, L. (2013). *An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice*. ISME J. **7**, 880–884.
- Ford, A. C., Quigley, E. M. M, Lacy, B. E., Lembo, A. J., Saito, Y. A., Schiller, L. R., et al. (2014). *Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis*. Am. J. Gastroenterol.; 109:1547.
- Foster, J. A., McVey Neufeld, K. A. (2013). *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. Trends Neurosci36:305-312
- Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). *Stress and the gut-brain axis: Regulation by the microbiome*. Neurobiology of Stress, 7(Suppl. 1), 124–136
- Fuentes, S., de Vos, W. M. (2016). *How to manipulate the microbiota: Fecal microbiota transplantation*. Adv. Exp. Med. Biol.; 902:143–153
- Furness, J. B. (2008). *The Enteric Nervous System*. John Wiley & Sons pp:35-38 ISBN 978-1-4051-7344-5
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T. et al. (2013). *Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders*. Cell; 155:1451–1463
- Gareau, M. G., Jury, J., MacQueen, G., et al. (2007). *Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation*. Gut 2007; **56**:1522-1528
- Gao, Z, Yin, J, Zhang, J, et al. (2009). *Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice*. Diabetes **58**,1509–1517
- Gershon, M. D. (1999). *The Enteric Nervous System: A Second Brain*. Hospital Practice, 34:7, 31-52, DOI: 10. 3810/hp. 1999. 07. 153
- Giloteaux, L., Goodrich, J. K., Walters, W. A., Levine, S. M., Ley, R. E., Hanson, M. R. (2016). *Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. Microbiome, 4:30

- Glick-Bauer, M., Yeh, M-C. (2014). The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients*; 6(11):4822e38.
- Goldszmid, R. S., Dzutsev, A., and Trinchieri, G. (2014). *Host immune response to infection and cancer: unexpected commonalities*. *Cell Host & Microbe* 15; 295–305.
- Gronlund, M.M., Grześkowiak, Ł., Isolauri, E., Salminen, S. (2011). Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*, 2, pp. 227-233
- Harris, K., Kassis, A., Major, G., Chou, C. (2012). *Is the Gut Microbiota a New Factor Contributing to Obesity and Its Metabolic Disorders?* *J Obes.* 2012: 879151. Published online 2012 January 24.
- Hooper, L. V., Wong, M. H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P. G. Gordon, J. I. (2001). *Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine*. *Science*; **291:881-884**.
- Horta, B. L., de Mola, C. L., Victora, C. G. (2015). *Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis*. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 30–37
- Hughes, D. T., Sperandio, V. (2008). *Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts*. *Nat Rev Microbiol*; **6:111-120**.
- Isaac, S., Scher, J. U., Djukovic, A., et al. (2017). *Short-and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota*. *J. Antimicrob. Chemother.* ; 72:128–136
- Jacka, F.N., Mykletun, A., Berk, M. (2012). Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med.*;10:149
- Jakobsson, H. E., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., et al. (2014). *Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section*. *Gut*; **63:559-566**
- Jeffery, I. B., Claesson, M. J., O'Toole, P. W., Shanahan, F. (2012). *Categorization of the gut microbiota: Enterotypes or gradients?* *Nat Rev Microbiol*; 10:591–592

- Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C., Jansson, J. K. (2007). *Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota*. ISME J, 1:56–66
- Jhangei, S., Gandhi, R., Glanz, B., Cook, S., Nejad, P., Ward, D., Li, N., Gerber, G., Bry, L., Weiner, H. (2014). *Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects*. Neurology; vol. 82 no. 10
- Ji, Y. Y., Kim, S. S. (2016). *Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders*. Nutrients; 8:173.
- Jobin, C. (2012). *Colorectal cancer: CRC—all about microbial products and barrier function?* Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 9, 694–696.
- Jumpertz, R. et al. (2011). *Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans*. Am. J. Clin. Nutr. **94**, 58–65
- Kajander, K., Myllyluoma, E., Rajilic-Stojanovic, M., Kyronpalo, S., Rasmussen, M., Jarvenpaa, S., Korpela, R. (2008). *Clinical trial: Multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 27(1), 48–57
- Kendall, D. M., Cuddihy, R. M., Bergenstal, R. M. (2009). *Clinical application of incretin-based therapy: Therapeutic potential, patient selection and clinical use*. Eur J Intern Med.; 20: S329–S339
- Kang S. S. et al., (2014). *Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition*. Molecular Neurodegeneration, 9:36, pp. 1-12
- Kim, S., Covington, A., Pamer, E. G. (2017). *The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens*. Immunol. Rev. ;279(1):90-105.
- Klaenhammer, TR., Kullen, M. J. (1999). *Selection and design of probiotics*. Int. J. Food Microbiol., 50, pp. 45-57

Konturek, P. C. Brzozowski, T., Konturek, S. J. (2011). *Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options* J. Physiol. Pharmacol., 62, pp. 591-599

Krisner, J. B. (1988). *Historical aspects of inflammatory bowel disease*. J Clin Gastroenterol 1988; **10**:286–297.

Kunze, W. A., Mao, Y. K., Wang, B., et al. (2009). *Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening*. J Cell Mol Med; **13**:2261-2270

Larsen, N., Vogensen, F. K., Van den Berg, F. W. J., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K., Al-Soud, W. A., Sørensen, S. J., Hansen, L. H., Jakobsen, M. (2010). *Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic patients adults*. PLoS One Volume 5, Pages 1-10

Legette, L. L., Lee, W., Martin, B. R., Story, J. A., Campbell, J. K., Weaver, C. M. (2012). *Prebiotics enhance magnesium absorption and inulin-based fibers exert chronic effects on calcium utilization in a postmenopausal rodent model*. J. Food Sci. ;77:H88–94.

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. & Gordon, J. I. (2006). *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature **444**, 1022–1023.

Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., et al., (2008). *Evolution of mammals and their gut microbes*. Science 320: 1647–1651.

Li, D., Wang, P., Wang, P., Hu, X., Chen, F. (2016). *The gut microbiota: A treasure for human health*. Biotechnology Advances, 34, pp. 1210-1224

Li, W., Dowd, S. E., Scurlock, B., Acosta-Martinez, V., Lyte, M. (2009). *Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria*. Physiol Behav; **96**:557-567.

Lin, P., Li, Q. (2017). *Can gut flora changes be new biomarkers for depression?* Frontiers in Laboratory Medicin. Vol. 1, 3;129-134

- Lin, Y., Sun, Z. (2010). *Current views on type 2 diabetes*. J. Endocrinol. 204: 1-11
- Louis, P. (2012). *Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders?* Dig. Dis. Sci. ; 57:1987–1989
- Ma, J., Prince, A. L., Bader, D., Hu, M., Ganu, R., Baquero, K., et al. (2014). *High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model*. Nat. Commun; 5:3889.
- Ma, N., Tian, Y., Wu, Y., Ma, X. (2017). *Contributions of the interaction between dietary protein and gut microbiota to intestinal health*. Curr. Protein. Peptide. Sci; 18:795–808.
- Maes, M., Yirmiya, R., Norberg, J. et al. (2009). *The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression*. Metab. Brain Dis; 24: 27-53
- Maes, M., Twisk, F. N., Kubera, M., Ringel, K., Leunis, J. C., Geffard, M. (2012). *Increased IgA responses to the LPS of commensal bacteria is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity in chronic fatigue syndrome*. J. Affect. Disord. 136, 909–917.
- Mandar, R., Mikelsaar, M. (1996). *Transmission of mother's microflora to the newborn at birth*. Biol Neonate 1996, 69:30–35
- Manning, T. S., Gibson, G. R. (2004). *Prebiotics. Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*; 18:287-298.
- Marlow, G., Ellett, S., Ferguson, I. R., Zhu, S., Karunasinghe, N., Jesuthasan, A. C., et al. (2013). *Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients*. Hum. Genomics; 7:24.
- Marques, T. M., Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Ryan, C. A., Stanton, C. (2010). *Programming infant gut microbiota: Influence of dietary and environmental factors*. Curr. Opin. Biotechnol; 21:149–56.

Marques T. M. et al., (2014). *Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut-brain axis*. Innovative Food Science and Emerging Technologies 22, pp. 239-247

Martínez, I., Lattimer, J. M., Hubach, K. L., Case, J. A., Yang, J., Weber, C. G., et al. (2013). *Gut microbiome composition is linked to whole grain induced immunological improvements*. ISME J ;7(2):269e80.

Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. Biosci Biotechnol Biochem 72: 572-576

Maslowski, K. M., Mackay, C. R. (2011). *Diet, gut microbiota and immune responses*. Nat. Immunol. ;12(1):5e9.

Mayer, E. A., Padua, D., Tillisch, K. (2014). *Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms?* Bioessays; 36:933-999.

Mayer, E. A., Tillisch, K., Gupta, A. (2015). *Gut / brain axis and the microbiota*. The journal of Clinical Investigation, 125(3), pp. 926-938

Mentis, A. F. A., Gypas, F., Mentis, A. (2013). *Human enteric microbiome: Its role in health and disease*. Archives of Hellenic Medicine. 30. 272-288.

Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J-F., Desor, D., Javelot, H., Rougeot, C. (2011). *Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers*. Gut Microbes;2(4):256e61.

Mitchison, D. Hay, P. Slewa-Younan, S. Mond, J. (2012). Time trends in population prevalence of eating disorder behaviors and their relationship to quality of life. PLoS ONE, 7, e48450.

Miyoshi, J., Chang, E. B. (2017). *The gut microbiota and inflammatory bowel diseases*. Translational Research; vol 179:38-48

Morita, C., Tsuji, H., Hata, T., Gondo, M., Takakura, S., Kawai, K., Yoshihara, K., Ogata, K., Nomoto, K., Miyazaki, K., et al. (2015). Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. PLoS ONE; 10, e0145274

Moore, W. E., Moore, L. H. (1995). *Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer*. Appl Environ Microbiol; 61:3202–3207

MULAK A, BONAZ B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. World J Gastroenterol 2015, 21:10609–10620

Murphy, E. F., Cotter, P. D., Healy, S., Marques, T. M., O'Sullivan, O., Fouthy, F., Clarke, S. F., O'Toole, P. W., Quingley, E. M., Stanton, C., et al *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.

Neufeld, K. A., Kang, N., Bienenstock, J., Foster, J. A. (2011). *Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior*. Commun Integr Biol; **4**:492-494.

Nyangale, E. P., Mottram, D. S., Gibson, G. R. (2012). *Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis*. J. Proteome. Res. ;11(12):5573e85.

Ochoa-Reparaz, J., Mielcarz, D. W., Ditrio, L. E., Burroughs, A. R., Begum-Haque, S., Dasgupta, S., Kasper, D. L., Kasper, L. H., (2010). *Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal Bacteroides fragilis depends on polysaccharide A expression*. J. Immunol. (Baltimore, MD:1950) 185, 4101–4108.

Oriach, C. S., Robertson, R. C., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). *Food for thought: The role of nutrition in the microbiota –gut –brain axis*. Clinical Nutrition Experimental, 6, 25–38

O'Neil, A., Jacka, F.N., Quirk, S.E., Cocker, .F, Taylor, C., Oldenburg, B. et al. (2015). A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. BMC Psychiatry 2015; 15: 15.

Paramsothy, S, Kamm, M. A., Kaakoush, N. O. Walsh, A. J., van den Bogaerde, J., Samuel, D., Borody, T. J. (2017). *Multidonor intensive faecal microbiota transplantation*

for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 389 (10075); 1218–1228,

Pärtyy, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood - a randomized trial. *Pediatr Res.*77, 823-828

Paula, H., Grover, M., Halder, S. L., Locke, G. R., 3rd, Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., & Talley, N. J. (2015). *Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders.* *Neurogastroenterology and Motility*, 27(11), 1580–1586.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt P. A., Stobberingh, E. E. (2006). *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy.* *Pediatrics*; 118(2):511-21.

Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F, Mackenbach, J. P., Al Mamun, A., Bonneux, L. ; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. (2003). *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis.* *Ann Intern Med*; 138: 24–32.

Peters, H.P., De Vries, W.R., Vanberge-Henegouwen, G.P., Akkermans, L.M. (2001). Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 48: 435-439

Pinn. D. M., Aroniadis, O. C., Brandt, L. J. (2015). *Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)?* *Neurogastroenterol. Motil*; 27:19-29

Pistollato, F., Sumalla Cano, S., Elio, I., Masias Vergara, M., Giampieri, F., Battino, M. (2016). *Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease.* *Nutr. Rev.*; 74:624–634

Pusceddu, M. M, El Aidy, S., Crispie, F. et al. (2015). *N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) reverse the impact of early-life stress on the gut microbiota.* *PLoS One*, 10, p. e0139721

- Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D., & Bian, Z. X. (2014). *Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome*. *World Journal of Gastroenterology*, 20(39), 14126–14131.
- Rao, A. V., Bested, A. C., Beaulne, T. M., Katzman, M. A., Iorio, C., Berardi, J. M., et al. (2009). *A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome*. *Gut Pathog.*; 1(1):1e6.
- Riccio, P., Rossano, R., Liuzzi, G.M. (2011). *May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach*. *Autoimmune Dis.* ; 24:2010:249842.
- Riegler M, Castagliuolo I, Wang C et al. (2000). *Neurotensin stimulates Cl (-) secretion in human colonic mucosa In vitro: role of adenosine*. *Gastroenterology*; 119: 348–57.
- Rock, C.L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K.S, Schwartz, L.A., Gansler, T. (2012). *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. *CA Cancer J. Clin.* 62 (4) 243–274,
- Rubio, C. A., Huang, C. B. (1992). *Quantification of the sulphomucin-producing cell population of the colonic mucosa during protracted stress in rats*. *In Vivo*; 6:81-84.
- Salonen, A., de Vos, W. M. (2014). *Impact of Diet on Human Intestinal Microbiota and Health*. *Annual Review of Food Science and Technology*; 5:1, 239-262
- Satokari, R., Grönroos, T., Laitinen, K., Salminen, S., Isolauri, E. (2009). *Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta*. *Lett. Appl. Microbiol.* 48, 8–12.
- Sartor, R. B. (2008). *Microbial influences in inflammatory bowel diseases*. *Gastroenterology*, 134:577–594
- Schemann, M., Neunlist, M. (2004). *The human enteric nervous system*. *Neurogastroenterol Motil*, 16 (Suppl. 1), 55–59
- Scholz-Ahrens, K. E., Ade, P., Marten, B., et al. (2007). *Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure*. *J. Nutr.* 137, 838S–846S

Sears, C. L. & Garrett, W. S. *Microbes, microbiota and colon cancer*. Cell Host Microbe **15**, 317–328 (2014).

Shahi S., Freedman S., Mangalam A. (2017). *Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play*. Gut Microbes; 8(6):607–615

Shanahan, F., Quigley, E. M. (2014). *Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies*. Gastroenterology; 146:1554-1563

Shen, J., Obin, M. S. & Zhao, L. (2013). *The gut microbiota, obesity and insulin resistance*. Mol. Aspects Med. **34**, 39–58

Shukla, S.K., Cook, D., Meyer, J., Vernon, S.D., Le, T., Clevidence, D. (2015). Changes in gut and plasma microbiome following exercise challenge in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). PLoS One 2015, 10:e0145453

Spiegel, B. M. (2011). *Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: An epidemiologic and evolutionary perspective*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 9(6), 461–469

Subramanian, S., Blanton, L. V., Frese, S. A., Charbonneau, M., Mills, D. A., Gordon, J. L. (2015). *Cultivating Healthy Growth and Nutrition through the Gut*. Microbiota Vol. 161, Issue 1, pp 36-48

Sullivan, A., Nord, C. E., Evengard, B. (2009). *Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome*. Nutr. J.; 8:4

Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J. R., Dutilth, B. E. (2012). *A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects*. Nat Rev Microbiol 2012, 10:575–582

Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2015). *A natural solution for obesity: bioactives for the prevention and treatment of weight gain. A review*. Nut. r Neurosci. ;18(2):49e65.

Tremaroli, V., Bäckhed, F. (2012). *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism*. *Nature*; 489:242–9.

Turnbaugh, P. J. *et al.* (2009). *A core gut microbiome in obese and lean twins*. *Nature* **457**, 480–484

Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J *et al.* (2016). *Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson’s disease and age-matched controls*. *Parkinsonism Relat Disord*; 32:66–72

Uribe, A., Alam, M., Johansson, O., Midtvedt, T., Theodorsson, E. (1994). *Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat*. *Gastroenterology* 1994;**107**: 1259-1269.

van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., *et al.* (2013). *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile*. *N Engl J Med.*; 368:407–415.

Varghese, A. K., Verdú, E. F., Bercik, P., *et al.* (2006). *Antidepressants attenuate increased susceptibility to colitis in a murine model of depression*. *Gastroenterology*; **130**:1743-1753.

Villani, A. C., Lemire, M., Thabane, M., Belisle, A., Geneau, G., Garg, A. X. Marshall, J. K. (2010). *Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis*. *Gastroenterology*, 138(4), 1502–1513.

Verdú, E. F, Bercik, P., Verma-Gandhu, M., *et al.* (2006). *Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice*. *Gut*; **55**:182-190.

Vrieze. A., Van Nood, E., Holleman, F., *et al.* (2012). *Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome*. *Gastroenterology*; 143:913-916. e7.

Walsh, C. J., Guinane, C. M., O’Toole, P. W., Cotter, P. D. (2014). *Beneficial modulation of the gut microbiota*. *FEBS Letters* 588, pp. 4120-4130.

- Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., Conlon, M. A. (2012). *Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder*. *Dig Dis Sci*; 57:2096–2102
- Wang, Y., Kasper, L. H. (2014). *The role of microbiome in central nervous system disorders*. *Brain Behav Immun*. 38; pp. 1-12,
- Wisse, B.E., Ogimoto, K., Tang, J., Harris, M.K., Jr., Raines, E.W., Schwartz, M.W. (2007). Evidence that lipopolysaccharide-induced anorexia depends upon central, rather than peripheral, inflammatory signals. *Endocrinology*, 148, 5230–5237.
- World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations (2004). *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. Geneva: World Health Organization. ISBN 9241546123.
- World Health Organization. (2015). *Fact Sheets*. Fact Sheet No 311.
- Wu, X., Ma, C., Han, L. et al. (2010). *Molecular Characterisation of the Faecal Microbiota in Patients with Type II Diabetes*. *Curr Microbiol*; 61: 69
- Youngster, I., Sauk, J., Pindar, C., Wilson, R. G., Kaplan, J. L., Smith, M. B., et al., (2014). *Fecal microbiota transplant for relapsing Clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study*. *Clin. Infect. Dis*. 58, 1515–1522.
- Zhang, C. et al. (2012). *Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations*. *ISME J*. 6, 1848–1857 (2012).
- Zhang, L., Huang, Y., Zhou, Y., Buckley, T., Wang, H. (2013). *Antibiotic administration routes significantly influence the levels of antibiotic resistance in gut microbiota*. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 57:3659–3666.
- Zhang, N., Ju, Z., Zuo, T. (2018). *Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health*. *Nutrition*, 5;51-52:80-85.
- Zhao L. (2013). *The gut microbiota and obesity: from correlation to causality*. *Nat Rev. Microbiol.* ; 11:639–47.

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., et al. (2016). *Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism*. *Mol Psychiatry* 2016, 21:786–796