



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην εκδήλωση
Παχυσαρκίας – Σακχαρώδη Διαβήτη**

Καλιτσάκη Μαρία

Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Παπαθανασίου Ιωάννα, Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγήτρια**

**Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας –Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας), Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

**Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας), Μέλος Τριμελούς Επιτροπής**

Λάρισα, 2024



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

**The Role of the Gut Microbiome in the Development of Obesity
and Diabetes**

Πρόλογος

Η επιλογή του θέματος της παρούσας διπλωματικής εργασίας δεν ήταν τυχαία. Η συνεχής αύξηση των περιστατικών παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη παγκοσμίως, σε συνδυασμό με την εντυπωσιακή πρόοδο της έρευνας γύρω από το εντερικό μικροβίωμα και τις πολυδιάστατες επιδράσεις του στην ανθρώπινη υγεία, αποτέλεσαν για μένα ισχυρό κίνητρο ενασχόλησης με αυτό το αντικείμενο. Θεώρησα σημαντικό να εμβαθύνω στη μελέτη αυτής της ιδιαίτερα δυναμικής και πολλά υποσχόμενης περιοχής, με σκοπό να αναδείξω τη σύνδεση ανάμεσα στη μικροχλωρίδα του εντέρου και τις δύο πιο διαδεδομένες μεταβολικές διαταραχές της εποχής μας. Η εκπόνηση αυτής της εργασίας αποτέλεσε για εμένα μια ευκαιρία για επιστημονική αναζήτηση, κριτική σκέψη και σύνθεση νέας γνώσης. Μέσα από την εμβάθυνση στη σχετική βιβλιογραφία, επιδίωξα να προσεγγίσω το θέμα με πληρότητα, τεκμηρίωση και σεβασμό στην επιστημονική αλήθεια.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα Παπαθανασίου Ιωάννα, για την καθοδήγηση, τη διαρκή υποστήριξη και τις εύστοχες παρατηρήσεις καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας. Επίσης, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια και τους φίλους μου για την ηθική στήριξη και την υπομονή τους. Ελπίζω η παρούσα εργασία να αποτελέσει ένα μικρό αλλά ουσιαστικό βήμα προς την καλύτερη κατανόηση του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στη μεταβολική υγεία, και να λειτουργήσει ως έναυσμα για περαιτέρω μελέτη και προβληματισμό.

Περιεχόμενα

Πρόλογος	3
Πίνακας Εικόνων	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8
Κεφάλαιο 1ο – Εντερικό Μικροβίωμα	9
Κεφάλαιο 2ο – Εντερικό Μικροβίωμα και Παχυσαρκία	20
2.4 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις μέσω του Εντερικού Μικροβιώματος	29
2.4.1 Προβιοτικά	29
2.4.3 Μεταμόσχευση Μικροβιώματος (fecal microbiota transplantation - FMT)	30
Κεφάλαιο 3ο - Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)	31
3.1 Γενικά και Επιδημιολογικά Στοιχεία	31
3.2 Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη	32
3.3 Συσχέτιση Σακχαρώδη Διαβήτη και Εντερικού Μικροβιώματος	33
3.3.1 Πειραματικά Μοντέλα σε Ζώα	34
3.3.2 Μελέτες σε Ανθρώπους	34
3.4.2 Μεταβολίτες της Τρυπτοφάνης	35
3.4.3 N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO)	35
3.4.4 Χολικά οξέα	36
3.5 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις	36
3.5.1 Χολικά Οξέα	36
3.5.2 Προβιοτικά – Πρεβιοτικά – Συμβιωτικά	37
3.5.3 Μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (FMT)	37
3.5.4 Διατροφικές Παρεμβάσεις	38
Κεφάλαιο 4ο - Η Επίδραση της Διατροφής στο Εντερικό Μικροβίωμα και στις Μεταβολικές Νόσους	38
4.1 Εισαγωγή	38
4.2 Υδατάνθρακες και Εντερικό Μικροβίωμα	39
4.3 Λίπη και Εντερικό Μικροβίωμα	39
4.4 Πρωτεΐνες και Εντερικό Μικροβίωμα	40
4.5 Διατροφικά Πρότυπα και Εντερικό Μικροβίωμα	41
4.5.1 Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ)	41
4.5.2 Δυτικού Τύπου Διατροφή (Western Diet – WD)	42

4.5.3 Φυτοφαγική (Vegan) Διατροφή	43
4.5.4 Κετογονική Διατροφή και Μεταβολική Υγεία	44
Συμπεράσματα	44
Βιβλιογραφία.....	45

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1 Σύνθεση του ανθρώπινου μικροβιώματος σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Τα κυρίαρχα βακτηριακά γένη στη στοματική κοιλότητα, την αναπνευστική οδό, το δέρμα, το έντερο και τον κόλπο. (ΠΗΓΗ) VANCOUVER	10
Εικόνα 2 Εντερικό Μικροβίωμα και Οργανική Ομοιόσταση: Οι επιδράσεις της δυσβίωσης στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό. (ΠΗΓΗ) VANCOUVER.....	16
Εικόνα 3 . Μόρια και μεταβολίτες που παράγονται από το μικροβίωμα του εντέρου σύμφωνα με τα θρεπτικά συστατικά ή την πηγή του μεταβολισμού και τις παραγόμενες ενώσεις τους. (ΠΗΓΗ) VANCOUVER.....	25

Περίληψη

Η παρούσα εργασία εξετάζει τη στενή και πολυπαραγοντική σύνδεση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των δύο συχνότερων μεταβολικών νοσημάτων της εποχής μας: της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Το εντερικό μικροβίωμα, ένα δυναμικό σύνολο τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο σε βασικές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η πέψη, η ανοσορρύθμιση και η μεταβολική ομοιόσταση. Η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας, γνωστή ως δυσβίωση, έχει συσχετιστεί με χρόνια φλεγμονή, διαταραχή του ενεργειακού μεταβολισμού και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας και ΣΔ2.

Η εργασία αναλύει τις κυριότερες βακτηριακές ομάδες που εμπλέκονται στις εν λόγω παθολογίες, καθώς και μικροβιακούς μεταβολίτες όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), τα χολικά οξέα, το N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO) και οι ενώσεις της τρυπτοφάνης. Εξετάζονται επίσης οι σημαντικότερες σηματοδοτικές οδοί και υποδοχείς (FXR, TGR5, GPR41/43, AhR), μέσω των οποίων οι μικροβιακοί μεταβολίτες επηρεάζουν τον μεταβολισμό, τη φλεγμονή και την έκκριση εντερικών ορμονών.

Παράλληλα, παρουσιάζονται ευρήματα από πειραματικές και κλινικές μελέτες που αναδεικνύουν τη συσχετιστική ή και αιτιώδη εμπλοκή της μικροβιακής δυσβίωσης στην παθογένεση των δύο νοσημάτων. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται σε σύγχρονες θεραπευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιοτικών, η μεταμόσχευση κοπράνων (FMT), καθώς και διατροφικά πρότυπα όπως η μεσογειακή, φυτοφαγική και κετογονική δίαιτα. Συνολικά, αναδεικνύεται ο κεντρικός ρόλος του εντερικού μικροβιώματος ως εν δυνάμει θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη και εξατομικευμένη διαχείριση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2.

Λέξεις-κλειδιά: Εντερικό μικροβίωμα, Παχυσαρκία, Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, Δυσβίωση, SCFAs

Abstract

This thesis explores the complex and multifactorial relationship between the gut microbiome and two of the most prevalent metabolic disorders of our time: obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The gut microbiome, a dynamic ecosystem of trillions of microorganisms, plays a central role in essential physiological functions such as digestion, immune regulation and metabolic homeostasis. Disruption of the microbial balance - known as dysbiosis - has been linked to chronic low-grade inflammation, altered energy metabolism and an increased risk of developing obesity and T2DM.

The study will analyse key bacterial taxa involved in these conditions, as well as microbial metabolites such as short chain fatty acids (SCFAs), bile acids, trimethylamine N-oxide (TMAO) and tryptophan derivatives. In addition, key signalling pathways and receptors (FXR, TGR5, GPR41/43, AhR) through which these metabolites affect metabolism, inflammation and gut hormone secretion are discussed.

Findings from both experimental and clinical studies will be presented, highlighting the associative or even causal involvement of gut dysbiosis in the pathophysiology of obesity and T2DM. Particular emphasis will be placed on modern therapeutic and dietary interventions aimed at modulating the gut microbiota, including the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, fecal microbiota transplantation (FMT) and dietary patterns such as the Mediterranean, vegan and ketogenic diets. Overall, the gut microbiome is emerging as a promising therapeutic target for the prevention and personalised treatment of disease.

Keywords: Gut microbiome, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, Dysbiosis, SCFAs

Εισαγωγή

Το ανθρώπινο σώμα φιλοξενεί ένα σύνθετο και πολυπληθές μικροβιακό οικοσύστημα, γνωστό ως μικροβίωμα. Ειδικότερα, το εντερικό μικροβίωμα, το οποίο αποτελεί το μεγαλύτερο και λειτουργικά σημαντικότερο τμήμα του, περιλαμβάνει τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που εντοπίζονται κυρίως στο παχύ έντερο. Οι μικροοργανισμοί αυτοί συμμετέχουν ενεργά σε πλήθος φυσιολογικών διεργασιών, όπως η πέψη, η απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, η παραγωγή βιταμινών και βιοδραστικών ενώσεων, η ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και η διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης [1].

Η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος διαμορφώνεται από πολλαπλούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες, όπως η γενετική προδιάθεση, ο τρόπος γέννησης και σίτισης, η ηλικία, η χρήση φαρμάκων (ιδίως αντιβιοτικών), η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα [2]. Η διαταραχή της ισορροπίας του μικροβιώματος, γνωστή ως δυσβίωση, μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την υγεία του ξενιστή, συμβάλλοντας στην εμφάνιση ποικίλων χρόνιων παθήσεων [3]. Το μικροβίωμα μπορεί να παράγει τόσο ευεργετικές ενώσεις (όπως τα SCFAs, βιταμίνες, αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες) όσο και δυνητικά επιβλαβείς ουσίες (όπως οι λιποπολυσακχαρίτες, οι νευροτοξίνες και οι καρκινογόνοι μεταβολίτες), οι οποίες δύνανται να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να επηρεάσουν απομακρυσμένα όργανα και συστήματα [4].

Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί με έντονο ενδιαφέρον στη μελέτη της σχέσης του εντερικού μικροβιώματος με μεταβολικά νοσήματα, και πιο συγκεκριμένα με την παχυσαρκία και τον ΣΔ2, δύο παθήσεις με διαρκώς αυξανόμενη παγκόσμια επίπτωση. Η παχυσαρκία έχει πλέον αναγνωριστεί ως σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία [3]. Συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2, καρδιαγγειακών παθήσεων και άλλων χρόνιων νοσημάτων. Ταυτόχρονα, σχετίζεται με τη μεταβολή της εντερικής μικροχλωρίδας, η οποία μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση ενέργειας, να τροποποιήσει την όρεξη και να προάγει τη λιπογένεση, συμβάλλοντας στην επιδείνωση της μεταβολικής κατάστασης [5]. Αντίστοιχα, στον ΣΔ2, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση και δυσλειτουργία των β-κυττάρων, έχει διαπιστωθεί συμμετοχή του μικροβιώματος μέσω φλεγμονωδών μονοπατιών, διαταραχής του εντερικού φραγμού και παρεμβολής στην εντερική ορμονική ρύθμιση [6].

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση και εξέλιξη της παχυσαρκίας και του ΣΔ2. Αρχικά, παρουσιάζεται η δομή και η φυσιολογική λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και οι παράγοντες που το επηρεάζουν. Στη συνέχεια, αναλύονται οι μηχανισμοί μέσω των οποίων σχετίζεται με την παθογένεση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2, περιλαμβάνοντας συγκεκριμένους μεταβολίτες, υποδοχείς και πειραματικά ευρήματα. Τέλος,

εξετάζονται θεραπευτικές και διατροφικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη ρύθμισή του, όπως η χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών, η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (FMT) και η εφαρμογή ειδικών διατροφικών προτύπων.

Κεφάλαιο 1ο – Εντερικό Μικροβίωμα

1.1 Ορισμός και Σημασία του Εντερικού Μικροβιώματος

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί ένα εξαιρετικά πολύπλοκο οικοσύστημα μικροοργανισμών, συμπεριλαμβανομένων βακτηρίων, μυκήτων, ιών και φάγων, που αποικίζουν τον γαστρεντερικό σωλήνα [7]. Αυτοί οι μικροοργανισμοί βρίσκονται σε συμβιωτική σχέση με τον ανθρώπινο οργανισμό και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας. Συμμετέχουν στην πέψη, τη σύνθεση βιταμινών, την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και τη ρύθμιση του μεταβολισμού [8][9]. Η ποικιλομορφία και η ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού [10].

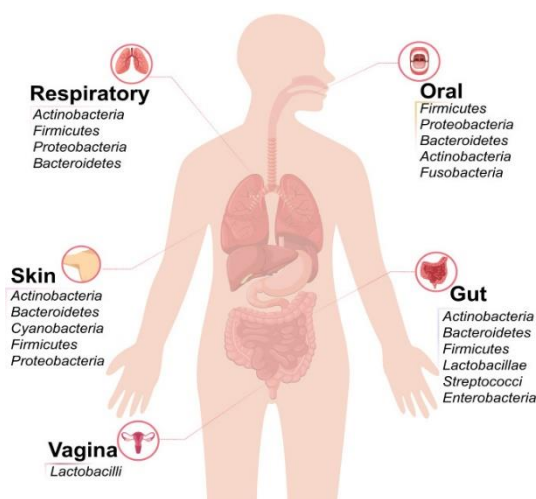
Από την άλλη, η διαταραχή αυτής της ισορροπίας, γνωστή ως δυσβίωση, μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις καθώς επηρεάζει τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, τη φλεγμονώδη απόκριση και την ανοσολογική ρύθμιση. Έτσι, συνδέεται άμεσα με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και με χρόνιες παθήσεις, όπως ο ΣΔ2 [11]. Ο αυξανόμενος αριθμός μελετών που διερευνούν την αλληλεπίδραση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της παχυσαρκίας υποδηλώνει ότι οι μικροοργανισμοί του εντέρου διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης, της πρόσληψης τροφής και της λιπογένεσης. Επιπλέον, η κατανόηση του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί ένα ραγδαία αναπτυσσόμενο επιστημονικό πεδίο με σημαντικές προεκτάσεις στην πρόληψη και θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων [12].

1.2 Κύριες Ομάδες Βακτηρίων του Εντερικού Μικροβιώματος

Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι εξαιρετικά ποικιλόμορφη και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η διατροφή, η ηλικία, το περιβάλλον και η γενετική προδιάθεση [13]. Οι *Firmicutes* αποτελούν έναν από τους κυρίαρχους μικροβιακούς πληθυσμούς του εντέρου και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάσπαση των σύνθετων υδατανθράκων και στη μετατροπή τους σε SCFAs, όπως το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ [14]. Αυτά τα SCFAs είναι απαραίτητα για την εντερική ομοιόσταση, καθώς παρέχουν ενέργεια στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, ενισχύουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες [15][16]. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι η αναλογία *Firmicutes/Bacteroidetes* είναι αυξημένη σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που

υποδηλώνει ότι τα *Firmicutes* μπορεί να αυξάνουν την απορρόφηση θερμίδων και να προάγουν την ενεργειακή αποθήκευση σε μορφή λίπους [17][18]. Τα *Bacteroidetes* περιλαμβάνουν το γένος *Bacteroides*, το οποίο παίζει βασικό ρόλο στη διάσπαση των πολυσακχαριτών, όπως οι φυτικές ίνες, και στην παραγωγή SCFAs που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της εντερικής ισορροπίας [19]. Τα *Bacteroidetes* εμπλέκονται επίσης στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, επηρεάζοντας τη φλεγμονή και την ινσουλινοαντίσταση [20]. Η μειωμένη αναλογία *Bacteroidetes* έχει συσχετιστεί με μεταβολικές δυσλειτουργίες, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2 [17]. Τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus* ανήκουν στην ομάδα των γαλακτικών βακτηρίων και χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να παράγουν γαλακτικό οξύ, συμβάλλοντας στη ρύθμιση του pH του εντέρου και στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού παθογόνων βακτηρίων [21]. Παράλληλα, έχουν ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες και επηρεάζουν την παραγωγή SCFAs, τα οποία σχετίζονται με τη ρύθμιση της εντερικής φλεγμονής και της μεταβολικής ομοιόστασης [22]. Τα *Actinobacteria* συμμετέχουν στην αποδόμηση σύνθετων υδατανθράκων και στην παραγωγή μεταβολιτών που υποστηρίζουν την εντερική υγεία. Το γένος *Bifidobacterium*, που ανήκει σε αυτή την ομάδα, έχει συσχετιστεί με τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης και τη βελτίωση της εντερικής ομοιόστασης [23][24]. Τα *Proteobacteria* περιλαμβάνουν παθογόνα βακτήρια, όπως *Escherichia coli*, *Salmonella* και *Helicobacter pylori*, τα οποία σε υπερβολική συγκέντρωση μπορεί να προκαλέσουν εντερική φλεγμονή και μεταβολικές διαταραχές [25]. Ακόμη, αυξημένα επίπεδα *Proteobacteria* έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και παχυσαρκία [26]. Τα *Fusobacteria* και *Verrucomicrobia* αν και λιγότερο διαδεδομένες, έχουν συνδεθεί με τη ρύθμιση του μεταβολισμού και την υγεία του εντερικού φραγμού. Ειδικότερα, το *Akkermansia muciniphila* της *Verrucomicrobia* έχει συσχετιστεί με βελτιωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και αυξημένη παραγωγή SCFAs [27].

Microbiota composition in different regions



Εικόνα 1 Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota in health and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):135. Σύνθεση του ανθρώπινου μικροβιώματος σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Τα κυρίαρχα βακτηριακά γένη στη στοματική κοιλότητα, την αναπνευστική οδό, το δέρμα, το έντερο και τον κόλπο.

1.3 Βασικές Λειτουργίες του Εντερικού Μικροβιώματος

Το εντερικό μικροβίωμα εκτελεί πλήθος κρίσιμων λειτουργιών που αφορούν τη συνολική υγεία του οργανισμού. Μέσω της αλληλεπίδρασής του με το πεπτικό, το μεταβολικό, το ανοσοποιητικό και το νευρικό σύστημα, διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση πολλών φυσιολογικών διεργασιών. Η ακεραιότητα και η ποικιλομορφία του μικροβιώματος επηρεάζουν τη μεταβολική ισορροπία, τη διαχείριση των θρεπτικών συστατικών, τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και την ανοσολογική απόκριση, συμβάλλοντας έτσι στην πρόληψη της παχυσαρκίας και των μεταβολικών διαταραχών [28].

1.3.1 Πεπτικές Λειτουργίες

Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην αποικοδόμηση των σύνθετων υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών, επιτρέποντας την απορρόφησή τους από τον ανθρώπινο οργανισμό. Πολλά από τα βακτήρια του εντέρου παράγουν εξειδικευμένα ένζυμα που το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να συνθέσει από μόνο του [19]. Τα ένζυμα αυτά διευκολύνουν τη διάσπαση δύσπεπτων διατροφικών συστατικών, όπως οι φυτικές ίνες, οι οποίες διαφορετικά θα παρέμεναν μη αφομοιώσιμες. Μέσω αυτής της διεργασίας, οι φυτικές ίνες μετατρέπονται σε SCFAs, όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Τα SCFAs παρέχουν ενέργεια στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, ενισχύουν τον εντερικό φραγμό, ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση και συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής [29]. Παράλληλα, το μικροβίωμα συμμετέχει στη σύνθεση απαραίτητων βιταμινών, όπως οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β και η βιταμίνη Κ, οι οποίες είναι ζωτικής σημασίας για τις κυτταρικές λειτουργίες και την πήξη του αίματος [30].

1.3.2 Μεταβολικές Λειτουργίες

Το εντερικό μικροβίωμα ασκεί καθοριστική επίδραση στον μεταβολισμό του ανθρώπινου οργανισμού, επηρεάζοντας τόσο τη διαθεσιμότητα όσο και την αποθήκευση της ενέργειας [28]. Μέσω της αποικοδόμησης δύσπεπτων συστατικών της τροφής (φυτικές ίνες), τα εντερικά βακτήρια συμβάλλουν στην απορρόφηση επιπλέον θερμίδων που διαφορετικά δεν θα αξιοποιούνταν από τον οργανισμό [19]. Η διαδικασία αυτή διευκολύνεται από εξειδικευμένα ένζυμα, τα οποία δεν παράγονται από τα ανθρώπινα κύτταρα αλλά αποκλειστικά από το μικροβίωμα. Τα προϊόντα αυτής της βακτηριακής ζύμωσης όπως το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού καθώς αποτελούν πηγή ενέργειας για τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, και επιδρούν συστηματικά στη ρύθμιση της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών νοσημάτων [15][29]. Επιπλέον, το μικροβίωμα επηρεάζει τη λιπογένεση και τη μεταβολική αποθήκευση ενέργειας μέσω ενζυματικών και ορμονικών μηχανισμών, όπως η ρύθμιση της

έκκρισης πεπτιδικών ορμονών από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα. Οι ορμόνες GLP-1 (glucagon-like peptide-1) και PYY (peptide YY), των οποίων η παραγωγή επάγεται από τα βακτηριακά μεταβολικά προϊόντα, δρουν ως ρυθμιστές της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης, προάγοντας τον κορεσμό και μειώνοντας τη συνολική πρόσληψη τροφής [15]. Διαταραχές στη σύνθεση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος μέσω μείωσης ωφέλιμων βακτηριακών ειδών και παραγωγής SCFAs, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση μεταβολικών δυσλειτουργιών, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2, καθιστώντας το μικροβίωμα σημαντικό παράγοντα στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και της μεταβολικής υγείας του ξενιστή [29][31].

1.3.3 Ρύθμιση του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει ουσιαστικά στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ενίσχυση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού. Τα SCFAs, και κυρίως το βουτυρικό οξύ, που παράγονται από τη βακτηριακή ζύμωση των διαιτητικών ινών, ενισχύουν τις στενές συνδέσεις (tight junctions) των εντερικών κυττάρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαπερατότητας του εντέρου και την αποτροπή της μεταφοράς παθογόνων μικροοργανισμών και ενδοτοξινών, όπως οι LPS, στην κυκλοφορία του αίματος [15][16]. Η διατήρηση της εντερικής ακεραιότητας είναι καθοριστική για την αποφυγή μεταβολικής φλεγμονής και την προστασία του οργανισμού από συστηματικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Παράλληλα, τα ευεργετικά βακτήρια ανταγωνίζονται τα παθογόνα μέσω της παραγωγής βακτηριοσινών και της κατάληψης διαθέσιμων θρεπτικών συστατικών και θέσεων πρόσφυσης στο εντερικό επιθήλιο, αποτρέποντας έτσι την αποικιοποίησή τους [23].

Σε ανοσολογικό επίπεδο, το μικροβίωμα ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών αποκρίσεων. Προάγει την ενεργοποίηση των T-ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs), τα οποία καταστέλλουν τις υπερβολικές φλεγμονώδεις διεργασίες και συμβάλλουν στη διατήρηση της ανοσολογικής ανοχής [24]. Επιπλέον, η παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), ενισχύει την εξισορρόπηση της ανοσολογικής απόκρισης, μειώνοντας τον κίνδυνο χρόνιας φλεγμονής, κατάσταση που συνδέεται άμεσα με την παθογένεια μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2 [31].

1.3.4 Ρύθμιση του Νευρικού Συστήματος και της Συμπεριφοράς

Το εντερικό μικροβίωμα ασκεί σημαντική επίδραση στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω του αποκαλούμενου άξονα εντέρου–εγκεφάλου, ενός δικτύου αμφίδρομης επικοινωνίας μεταξύ του εντέρου, του εγκεφάλου και του εντερικού μικροβιώματος [2]. Η επίδραση αυτή διαμεσολαβείται, μεταξύ άλλων, από την παραγωγή νευροδραστικών μορίων, όπως νευροδιαβιβαστές και μεταβολίτες βακτηριακής προέλευσης.

Το μικροβίωμα συμβάλλει στην παραγωγή σημαντικών νευροδιαβιβαστών καθώς περίπου 90% της σεροτονίνης, μιας ουσίας που επηρεάζει τη διάθεση, την όρεξη, τον ύπνο και τη συμπεριφορά, παράγεται στο έντερο γι' αυτό και επηρεάζεται άμεσα από την εντερική μικροχλωρίδα [28]. Επιπλέον, το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), που εμπλέκεται στην αναστολή της νευρικής δραστηριότητας και στη ρύθμιση του άγχους, και η ντοπαμίνη, σχετιζόμενη με την ανταμοιβή και την κινητοποίηση, παράγονται ή τροποποιούνται από εντερικά βακτήρια [22]. Ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι διαταραχές στη σύσταση του μικροβιώματος σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για ψυχιατρικές διαταραχές, όπως άγχος, κατάθλιψη και χρόνια στρες, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη νευροφλεγμονή, την αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και τις διαταραχές της νευροδιαβίβασης [11].

Επιπρόσθετα, το μικροβίωμα επηρεάζει τον έλεγχο της όρεξης και την ενεργειακή ομοιόσταση, μέσω της παραγωγής SCFAs, τα οποία προάγουν την έκκριση πεπτιδικών ορμονών κορεσμού, όπως το GLP-1 και το PYY. Επίσης, επιδρά στη σηματοδότηση της λεπτίνης και της γκρελίνης, δύο βασικών ορμονών που ρυθμίζουν την πείνα και τον κορεσμό [19]. Η δυσβίωση μπορεί να απορρυθμίσει τις ορμονικές αυτές οδούς, οδηγώντας σε υπερφαγική συμπεριφορά, διαταραχές πρόσληψης τροφής και αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών νοσημάτων. Όλα τα παραπάνω, ενισχύουν την άποψη ότι η διατήρηση της μικροβιακής ομοιόστασης αποτελεί κρίσιμο παράγοντα όχι μόνο για τη νευροψυχική υγεία, αλλά και για την πρόληψη και διαχείριση της παχυσαρκίας και των συναφών μεταβολικών διαταραχών [3].

1.4 Παράγοντες που Διαμορφώνουν το Μικροβίωμα

1.4.1 Γενετική Προδιάθεση

Η γενετική προδιάθεση του ξενιστή αποτελεί έναν από τους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την αρχική αποικία του εντερικού μικροβιώματος ωστόσο, οι περιβαλλοντικές επιδράσεις υπερισχύουν και φαίνεται ότι διαδραματίζουν τον κυριότερο ρόλο στην διαμόρφωση και εξέλιξη της μικροβιακής χλωρίδας.

Μελέτες σε Δίδυμα

Πολλές έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε δίδυμα δείχνουν ότι ο βαθμός ομοιότητας στο μικροβίωμα μεταξύ μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων είναι συγκρίσιμος. Αυτό υποδηλώνει ότι παρά το γεγονός ότι οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι μοιράζονται το ίδιο γονιδιακό υλικό, η επίδραση της πρώιμης περιβαλλοντικής έκθεσης έχει καθοριστική σημασία για το τελικό μικροβιακό προφίλ τους [32]. Επιπλέον, συγκρίσεις μεταξύ μελών οικογενειών δείχνουν ότι τα άτομα που ζουν στο ίδιο περιβάλλον έχουν παρόμοιο μικροβίωμα σε σχέση με άτομα που δεν μοιράζονται το ίδιο περιβάλλον, γεγονός που

επιβεβαιώνει ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να υπερσχύουν έναντι της καθαρά γενετικής συνεισφοράς [33].

Ο «Κεντρικός Μικροβιακός Πυρήνας»

Παρά τις ατομικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος, μελέτες έχουν αποκαλύψει την ύπαρξη ενός «κεντρικού μικροβιακού πυρήνα», δηλαδή ενός συνόλου μικροβιακών γονιδίων που είναι κοινά σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Αυτό το φαινόμενο υποδηλώνει ότι, ανεξάρτητα από τις διαφορές στα είδη των βακτηρίων, οι βασικές λειτουργικές ιδιότητες του μικροβιώματος παραμένουν σχετικά σταθερές. Με άλλα λόγια, ενώ το μικροβίωμα κάθε ατόμου είναι μοναδικό, οι κοινές λειτουργίες που επιτελεί (όπως η πέψη, η σύνθεση ορισμένων βιταμινών και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος) είναι διατηρημένες σε έναν κοινό πυρήνα που αντανακλά τις εξελικτικές ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού [34].

Μοναδικότητα του Μικροβιώματος

Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε το γεγονός ότι το μικροβίωμα κάθε ατόμου είναι τόσο μοναδικό που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίησή του αποκλειστικά με βάση αυτό. Παρόλο που η γενετική προδιάθεση συμβάλλει στην αρχική διαμόρφωση του μικροβιώματος, οι παράγοντες που καθορίζουν αυτή τη μοναδικότητα παραμένουν μέχρι σήμερα ασαφείς και αποτελούν αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας. Είναι πιθανό ότι εκτός από το γενετικό υπόβαθρο, η αλληλεπίδραση με διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και η χρονική εξέλιξη του μικροβιώματος συντελούν στη διαμόρφωση ενός ατομικά προσαρμοσμένου μικροβιακού οικοσυστήματος [35].

1.4.2 Τρόπος γέννησης

Ο τρόπος γέννησης παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών. Σύμφωνα με την επικρατούσα θεωρία του «στείρου περιβάλλοντος της μήτρας», το έμβρυο παραμένει αποστειρωμένο μέχρι τη γέννηση, και η αποικιοποίηση του γαστρεντερικού συστήματος ξεκινά αμέσως μετά τον τοκετό [36]. Ωστόσο, νεότερες έρευνες υποδεικνύουν ότι η διαδικασία αυτή μπορεί να αρχίσει ήδη κατά την ενδομήτρια ζωή, μέσω της μεταφοράς μικροοργανισμών από το γαστρεντερικό σύστημα της μητέρας, του πλακούντα και της κυκλοφορίας του αίματος. Η σύσταση της μικροβιακής κοινότητας που ανιχνεύεται στον πλακούντα και στο αμνιακό υγρό χαρακτηρίζεται από χαμηλή ποικιλομορφία, με κυρίαρχη παρουσία των *Proteobacteria* [37]. Παρόλα αυτά, το βασικό στοιχείο που καθορίζει την αρχική μικροβιακή σύνθεση του εντέρου των νεογνών είναι ο τρόπος γέννησης. Η αύξηση των καισαρικών τομών τα τελευταία χρόνια, πολλές φορές χωρίς ιατρική ένδειξη, έχει αλλάξει τη δυναμική της πρώιμης μικροβιακής αποίκησης [38]. Τα βρέφη που γεννιούνται

φυσιολογικά έχουν μικροβίωμα παρόμοιο με εκείνο της μητρικής κολπικής χλωρίδας, με κυρίαρχα τα *Lactobacillus*, τα *Sneathia* και τα *Prevotella* [36]. Αντίθετα, τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή παρουσιάζουν χαμηλότερη μικροβιακή ποικιλομορφία, καθώς η αρχική αποικιοποίησή τους προέρχεται κυρίως από το δέρμα της μητέρας και το νοσοκομειακό περιβάλλον. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παρουσία βακτηρίων όπως τα *Enterococcus*, *Enterobacter* και *Klebsiella* [39][40]. Παράλληλα, παρατηρείται μειωμένος αριθμός ωφέλιμων μικροοργανισμών, όπως τα *Bifidobacteria*, *Bacteroides* και *Staphylococcus*, ενώ μπορεί να ανιχνεύεται μεγαλύτερη συγκέντρωση *Clostridium difficile*, το οποίο έχει συσχετιστεί με εντερική δυσβίωση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Η αρχική αποίκιση του εντερικού μικροβιώματος στα νεογνά είναι καθοριστική για τη μετέπειτα ανάπτυξη του μεταβολισμού, του ανοσοποιητικού συστήματος και της νευρικής λειτουργίας [38][40].

1.4.3 Διατροφή Βρεφών

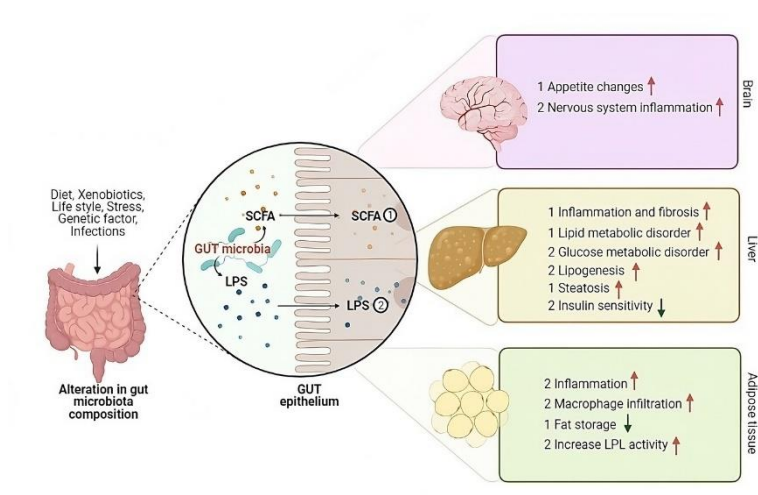
Αξίζει να αναφερθεί ότι, ο τρόπος διατροφής των βρεφών επηρεάζει επίσης τη μικροβιακή σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Για παράδειγμα, τα ολιγοσακχαρίδια του μητρικού γάλακτος υποστηρίζουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων όπως το *Bifidobacterium longum*, ενώ περιορίζουν την ανάπτυξη παθογόνων όπως το *E. coli* και το *Clostridium perfringens* [40]. Επιπλέον, η χορήγηση προβιοτικών, όπως το *Lactobacillus acidophilus* LB, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε πρόωρα βρέφη [41]. Η έρευνα γύρω από τη συμπληρωματική χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιοτικών στη βρεφική διατροφή είναι κρίσιμη για τη διασφάλιση της σωστής αποίκισης του εντερικού μικροβιώματος και την πρόληψη μεταβολικών και ανοσολογικών διαταραχών. Τέλος, το στρες κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να επηρεάσει τη σύσταση του κολπικού μικροβιώματος της μητέρας με συνέπεια οι αλλαγές αυτές να προκαλέσουν διαταραχές στην εντερική χλωρίδα του βρέφους, και κατ' επέκταση τη δυσλειτουργία του πεπτικού όσο και την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού και νευρικού συστήματος [42].

1.4.4 Άσκηση

Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί σημαντικό θετικό ρυθμιστή του εντερικού μικροβιώματος, καθώς επηρεάζει τη μικροβιακή ποικιλομορφία, τη μεταβολική λειτουργία και την ανοσολογική ισορροπία. Η άσκηση συμβάλλει στην αύξηση της εντερικής κινητικότητας, στη βελτίωση της τοπικής κυκλοφορίας και στη μείωση της εντερικής φλεγμονής, δημιουργώντας ένα πιο ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη ωφέλιμων μικροοργανισμών [43].

Έρευνες δείχνουν ότι τα άτομα που ακολουθούν τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα και διατηρούν ισορροπημένες διατροφικές συνήθειες

παρουσιάζουν διαφοροποιημένη σύνθεση μικροχλωρίδας, με αυξημένη παρουσία συγκεκριμένων ειδών του γένους *Bacteroides*, όπως τα *B. uniformis* και *B. ovatus*. Τα είδη αυτά συνδέονται με αυξημένη παραγωγή SCFAs, τα οποία ενισχύουν την εντερική υγεία και τη μεταβολική ομοιόσταση. Παράλληλα, ακόμη και ήπια αλλά συστηματική άσκηση έχει φανεί ότι ενισχύει την παρουσία ωφέλιμων βακτηρίων, όπως τα *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila* και *Faecalibacterium prausnitzii*, με γνωστή αντιφλεγμονώδη δράση [44]. Σε παχύσαρκα άτομα, η τακτική φυσική δραστηριότητα έχει συνδεθεί με αυξημένη μικροβιακή ποικιλομορφία, μείωση της εντερικής διαπερατότητας και φλεγμονής, καθώς και βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο συνδυασμός άσκησης με κατάλληλη διατροφή φαίνεται να δρα συνεργικά, υποστηρίζοντας την πρόληψη και διαχείριση μεταβολικών νοσημάτων, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2 [45].



Εικόνα 2 Islam, M. M., Islam, M. M., Rahman, M. A., Ripon, M. a. R., & Hossain, M. S. (2023). Gut microbiota in obesity and related complications: Unveiling the complex interplay. Life Sciences, 334, 12221. Εντερικό Μικροβίωμα και Οργανική Ομοιόσταση: Οι επιδράσεις της δυσβίωσης στον εγκέφαλο, στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό.

1.4.5 Αρνητικοί Ρυθμιστές του Εντερικού Μικροβιώματος

Η ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από διάφορους παράγοντες, οδηγώντας σε δυσβίωση, δηλαδή διαταραχή στη σύνθεση και λειτουργία των εντερικών μικροοργανισμών. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη χρήση αντιβιοτικών, την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφών με πρόσθετα, τη χρόνια έκθεση σε στρες, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και τον δυτικό τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από ανθυγιεινή διατροφή και καθιστική συμπεριφορά [46].

Αντιβιοτικά

Η χρήση αντιβιοτικών, τόσο μέσω ιατρικής συνταγής όσο και μέσω των τροφών (π.χ. μέσω ζωικών προϊόντων που προέρχονται από ζώα στα οποία χορηγούνται αντιβιοτικά), έχει σημαντική επίδραση στη σύνθεση του μικροβιώματος. Τα αντιβιοτικά δεν διαχωρίζουν μεταξύ παθογόνων και ωφέλιμων βακτηρίων, με αποτέλεσμα να προκαλούν σοβαρές διαταραχές στην ποικιλομορφία και την ισορροπία του μικροβιώματος [47]. Ιδιαίτερα η λήψη αντιβιοτικών στην πρώιμη παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, διαταραχών του μεταβολισμού και ανάπτυξης αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιπλέον, η δυσβίωση που προκαλείται από τα αντιβιοτικά μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και να επιτρέψει τη διέλευση ενδοτοξινών (LPS) στην κυκλοφορία του αίματος, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής και μεταβολικών διαταραχών [2].

Γαλακτωματοποιητές και Πρόσθετα Τροφίμων

Οι γαλακτωματοποιητές αποτελούν κοινά πρόσθετα που χρησιμοποιούνται εκτενώς στη βιομηχανία τροφίμων, κυρίως για τη βελτίωση της υφής, της σταθερότητας και της διάρκειας ζωής των επεξεργασμένων προϊόντων. Ωστόσο, νεότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι ορισμένες από αυτές τις ουσίες, όπως η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (CMC) και η πολυσορβική-80 (P80), μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι γαλακτωματοποιητές αυτοί μειώνουν τη μικροβιακή ποικιλομορφία και ευνοούν την υπερανάπτυξη βακτηριακών ειδών που σχετίζονται με προφλεγμονώδεις καταστάσεις [2][48]. Οι αλλαγές αυτές στο μικροβίωμα οδηγούν σε αποδυνάμωση του εντερικού φραγμού, αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και διείσδυση ενδοτοξινών στην κυκλοφορία, προκαλώντας ενδοτοξιναιμία και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η χρόνια έκθεση σε τέτοιες ουσίες έχει συσχετιστεί με χαμηλόβαθμη φλεγμονή, αυξημένη λιπογένεση, αντίσταση στην ινσουλίνη και ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την ανάγκη για περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας των διατροφικών προσθέτων ως προς την επίδρασή τους στο εντερικό μικροβίωμα και τη μεταβολική υγεία του ξενιστή [49].

Τεχνητά Γλυκαντικά

Τα μη θερμιδικά τεχνητά γλυκαντικά (Non-caloric Artificial Sweeteners – NASs), όπως η σακχαρίνη, η ασπαρτάμη και η σουκραλόζη, χρησιμοποιούνται ευρέως ως υποκατάστατα της ζάχαρης σε τρόφιμα και ποτά, ιδιαίτερα στο πλαίσιο διατροφών που στοχεύουν στον γλυκαιμικό έλεγχο και την απώλεια βάρους. Αν και έχουν εγκριθεί ως ασφαλή για ανθρώπινη κατανάλωση από διεθνείς οργανισμούς, νεότερα ερευνητικά δεδομένα εγείρουν ανησυχίες για τον πιθανό αντίκτυπό τους στο εντερικό

μικροβίωμα και τη μεταβολική υγεία [50]. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι ορισμένα NASs μπορούν να τροποποιήσουν τη σύσταση του μικροβιώματος, μειώνοντας τη μικροβιακή ποικιλομορφία και ευνοώντας την εμφάνιση δυσβίωσης. Οι αλλαγές αυτές συνδέονται με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη φλεγμονή και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών, όπως ο ΣΔ2 και η παχυσαρκία. Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι οι μεταβολικές επιδράσεις των NASs φαίνεται να είναι διαμεσολαβούμενες από το μικροβίωμα, καθώς παρατηρήθηκε ότι η δυσβίωση που προκαλούν μπορεί να μεταδοθεί μέσω FMT από άτομα που κατανάλωναν NASs σε πειραματικά μοντέλα ζώων. Το στοιχείο αυτό ενισχύει την άποψη ότι τα γλυκαντικά, αν και μη θερμιδικά, δεν είναι μεταβολικά ουδέτερα και ενδέχεται να επηρεάζουν αρνητικά την υγεία μέσω έμμεσων μηχανισμών που σχετίζονται με την αλλοίωση της εντερικής χλωρίδας [2][51].

Χρόνιο Στρες

Το χρόνιο στρες μπορεί να επηρεάσει τη σύσταση του μικροβιώματος μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Το αυξημένο στρες έχει συσχετιστεί με μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, μεταβολές στη σύνθεση των βακτηριακών πληθυσμών και αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φλεγμονής, μεταβολικές δυσλειτουργίες και ανάπτυξη ψυχικών διαταραχών, όπως άγχος και κατάθλιψη. Επιπλέον, το στρες μπορεί να προάγει την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών εις βάρος των ωφέλιμων βακτηρίων, επιδεινώνοντας περαιτέρω την εντερική δυσβίωση [2].

Αλκοόλ

Η χρόνια και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχει αποδειχθεί ότι επιδρά αρνητικά στη σύσταση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Το αλκοόλ διαταράσσει την οικολογική ισορροπία του εντέρου, μειώνοντας την αφθονία ευεργετικών βακτηρίων, όπως τα *Bacteroidetes*, και προάγοντας την ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων ομάδων, όπως τα *Proteobacteria* και τα *Enterobacteriaceae*. Οι αλλαγές αυτές συνδέονται με μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία, αυξημένο οξειδωτικό στρες και τοπική φλεγμονή [51]. Επιπλέον, η κατανάλωση αλκοόλ διαταράσσει την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, προκαλώντας αυξημένη διαπερατότητα και επιτρέποντας τη διείσδυση βακτηριακών παραγώγων, που οδηγούν σε ενδοτοξιναιμία. Η παρουσία LPS στην κυκλοφορία έχει συσχετιστεί με χρόνια συστηματική φλεγμονή, ινσουλινοαντίσταση και δυσλειτουργία του μεταβολισμού. Οι διαταραχές αυτές αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο ΣΔ2 και η παχυσαρκία, αλλά και για ηπατικά νοσήματα, μεταξύ των οποίων η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) και η αλκοολική ηπατίτιδα. Οι επιδράσεις του αλκοόλ στο μικροβίωμα είναι ακόμη πιο έντονες όταν συνδυάζονται με δυτικού τύπου δίαιτα και καθιστικό τρόπο ζωής, καθιστώντας την

κατανάλωση του αλκοόλ έναν σημαντικό αρνητικό ρυθμιστή της εντερικής και μεταβολικής υγείας [52] [53].

Δυτικός Τρόπος Ζωής

Ο Δυτικός τρόπος ζωής, ο οποίος χαρακτηρίζεται από διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά, σάκχαρα και υπερ-επεξεργασμένα τρόφιμα, σε συνδυασμό με χαμηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών, περιορισμένη σωματική δραστηριότητα, αυξημένο ψυχολογικό στρες και ανεπαρκή ύπνο, έχει σημαντικές επιπτώσεις στη σύνθεση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτός ο τρόπος ζωής οδηγεί σε μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας, υπερανάπτυξη παθογόνων ή δυνητικά φλεγμονωδών βακτηρίων και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ *Firmicutes* και *Bacteroidetes* [17][18]. Ταυτόχρονα, επηρεάζεται αρνητικά η παραγωγή ευεργετικών μεταβολιτών, όπως τα SCFAs, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της εντερικής ακεραιότητας, τη συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού και την απορρύθμιση της μεταβολικής ομοιόστασης [31]. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η οποία συνήθως συνοδεύει τις διατροφικές ανισορροπίες του Δυτικού μοντέλου, έχει συνδεθεί με μειωμένη παρουσία ωφέλιμων βακτηρίων όπως *Faecalibacterium prausnitzii* και *Akkermansia muciniphila*, καθώς και με ενίσχυση της εντερικής διαπερατότητας και ενδοτοξιναιμίας. [54] Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων οδηγεί σε δυσβίωση και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, ΣΔ2, μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) και άλλων μεταβολικών και φλεγμονωδών διαταραχών. Συνεπώς, ο Δυτικός τρόπος ζωής, αποτελεί έναν πολυπαραγοντικό αρνητικό ρυθμιστή του εντερικού μικροβιώματος, και η τροποποίησή του μέσα από ολιστικές παρεμβάσεις που συνδυάζουν διατροφή, άσκηση και διαχείριση του στρες, είναι καθοριστικής σημασίας για την προαγωγή της εντερικής και συνολικής υγείας [20].

1.5 Δυσβίωση και Επιπτώσεις στην Υγεία

Η δυσβίωση αναφέρεται στην ανισορροπία ή την αλλοίωση στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, δηλαδή στη διαταραχή της φυσιολογικής ισορροπίας των μικροοργανισμών (βακτήρια, μύκητες, ιοί κ.λπ.) που κατοικούν στον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα. Αυτή η ανισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλες αυξήσεις ή μειώσεις συγκεκριμένων μικροοργανισμών, επηρεάζοντας αρνητικά τη λειτουργία του εντέρου, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία [20]. Η δυσβίωση μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ακατάλληλη διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, η χρόνια φλεγμονή, το στρες και οι λοιμώξεις. Η διαταραχή του μικροβιώματος μπορεί να επηρεάσει τη μεταβολική δραστηριότητα, τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και την παραγωγή σημαντικών μεταβολιτών όπως τα SCFAs [53]. Επιπλέον, η δυσβίωση έχει συνδεθεί με αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού επιθηλίου, επιτρέποντας την είσοδο τοξικών μικροβιακών προϊόντων

στην κυκλοφορία του αίματος και προάγοντας τη χρόνια συστηματική φλεγμονή με συνέπεια την ανάπτυξη μεταβολικών και αυτοάνοσων νοσημάτων [31].

1.5.1 Συσχέτιση με χρόνιες παθήσεις

Η δυσβίωση έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας μέσω αλλαγών στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, οι οποίες επηρεάζουν τον μεταβολισμό και τη διαδικασία της πέψης [3]. Πιο συγκεκριμένα, τα βακτήρια που υπερισχύουν στην περίπτωση της παχυσαρκίας ενισχύουν την απορρόφηση θερμίδων από τη διατροφή, οδηγώντας σε αύξηση του σωματικού βάρους και την αποθήκευση λίπους [19]. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη αναλογία των βακτηρίων *Firmicutes/Bacteroidetes* σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και της παχυσαρκίας. Τα *Firmicutes* είναι πιο αποτελεσματικά στην εξαγωγή ενέργειας από τις τροφές, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη ενεργειακή απόδοση και αποθήκευση λίπους [14][19]. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν αυτή τη συσχέτιση, γεγονός που δείχνει ότι η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και της παχυσαρκίας είναι πιο πολύπλοκη και πιθανότατα εξαρτάται από άλλους παράγοντες, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής [20]. Σχετικά με τον Σακχαρώδη Διαβήτη, η δυσβίωση επηρεάζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και την παραγωγή μεταβολιτών, όπως τα SCFAs, τα οποία ενισχύουν την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη και μειώνουν την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [6]. Η ανισορροπία των μικροοργανισμών οδηγεί σε αυξημένη εντερική διαπερατότητα, επιτρέποντας τη μεταφορά των LPS στην κυκλοφορία του αίματος. Τα LPS είναι γνωστοί προφλεγμονώδεις παράγοντες που ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση και συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιας ήπιας φλεγμονής, η οποία είναι βασικός μηχανισμός στην αντίσταση στην ινσουλίνη [31][55]. Έχει βρεθεί ότι άτομα με ΣΔ2 παρουσιάζουν αυξημένη αφθονία προφλεγμονωδών βακτηρίων, όπως τα *Proteobacteria* και τα *Enterobacteriaceae*, και μειωμένη παρουσία ευεργετικών μικροοργανισμών, όπως τα *Bifidobacteria* και τα *Akkermansia muciniphila*. Αυτές οι μικροβιακές αλλαγές συμβάλλουν στη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, την επιδείνωση της δράσης της ινσουλίνης και την αυξημένη λιπογένεση [6][25].

Κεφάλαιο 2ο – Εντερικό Μικροβίωμα και Παχυσαρκία

2.1 Ορισμός Παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία είναι μία χρόνια πολυπαραγοντική νόσος που χαρακτηρίζεται από υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα και επηρεάζει αρνητικά τη συνολική υγεία [5]. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο που χρησιμοποιείται για την κατηγοριοποίηση των ατόμων σε συγκεκριμένες ομάδες ανάλογα με το βαθμό παχυσαρκίας. Υπολογίζεται ως το βάρος του

ατόμου (σε κιλά) διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ένας BMI μεγαλύτερος ή ίσος με 30 kg/m² κατατάσσει το άτομο ως παχύσαρκο, ενώ τα φυσιολογικά όρια κυμαίνονται μεταξύ 18.5 – 24.9 kg/m² [56]. Ωστόσο, ο BMI δεν λαμβάνει υπόψη τη σύσταση του σώματος, δηλαδή την αναλογία λιπώδους και άλιπης μάζας, γεγονός που περιορίζει την αξιοπιστία του ως αποκλειστικού δείκτη αξιολόγησης της παχυσαρκίας [57]. Για τον λόγο αυτό, η περίμετρος μέσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετος δείκτης, ιδίως όταν ο λιπώδης ιστός συγκεντρώνεται στην κοιλιακή περιοχή, καθώς η κεντρική παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων [58].

Επιδημιολογικά στοιχεία

Το 2022, η παχυσαρκία επηρέαζε περίπου 1 στους 8 ανθρώπους παγκοσμίως, γεγονός που αναδεικνύει τη ραγδαία εξάπλωση του φαινομένου. Από το 1990, η συχνότητα της παχυσαρκίας στους ενήλικες έχει υπερδιπλασιαστεί, ενώ στους εφήβους η αύξηση είναι ακόμη πιο ανησυχητική, καθώς έχει τετραπλασιαστεί. Σύμφωνα με τα δεδομένα του ίδιου έτους, 2,5 δισεκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ταξινομούνταν ως υπέρβαροι, με ένα σημαντικό ποσοστό, περίπου 890 εκατομμύρια, να ζουν με παχυσαρκία. Συνολικά, το 43% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως χαρακτηριζόταν ως υπέρβαρο, ενώ το 16% ανήκε στην κατηγορία της παχυσαρκίας, επιβεβαιώνοντας την αυξανόμενη διάσταση του προβλήματος σε παγκόσμιο επίπεδο [59].

Σχέση με Μεταβολικά Νοσήματα

Η παχυσαρκία συνδέεται στενά με διάφορα μεταβολικά νοσήματα και αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή τους. Ένα από τα σημαντικότερα μεταβολικά νοσήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι ο ΣΔ2, ο οποίος επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως [5]. Η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, ειδικά στο σπλαχνικό λίπος, επηρεάζει την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών [56]. Επιπλέον, ο υπερβολικός λιπώδης ιστός συμβάλλει στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής και επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρωσης, που μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια [58].

2.2 Σχέση Εντερικού Μικροβιώματος και Παχυσαρκίας

Σημαντικός αριθμός μελετών σε ανθρώπους έχει καταδείξει ότι η σύσταση του εντερικού μικροβιώματος διαφέρει ουσιαστικά μεταξύ παχύσαρκων και ατόμων με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν αυξημένο λόγο Firmicutes/Bacteroidetes, γεγονός που

αρχικά συσχετίστηκε με την αυξημένη ικανότητα εξαγωγής ενέργειας από τη διαίτα. Τα Firmicutes διαθέτουν περισσότερα γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα για τη διάσπαση σύνθετων υδατανθράκων, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή SCFAs. Τα SCFAs, με τη σειρά τους, παρέχουν επιπλέον θερμιδική ενέργεια στον ξενιστή και συμβάλλουν στη θετική ενεργειακή ισορροπία και την αύξηση της λιπώδους μάζας. Παράλληλα, αυξημένα επίπεδα *Actinobacteria* έχουν επίσης συσχετιστεί με μεταβολικές διαταραχές και προδιάθεση για παχυσαρκία [60]. Οι πρώτες ενδείξεις για τον αιτιολογικό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος στην παχυσαρκία προήλθαν από πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα. Σε κλασική μελέτη, τα ποντίκια χωρίς μικρόβια (*germ-free*, GF) εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα σωματικού λίπους, παρά την αυξημένη κατανάλωση τροφής κατά 29%, σε σύγκριση με τα συμβατικά ποντίκια [61]. Επιπλέον, τα GF ποντίκια παρουσίασαν αυξημένη απέκκριση λιπιδίων και ανθεκτικότητα στην παχυσαρκία, ακόμη και όταν υποβλήθηκαν σε HFD. Αντιθέτως, τα ποντίκια με φυσιολογικό μικροβίωμα εμφάνισαν αύξηση της λιπώδους μάζας και ινσουλινοαντίσταση. Ενδεικτικό της σημασίας του μικροβιώματος είναι ότι όταν το μικροβίωμα παχύσαρκων ποντικών μεταμοσχεύθηκε σε GF ποντίκια, τα τελευταία παρουσίασαν αύξηση κατά 60% στη σωματική μάζα λίπους και επιδείνωση της ινσουλινοευαισθησίας, χωρίς να αυξηθεί η πρόσληψη τροφής. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό ανεξάρτητα από την ενεργειακή πρόσληψη [17]. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες θέτουν υπό αμφισβήτηση τη σχετική σημασία της αναλογίας *Firmicutes/Bacteroidetes*, εστιάζοντας περισσότερο στη μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία και στις συγκεκριμένες μεταβολές σε επίπεδο γενών και ειδών. Για παράδειγμα, μελέτη σε δανικό πληθυσμό έδειξε ότι άτομα με χαμηλό αριθμό μικροβιακών γονιδίων (Low Gene Count – LGC) παρουσίαζαν παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και αυξημένους δείκτες φλεγμονής [62]. Παράλληλα, σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, τα παχύσαρκα άτομα εμφάνιζαν υψηλότερες συγκεντρώσεις SCFAs στα κόπρανα, ενώ η αυξημένη παρουσία τους στο πλάσμα συσχετίστηκε με υψηλότερη λιπώδη και σπλαχνική μάζα, καθώς και με αυξημένη *de novo* λιπογένεση, δηλαδή σύνθεση νέων λιποκυττάρων από πλεονάζουσα ενέργεια [14][16]. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η αλλοίωση του εντερικού μικροβιώματος και η μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία αποτελούν κρίσιμους παράγοντες στην παθογένεια της παχυσαρκίας, μέσω πολύπλοκων μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης, του μεταβολισμού των λιπιδίων και της φλεγμονώδους απόκρισης [3][15].

2.2.1 SCFAs

Τα SCFAs παράγονται μέσω της βακτηριακής ζύμωσης μη απορροφήσιμων διαιτητικών ινών στο παχύ έντερο. Οι κυριότεροι εκπρόσωποί τους είναι το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Οι ενώσεις αυτές ασκούν πολλαπλές επιδράσεις στον μεταβολισμό, δρώντας ως ενεργειακά υποστρώματα αλλά

και ως μοριακά σήματα που ενεργοποιούν υποδοχείς της οικογένειας των G-πρωτεϊνικών συζευγμένων υποδοχέων (GPCRs), οι οποίοι εκφράζονται σε εντερικά, νευρικά και ανοσολογικά κύτταρα [15][63].

Οι κυριότεροι GPCRs που σχετίζονται με τα SCFAs είναι οι GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2) και GPR109A. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών ρυθμίζει βασικές φυσιολογικές διεργασίες, όπως η ενεργειακή ομοιοστάση, η ρύθμιση της γλυκόζης, η λιπογένεση, η όρεξη και η φλεγμονή.

- GPR41 (FFAR3): Ενεργοποιείται κυρίως από προπιονικό και βουτυρικό οξύ και εκφράζεται σε εντερικά L-κύτταρα, στον λιπώδη ιστό και σε νευρικά κύτταρα. Η ενεργοποίησή του ενισχύει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προάγοντας την ενεργειακή δαπάνη και την κατανάλωση θερμίδων. Επιπλέον, ρυθμίζει την έκκριση των εντερικών ορμονών GLP-1 και PYY, οι οποίες μειώνουν την όρεξη και βελτιώνουν τον μεταβολικό έλεγχο [15][29][63].
- GPR43 (FFAR2): Ανταποκρίνεται κυρίως στο οξικό και προπιονικό οξύ και εκφράζεται σε ανοσοκύτταρα, εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και λιποκύτταρα. Η ενεργοποίησή του καταστέλλει τη λιπογένεση, αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, μέσω ρύθμισης της δραστηριότητας των μακροφάγων.
- GPR109A: Ενεργοποιείται από το βουτυρικό οξύ και προάγει την εντερική ανοσολογική ισορροπία. Η δράση του σχετίζεται με την ενίσχυση των T-ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs) και τη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, μειώνοντας τη διαπερατότητα και τον κίνδυνο ενδοτοξιναιμίας [15][16][63].

Πέραν της σηματοδότησης μέσω υποδοχέων, τα SCFAs ρυθμίζουν και την έκκριση ορμονών κορεσμού, όπως το GLP-1, το PYY, καθώς και τη γκρελίνη, η οποία καταστέλλεται υπό την επίδρασή τους [29]. Η αύξηση του GLP-1 προάγει την έκκριση ινσουλίνης, ενώ το PYY και η αναστολή της γκρελίνης συμβάλλουν στη μείωση της όρεξης και της υπερφαγίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η παραγωγή SCFAs αποτελεί δείκτη ενός λειτουργικού και υγιούς μικροβιώματος. Ωστόσο, σε καταστάσεις φτωχής πρόσληψης φυτικών ινών ή δυσβίωσης (π.χ. μετά από αντιβιοτικά), η παραγωγή SCFAs μειώνεται, με συνέπεια την αύξηση της λιπογένεσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την προώθηση φλεγμονής – καταστάσεις που συνδέονται άμεσα με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τέλος, απουσία ή η δυσλειτουργία των υποδοχέων GPR41 και GPR43 έχει επίσης συσχετιστεί με μεταβολική απορρύθμιση, μέσω εξασθένησης της σηματοδότησης που ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [3][15][29].

2.2.2 Λιποπολυσακχαρίτες – LPS

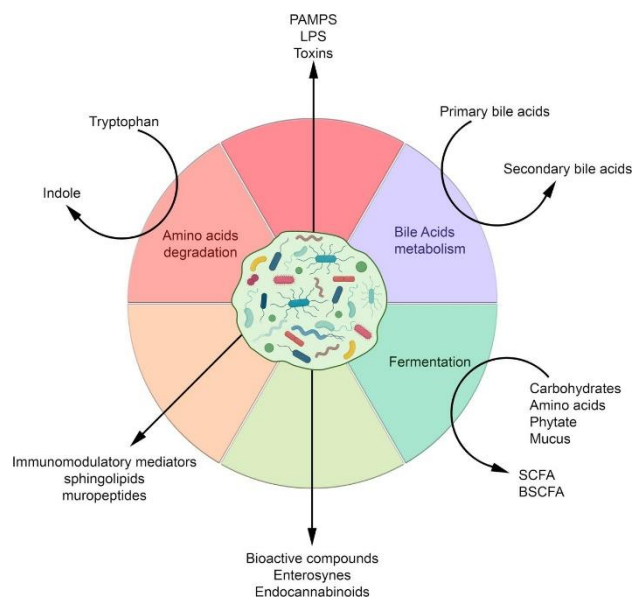
Η παχυσαρκία, ως μια από τις πλέον διαδεδομένες μεταβολικές διαταραχές του σύγχρονου κόσμου, συνδέεται άμεσα με την απορρύθμιση του εντερικού φραγμού και την ενεργοποίηση φλεγμονωδών αποκρίσεων χαμηλού βαθμού. Κεντρικό ρόλο στη διαδικασία αυτή διαδραματίζουν οι LPS, συστατικά της εξωτερικής μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων του εντέρου, οι οποίοι δρουν ως ισχυρά ενδοτοξικά μόρια [25][55]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το εντερικό επιθήλιο λειτουργεί ως φραγμός, περιορίζοντας τη διαρροή των LPS στην κυκλοφορία. Ωστόσο, σε καταστάσεις αυξημένης εντερικής διαπερατότητας, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία, το LPS μπορεί να περάσει στην αιματική κυκλοφορία και να προκαλέσει μια κατάσταση μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας [55]. Η παρουσία LPS στο αίμα ενεργοποιεί τους υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like Receptors – TLRs), με πιο σημαντικό τον TLR4, ο οποίος αναγνωρίζει το LPS ως παθογενές σήμα. Η ενεργοποίηση του TLR4 πυροδοτεί τη σύνθεση και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, ενισχύοντας την τοπική και συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Όταν αυτή η διαδικασία είναι χρόνια ή υπερβολική, διαταράσσεται η ανοσολογική ομοιόσταση και προωθείται η εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, όπως η ινσουλινοαντίσταση, η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων, και η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης [10][55].

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα LPS στην κυκλοφορία, τα οποία σχετίζονται με φλεγμονή χαμηλού βαθμού, βασικό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της. Η κατάσταση αυτή ενισχύει την προδιάθεση για ΣΔ2, αθηροσκλήρωση, και άλλες καρδιομεταβολικές παθήσεις. Επομένως, η υπερπαραγωγή LPS, η αυξημένη εντερική διαπερατότητα, και η ενεργοποίηση των TLRs συνθέτουν έναν παθογενετικό μηχανισμό που συνδέει τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος με τη χρόνια φλεγμονή και την παχυσαρκία [10][25][55].

2.2.3 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα - (Endocannabinoid System – eCB)

Το eCB αποτελεί έναν πολύπλοκο σηματοδοτικό άξονα, ο οποίος συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, του μεταβολισμού, της όρεξης και της εντερικής λειτουργίας. Η δυσλειτουργία του έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών, ενώ η αλληλεπίδρασή του με το εντερικό μικροβίωμα αναδεικνύεται ως βασικός παθογενετικός μηχανισμός [3][64]. Οι κύριοι υποδοχείς του eCB είναι οι CB1 και CB2. Ο CB1 εντοπίζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά και στο γαστρεντερικό σωλήνα, όπου επηρεάζει τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, τη λιπογένεση και την απορρόφηση λιπιδίων. Η υπερενεργοποίησή του έχει συσχετιστεί με υπερφαγία, θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και αποθήκευση λίπους [64]. Από την άλλη, ο

CB2, αν και εμπλέκεται κυρίως στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, ασκεί επίσης ρόλο στη φλεγμονώδη δραστηριότητα του λιπώδους ιστού και του ήπατος [3]. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερδραστηριότητα του eCB, συνοδευόμενη από αυξημένα επίπεδα ενδοκανναβινοειδών, όπως η αναנδαμίδη (AEA) και η 2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη (2-AG). Τα μόρια αυτά ενισχύουν τη λιπογένεση, μειώνουν την ενεργειακή δαπάνη και συμβάλλουν στη διαταραχή της μεταβολικής ομοιόστασης [65]. Μελέτες σε παχύσαρκα ποντίκια έχουν δείξει ότι η αυξημένη συγκέντρωση AEA στο έντερο διαταράσσει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού, οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα και μεταβάλλει τη σύνθεση του μικροβιώματος προς ένα φλεγμονώδες προφίλ, που ενισχύει την ινσουλινοαντίσταση [64][65]. Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση του eCB, επηρεάζοντας τόσο τη βιοσύνθεση όσο και την αποικοδόμηση των ενδοκανναβινοειδών μέσω λιπιδικών μεσολαβητών και ενζύμων. Παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν μειωμένη αφθονία μικροβίων που παράγουν SCFAs και αυξημένη παρουσία φλεγμονωδών βακτηρίων, εντείνοντας τη μεταβολική απορρύθμιση [15]. Σε πειραματικά μοντέλα, η μεταμόσχευση μικροβιώματος από παχύσαρκα σε στείρα ποντίκια οδήγησε σε παχυσαρκία και διαταραχές του eCB, επιβεβαιώνοντας τον αιτιολογικό ρόλο της μικροχλωρίδας [64]. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αναστολή του CB1, είτε μέσω φαρμακολογικής αγωγής είτε μέσω γενετικής τροποποίησης, έχει δείξει ευνοϊκές μεταβολικές επιδράσεις, όπως μείωση του σωματικού βάρους, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αποκατάσταση της ισορροπίας του μικροβιώματος. Παρόλα αυτά, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των αμφίδρομων μηχανισμών μεταξύ μικροβιώματος και eCB, καθώς και για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών κατά της παχυσαρκίας [64][65].



Εικόνα 3 De Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022). Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, 71(5), 1020–1032. Μόρια και μεταβολίτες που παράγονται από το μικροβίωμα του εντέρου σύμφωνα με τα θρεπτικά συστατικά ή την πηγή του μεταβολισμού και τις παραγόμενες ενώσεις τους.

2.2.4 Χολικά Οξέα, Εντερικό Μικροβίωμα και Παχυσαρκία

Τα χολικά οξέα είναι παράγωγα της χοληστερόλης, τα οποία συμμετέχουν όχι μόνο στην απορρόφηση των διαιτητικών λιπών, αλλά και στη ρύθμιση του μεταβολισμού μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας και της σηματοδότησης σε μεταβολικά όργανα. Τα πρωτογενή χολικά οξέα, όπως το χολικό (CA) και το χηνοδεοξυχολικό (CDCA) οξύ, συντίθενται στο ήπαρ και εκκρίνονται στη χολή. Μετά την πρόσληψη τροφής, απελευθερώνονται στο έντερο για να διευκολύνουν την πέψη των λιπών. Περίπου το 95% αυτών επαναρροφάται στον ειλέο και επιστρέφει στο ήπαρ, ενώ το υπόλοιπο φτάνει στο παχύ έντερο, όπου μεταβολίζεται από το εντερικό μικροβίωμα σε δευτερογενή χολικά οξέα, όπως το δεοξυχολικό (DCA) και το λιθοχολικό (LCA) οξύ [66].

Η υπερβολική παρουσία δευτερογενών χολικών οξέων έχει συσχετιστεί με μεταβολικές διαταραχές και παχυσαρκία, κυρίως μέσω της επίδρασής τους σε μονοπάτια σηματοδότησης που αφορούν στην ενεργειακή ομοιόσταση. Τα οξέα αυτά, λόγω της υδρόφοβης και κυτταροτοξικής τους φύσης, διαταράσσουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας τη μεταφορά LPS και προφλεγμονωδών μορίων στη συστηματική κυκλοφορία. Αυτό ενεργοποιεί τους Toll-like υποδοχείς (TLRs), προάγοντας χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, η οποία αποτελεί βασικό μηχανισμό παθογένεσης της ινσουλινοαντίστασης και της παχυσαρκίας [55][66].

Οι υποδοχείς FXR και TGR5 είναι βασικά σημεία ρύθμισης του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Ο FXR (Farnesoid X Receptor) εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και το έντερο και εμπλέκεται στη ρύθμιση της λιπογένεσης, της σύνθεσης των χολικών οξέων και της γλυκόζης. Η μέτρια ενεργοποίησή του ασκεί προστατευτική δράση, μειώνοντας τα τριγλυκερίδια και τη λιπογένεση. Ωστόσο, η υπερενεργοποίησή του από δευτερογενή χολικά οξέα μπορεί να προκαλέσει μεταβολική δυσλειτουργία, επηρεάζοντας τη γλυκονεογένεση, τη διαχείριση της γλυκόζης και την αποθήκευση λίπους [66]. Αντίθετα, ο TGR5 (Takeda G-protein-coupled receptor 5), ο οποίος εκφράζεται σε εντεροενδοκρινικά και φαία λιποκύτταρα, ρυθμίζει τη θερμογένεση, την ενεργειακή δαπάνη και την έκκριση GLP-1, ενισχύοντας την ινσουλινοευαισθησία. Η μειωμένη ενεργοποίησή του έχει συνδεθεί με χαμηλή μεταβολική καύση, αυξημένη αποθήκευση λίπους και μεταγευματική υπεργλυκαιμία [67]. Η δυσβίωση που παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή δευτερογενών χολικών οξέων, διαταράσσοντας την ισορροπία μεταξύ FXR και TGR5. Αυτό δημιουργεί ένα προφλεγμονώδες, μεταβολικά επιβαρυνόμενο εντερικό περιβάλλον, το οποίο ενισχύει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αποθήκευση λίπους, και την περαιτέρω παθογένεση της παχυσαρκίας. Κατά συνέπεια, οι αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και η επαγόμενη διαταραχή στη σηματοδότηση των χολικών οξέων αποτελούν κρίσιμους μηχανισμούς σύνδεσης μεταξύ του εντέρου και της μεταβολικής υγείας,

καθιστώντας τους υποδοχείς FXR και TGR5 υποσχόμενους θεραπευτικούς στόχους στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας [66][67].

2.2.5 Υποδοχέας αρυλ υδρογονάνθρακα (AhR)

Ο υποδοχέας αρυλ υδρογονάνθρακα (AhR) ενεργοποιείται όταν συγκεκριμένα μόρια, όπως μεταβολίτες της τρυπτοφάνης που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα, προσδεθούν σε αυτόν. Μετά τη δέσμευση, ο AhR μετακινείται στον πυρήνα των κυττάρων, όπου αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες και ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό, τη φλεγμονή και τη λειτουργία του εντερικού φραγμού [68]. Η σηματοδότηση του AhR συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, καθώς ρυθμίζει πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη συνοχή των εντερικών κυττάρων. Όταν η λειτουργία του AhR είναι ανεπαρκής, ο εντερικός φραγμός εξασθενεί, επιτρέποντας βακτηριακά προϊόντα, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες, να διαπεράσουν το επιθήλιο και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος. Αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη [68][69].

Η χρόνια φλεγμονή που προκύπτει από τη δυσλειτουργία του AhR παρεμβαίνει στη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Τα φλεγμονώδη μόρια, όπως ο TNF-α και η IL-6, επηρεάζουν τη λειτουργία των υποδοχέων της ινσουλίνης, μειώνοντας την ικανότητά τους να προάγουν την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και συμβάλλει στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Παράλληλα, η σηματοδότηση του AhR επηρεάζει τη ρύθμιση της αποθήκευσης λίπους, καθώς επηρεάζει τη λειτουργία των λιποκυττάρων και των ηπατικών κυττάρων. Σε συνθήκες ανεπάρκειας του AhR, παρατηρείται αυξημένη λιπογένεση και ηπατική στεάτωση, φαινόμενα που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές διαταραχές [69]. Από την άλλη πλευρά, η ενεργοποίηση του AhR μέσω διαιτητικών παρεμβάσεων ή προβιοτικών που ενισχύουν την παραγωγή μεταβολιτών της τρυπτοφάνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη λιπώδη μάζα και βελτιώνει τη μεταβολική υγεία [70].

Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση του AhR, καθώς παράγει συνδέτες όπως η ινδόλη-3-αιθανόλη και η ινδολο-3-πυρροβική. Σε άτομα με παχυσαρκία, η σύνθεση του μικροβιώματος είναι συχνά αλλοιωμένη, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή αυτών των μεταβολιτών και, κατά συνέπεια, τη δυσλειτουργία της οδού AhR. Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ του AhR, του μικροβιώματος και της φλεγμονής αναδεικνύει τον AhR ως ένα κρίσιμο σημείο διασταύρωσης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, του μεταβολισμού και της ανοσολογικής απόκρισης [68][70].

2.3 Βαριατρική Χειρουργική και Εντερικό Μικροβίωμα

Η βαριατρική χειρουργική, με κύριο εκπρόσωπο τη γαστρική παράκαμψη τύπου Roux-en-Y (RYGB), προκαλεί σημαντικές τροποποιήσεις στη σύσταση και λειτουργικότητα του εντερικού μικροβιώματος. Μετεγχειρητικά, παρατηρείται αύξηση στην αφθονία των ευεργετικών βακτηρίων, όπως το *Akkermansia muciniphila* και είδη του γένους *Blautia*, τα οποία συνδέονται με αντιφλεγμονώδη δράση και βελτιωμένη μεταβολική ρύθμιση [71]. Παράλληλα, αυξάνεται η παραγωγή SCFAs, όπως το βουτυρικό και το βαλερικό οξύ, οι οποίοι συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και στη μείωση της συστηματικής φλεγμονής [15][71]. Ενισχύεται επίσης η παραγωγή μεταβολιτών της τρυπτοφάνης, όπως η σεροτονίνη και το ινδόλη-3-προπιονικό οξύ, που εμπλέκονται στην ινσουλινοευαισθησία και στον μεταβολισμό των λιπιδίων [68]. Η RYGB επηρεάζει σημαντικά τη μεταβολική δραστηριότητα του μικροβιώματος, μεταβάλλοντας οδούς διάσπασης λιπαρών οξέων, ρύθμισης της όρεξης και ενεργειακής ομοιόστασης. Τροποποιείται επίσης η σύνθεση των χολικών οξέων, γεγονός που επηρεάζει τη σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων FXR και TGR5, βελτιώνοντας την ενεργειακή δαπάνη και μειώνοντας τη φλεγμονή [66][67].

2.3.1 Επιπτώσεις στη Μεταβολική Ρύθμιση και Ενεργειακή Ομοιόσταση

Η RYGB φαίνεται να βελτιώνει τη μεταβολική υγεία, ανεξαρτήτως της θερμιδικής πρόσληψης. Η επέμβαση προκαλεί αυξημένη έκκριση εντερικών ορμονών όπως το GLP-1 και το PYY, οι οποίες συμβάλλουν στον έλεγχο της όρεξης και στην ενίσχυση της ινσουλινοευαισθησίας [71]. Παράλληλα, επιδρά στον μεταβολισμό των χολικών οξέων, ενισχύοντας τη σηματοδότηση μέσω TGR5, γεγονός που αυξάνει τη θερμογένεση και την ενεργειακή δαπάνη [67]. Η ενεργοποίηση του καφέ λιπώδους ιστού (*brown adipose tissue*) μετά την RYGB οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης. Επιπλέον, παρατηρείται μείωση της εντερικής φλεγμονής και αποκατάσταση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, περιορίζοντας τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας [55][71].

Μεταξύ των διαθέσιμων επεμβατικών τεχνικών, η RYGB φαίνεται να ασκεί τις πλέον εκτεταμένες επιδράσεις στο εντερικό μικροβίωμα, πιθανώς λόγω της ανατομικής ανακατασκευής του πεπτικού σωλήνα. Η επιμήκης γαστρεκτομή (*sleeve gastrectomy*) προκαλεί ηπιότερες μικροβιακές μεταβολές και δρα κυρίως μέσω ορμονικών μηχανισμών, επηρεάζοντας τη ρύθμιση της όρεξης. Αντιθέτως, η ρυθμιζόμενη γαστρική περίδεση (*adjustable gastric banding*) επιφέρει ελάχιστες αλλαγές στο μικροβίωμα, καθώς δεν τροποποιεί άμεσα το εντερικό περιβάλλον, αλλά δρα μέσω περιορισμού της πρόσληψης τροφής [71]. Ακόμη, πρόσφατα πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η μεταμόσχευση εντερικού μικροβιώματος από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RYGB σε ποντίκια οδηγεί σε απώλεια

βάρους και βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, υποδεικνύοντας ότι το τροποποιημένο μικροβίωμα παίζει καθοριστικό ρόλο στα μεταβολικά οφέλη της επέμβασης. Επιπλέον, η ενίσχυση συγκεκριμένων ευεργετικών βακτηρίων μέσω προβιοτικών ή πρεβιοτικών παρεμβάσεων ενδέχεται να μιμηθεί κάποιες από τις θετικές επιδράσεις της βαριατρικής χειρουργικής. Οι παρατηρήσεις αυτές ανοίγουν τον δρόμο για νέες θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν στη μεταβολική ρύθμιση μέσω του μικροβιώματος, χωρίς την ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης [72].

2.4 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις μέσω του Εντερικού Μικροβιώματος

2.4.1 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και της μεταβολικής υγείας μέσω της τροποποίησης της σύστασης και της λειτουργικότητας του εντερικού μικροβιώματος. Ορισμένα στελέχη, κυρίως του γένους *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, έχουν μελετηθεί για τις πιθανές ευεργετικές τους δράσεις στην παχυσαρκία και τις μεταβολικές διαταραχές. [23][73]. Τα βακτήρια αυτά φαίνεται να βελτιώνουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, να μειώνουν τη φλεγμονή και να ενισχύουν την ινσουλινοευαισθησία, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της αποθήκευσης λίπους και βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης [74]. Η παραγωγή βιοδραστικών μεταβολιτών όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), ενισχύεται με τη δράση των προβιοτικών, επηρεάζοντας την έκκριση εντερικών ορμονών όπως το GLP-1 και το PYY, που σχετίζονται με τον κορεσμό και τον περιορισμό της όρεξης [15][75]. Σε πειραματικά μοντέλα και κλινικές μελέτες, η χορήγηση προβιοτικών, όπως το *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, έχει συσχετιστεί με μειωμένους δείκτες φλεγμονής, βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και ελάττωση του σωματικού βάρους [73]. Επιπλέον, η χρήση *Lactobacillus gasseri* σε υπέρβαρους ενήλικες έχει δείξει αποτελέσματα στη μείωση της κοιλιακής παχυσαρκίας [74].

Παρότι τα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, η επίδραση των προβιοτικών στην απώλεια βάρους και την παχυσαρκία φαίνεται να είναι μέτρια, γεγονός που υποδεικνύει ότι ενδείκνυνται περισσότερο ως συμπληρωματική παρέμβαση σε συνδυασμό με τη διατροφή και τη σωματική άσκηση [73][75]. Η απόκριση στα προβιοτικά διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, πιθανώς λόγω της διαφορετικής αρχικής σύνθεσης του μικροβιώματος, των διατροφικών συνηθειών και των γενετικών παραγόντων. Συνεπώς, απαιτείται περαιτέρω εστιασμένη έρευνα για τον προσδιορισμό των βέλτιστων στελεχών, των δόσεων και των μηχανισμών δράσης, καθώς και για την κατανόηση των προφίλ ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τη χρήση προβιοτικών στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των συνοδών μεταβολικών διαταραχών [75].

2.4.2 Πρεβιοτικά

Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμοι πολυσακχαρίτες που ενισχύουν την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των ευεργετικών μικροβίων του εντέρου, προάγοντας έτσι την εντερική υγεία και ισορροπία. Η κατανάλωση πρεβιοτικών, όπως η ινουλίνη και η ολιγοφρουκτόζη, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά την εντερική μικροχλωρίδα, ενισχύοντας τον πληθυσμό βακτηρίων όπως τα *Bifidobacterium* και *Lactobacilli*. Αυτά τα μικρόβια συνδέονται με την αύξηση της παραγωγής ορμονών κορεσμού όπως η PYY και GLP-1, οι οποίες ρυθμίζουν την όρεξη και ενισχύουν την αίσθηση κορεσμού [76][77].

Σε κλινικές δοκιμές, η χορήγηση πρεβιοτικών σε άτομα με παχυσαρκία έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους, καθώς και στη βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος, όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η ενσωμάτωση των πρεβιοτικών στη διατροφή μπορεί να είναι μια υποστηρικτική στρατηγική για την πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας, ειδικά όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η σωστή διατροφή και η φυσική άσκηση [77][78].

Παρόλο που τα δεδομένα δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα, η επίδραση των πρεβιοτικών στην παχυσαρκία μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του πρεβιοτικού, την ποσότητα που καταναλώνεται και τα ατομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Επομένως, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να προσδιοριστούν οι βέλτιστες δόσεις και τα ιδανικά πρεβιοτικά που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν για την αποτελεσματική διαχείριση της παχυσαρκίας [78].

2.4.3 Μεταμόσχευση Μικροβιώματος (fecal microbiota transplantation - FMT)

Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται να αποτελεί έναν πιθανό παράγοντα που συμβάλλει στην παχυσαρκία και στις συναφείς μεταβολικές διαταραχές. Ειδικότερα, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ παχύσαρκων ατόμων και εκείνων με φυσιολογικό σωματικό βάρος, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τον μεταβολισμό του ξενιστή μέσω των μεταβολιτών που παράγονται από τα βακτήρια, όπως οι LPS και τα SCFAs [15][55]. Οι μεταβολίτες αυτοί παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων λιπιδίων, της χοληστερόλης και της γλυκόζης, ενώ επηρεάζουν και τη συμπεριφορά της όρεξης μέσω της παραγωγής πεπτιδίων που μοιάζουν με ορμόνες [31][79]. Σε αυτό το πλαίσιο, η τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Αν και οι παρεμβάσεις με προβιοτικά και πρεβιοτικά έχουν δείξει κάποια οφέλη, η FMT εμφανίζεται ως μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση, καθώς μεταφέρει ολόκληρο το μικροβίωμα και τους μεταβολίτες του από τον δωρητή στον παραλήπτη [79][80]. Έτσι, αντί για την προσθήκη μεμονωμένων μικροοργανισμών, η FMT αποκαθιστά τη

συνολική ποικιλότητα του μικροβιώματος, η οποία έχει βρεθεί ότι επηρεάζει καθοριστικά τη μεταβολική λειτουργία του οργανισμού [31][79].

Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η FMT από αδύνατους και μεταβολικά υγιείς δότες μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση της φλεγμονής σε παχύσαρκα ή προδιαβητικά άτομα [79]. Συγκεκριμένα, σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, η μεταμόσχευση μικροβιώματος από αδύνατους άνδρες σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, πιθανότατα λόγω εμπλουτισμού του μικροβιώματος με βακτήρια παραγωγής βουτυρικού οξέος όπως το *Faecalibacterium prausnitzii*. Άλλες μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η FMT από άτομα που είχαν υποβληθεί σε βαριατρική χειρουργική μπορούσε να προκαλέσει απώλεια βάρους και να βελτιώσει τις μεταβολικές παραμέτρους στον παραλήπτη [72][80].

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, η εφαρμογή της FMT στην κλινική πρακτική αντιμετωπίζει ορισμένα εμπόδια. Η ευρεία χρήση της περιορίζεται από ζητήματα όπως η αυστηρή επιλογή δωρητών, το υψηλό κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων, η έλλειψη τυποποιημένων μεθόδων προετοιμασίας του εντερικού υλικού, καθώς και η απροθυμία αποδοχής από ορισμένους ασθενείς και επαγγελματίες υγείας [80]. Επιπλέον, ο τρόπος χορήγησης της FMT (είτε μέσω ανώτερης γαστρεντερικής οδού, είτε μέσω του ορθού) και οι πιθανές παρενέργειες, όπως ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές ή, σπανίως, λοιμώξεις, αποτελούν ζητήματα που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Αν και η FMT δεν έχει ακόμη καθιερωθεί ως τυπική θεραπεία για την παχυσαρκία, τα μέχρι τώρα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ρύθμιση της μικροχλωρίδας μπορεί να αποτελέσει μελλοντικά ένα καινοτόμο εργαλείο για τη μεταβολική αποκατάσταση σε παχύσαρκα ή μεταβολικά επιβαρυνόμενα άτομα [79][80].

Κεφάλαιο 3ο - Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

3.1 Γενικά και Επιδημιολογικά Στοιχεία

Ο ΣΔ αποτελεί μια ετερογενή ομάδα χρόνιων μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας, ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς έκκρισης ή/και δράσης της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μία ζωτικής σημασίας ορμόνη, που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του *Langerhans* στο πάγκρεας και έχει ως κύρια λειτουργία τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Δυσλειτουργίες στον άξονα παραγωγής ή δράσης της ινσουλίνης μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές, όπως καρδιοαγγειακά νοσήματα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, διαβητική νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια [81][82]. Η παθογένεση του ΣΔ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει γενετικούς, μεταβολικούς, περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες. Η δυτικού τύπου διατροφή, η καθιστική ζωή και η αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας διαδραματίζουν κρίσιμο

ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔ2, ο οποίος αποτελεί τη συχνότερη μορφή της νόσου. Αντιθέτως, ο ΣΔ1 έχει ισχυρότερη γενετική και αυτοάνοση βάση [83].

Η νόσος αποτελεί μείζον παγκόσμιο υγειονομικό πρόβλημα με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα. Το 2019, περίπου 463 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ζούσαν με διαβήτη, αριθμός που αναμένεται να φτάσει τα 700 εκατομμύρια έως το 2045. Η παγκόσμια επικράτηση στους ενήλικες ηλικίας 20–79 ετών εκτιμάται στο 9,3%, με προβλεπόμενη αύξηση στο 10,9% ως το 2045. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι περίπου το 74% των διαβητικών ζουν σε χώρες με χαμηλό ή μεσαίο εισόδημα, όπου η πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα και φαρμακευτική αγωγή είναι περιορισμένη [84]. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του ΣΔ ακολουθεί παρόμοια αυξητική τάση, με ποσοστά που αγγίζουν το 10% του ενήλικου πληθυσμού. Εκτιμάται, μάλιστα, ότι πάνω από το 30% των περιπτώσεων παραμένει αδιάγνωστο, γεγονός που καθιστά τον έγκαιρο εντοπισμό και την πρόληψη ιδιαίτερα σημαντικούς παράγοντες στη δημόσια υγεία [85]. Ο ΣΔ συγκαταλέγεται στις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Η αυξανόμενη επίπτωσή του σχετίζεται κυρίως με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, τις διατροφικές επιλογές, τη μείωση της φυσικής δραστηριότητας και τη γενικότερη περιβαλλοντική επιβάρυνση [83]. Η κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών του ΣΔ, αλλά και η διερεύνηση παραγόντων όπως το εντερικό μικροβίωμα, μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών, πρόληψης και θεραπείας [31].

3.2 Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο (ΣΔ) ταξινομείται σε διάφορους τύπους, ανάλογα με την αιτιολογία, τη φυσική ιστορία και τους μηχανισμούς που οδηγούν στην υπεργλυκαιμία. Οι δύο κύριες μορφές είναι ο ΣΔ τύπου 1 και ο ΣΔ τύπου 2, με διακριτά παθογενετικά χαρακτηριστικά και θεραπευτικές προσεγγίσεις [81].

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1 (ΣΔ1)

Ο ΣΔ1, παλαιότερα γνωστός ως ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης, χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την πλήρη ή σχεδόν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης [82][86]. Η καταστροφή αυτή οφείλεται σε ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών επιδράσεων, όπως ιογενείς λοιμώξεις, έκθεση σε τοξικές ουσίες ή σχηματισμό αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων [86][87]. Η νόσος εκδηλώνεται κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, συνήθως πριν από την ηλικία των 35 ετών. Υπάρχει και μια ιδιαίτερη μορφή του ΣΔ1, ο ιδιοπαθής διαβήτης τύπου 1, ο οποίος δεν συνοδεύεται από ενδείξεις αυτοανοσίας και δεν έχει πλήρως διευκρινισμένη αιτιολογία. Η μορφή αυτή παρατηρείται συχνότερα σε άτομα Αφρικανικής ή Ασιατικής καταγωγής [87]. Η θεραπευτική διαχείριση του ΣΔ1 βασίζεται στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ασθενών. Η διατήρηση της γλυκαιμίας σε

φυσιολογικά επίπεδα απαιτεί εντατική παρακολούθηση, ρύθμιση της δόσης ινσουλίνης, ισορροπημένη διατροφή και φυσική δραστηριότητα [82].

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ2)

Ο ΣΔ2 αποτελεί τη συχνότερη μορφή της νόσου, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από περιφερική αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, συνοδευόμενη από προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος [83][88]. Το αποτέλεσμα είναι η ανεπαρκής παραγωγή ινσουλίνης σε σχέση με τις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού, οδηγώντας σε χρόνια υπεργλυκαιμία. Ο ΣΔ2 σχετίζεται στενά με την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, τη δυτικού τύπου διατροφή, καθώς και με γενετική προδιάθεση και άλλους μεταβολικούς παράγοντες, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο [31][88]. Στα πρώιμα στάδια, η νόσος μπορεί να ελεγχθεί με υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και χορήγηση από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων. Ωστόσο, καθώς εξελίσσεται, συχνά απαιτείται εντατικότερη φαρμακευτική αγωγή, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει και ινσουλinoθεραπεία [82][88].

3.3 Συσχέτιση Σακχαρώδη Διαβήτη και Εντερικού Μικροβιώματος

Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική έρευνα έχει αναδείξει τη συσχέτιση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του ΣΔ2. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού, στη φλεγμονώδη απόκριση και στην ανοσολογική λειτουργία, παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια του διαβήτη [15][31].

Η πρώτη μελέτη (2010) που ανέλυσε το εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με ΣΔ2 αποκάλυψε σημαντικές μικροβιακές διαφοροποιήσεις σε σύγκριση με υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των βακτηρίων *Clostridia* και *Firmicutes*, ενώ τα επίπεδα της κατηγορίας *Betaproteobacteria* ήταν αυξημένα και συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος. Επιπλέον, οι αναλογίες *Bacteroidetes* προς *Firmicutes* και *Bacteroides-Prevotella* προς *C. coccoides-E. rectale* παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη γλυκόζη του πλάσματος, υποδεικνύοντας ότι οι διαταραχές στη μικροχλωρίδα μπορεί να επηρεάζουν τη μεταβολική ρύθμιση [89]. Το 2012, μια πιο εκτεταμένη μεταγονιδιωμιακή μελέτη (MGWAS) επιβεβαίωσε τη σύνδεση μεταξύ του μικροβιώματος και του διαβήτη, αναδεικνύοντας ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 παρουσίαζαν μέτρια μικροβιακή δυσβίωση. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε μειωμένη αφθονία βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό άλας (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Clostridiales* sp. SS3/4), τα οποία σχετίζονται με την εντερική υγεία και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αντίθετα, υπήρξε αύξηση των ευκαιριακών παθογόνων βακτηρίων, όπως *Bacteroides*, *Eggerthella lenta*, *Clostridium ramosum* και *Escherichia coli*. Παράλληλα, βακτήρια που διασπούν τη βλεννίνη, όπως το *Akkermansia muciniphila*, και βακτήρια

που μειώνουν τα θειικά, όπως το *Desulfovibrio sp.*, βρέθηκαν αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς [20] [31]. Επιπλέον, μελέτες ανέδειξαν ότι οι μεταβολές στο μικροβίωμα παρατηρούνται ήδη στο στάδιο του προδιαβήτη. Έρευνα των Allin et al. κατέγραψε σημαντική μείωση των *Clostridium* και *Akkermansia muciniphila*, ενώ αντίθετα αυξήθηκαν οι *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* και *Streptococcus*. Η διαπίστωση αυτή υποδηλώνει ότι οι μεταβολές στη μικροχλωρίδα του εντέρου προηγούνται της κλινικής διάγνωσης του διαβήτη, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο του μικροβιώματος ως προγνωστικού δείκτη [90][91].

3.3.1 Πειραματικά Μοντέλα σε Ζώα

Μελέτες σε στείρα ποντίκια έχουν δείξει ότι τα ζώα που δεν διαθέτουν εντερική μικροχλωρίδα εμφανίζουν χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένο σωματικό λίπος σε σύγκριση με ποντίκια με φυσιολογική μικροχλωρίδα [61]. Αυτό υποδηλώνει ότι η παρουσία συγκεκριμένων βακτηριακών πληθυσμών μπορεί να επηρεάζει αρνητικά τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να προδιαθέτει στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Μια από τις πιο σημαντικές μελέτες που επιβεβαιώνουν αυτή τη θεωρία περιελάμβανε τη μεταμόσχευση εντερικής μικροχλωρίδας από παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob) σε στείρα ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα στείρα ποντίκια που έλαβαν τη μικροχλωρίδα των παχύσαρκων ποντικών εμφάνισαν σημαντική αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και του σωματικού λίπους [17]. Το εύρημα αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η εντερική δυσβίωση μπορεί να είναι ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη του ΣΔ2, μέσω μηχανισμών που σχετίζονται με την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, τη μεταβολική φλεγμονή και την παραγωγή SCFAs [15][63].

3.3.2 Μελέτες σε Ανθρώπους

Περαιτέρω επιβεβαίωση του αιτιολογικού ρόλου της μικροχλωρίδας στον ΣΔ2 προέκυψε από μελέτες μεγάλης κλίμακας σε ανθρώπους, οι οποίες ανέλυσαν το μεταγονιδίωμα και τη μικροβιακή σύνθεση σε ασθενείς με διαβήτη και υγιείς μάρτυρες. Μια χαρακτηριστική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 952 εθελοντές στην Ολλανδία χρησιμοποίησε μεταγονιδιωματικές τεχνικές και ανάλυση SCFAs στα κόπρανα για να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ μικροβιώματος και ΣΔ2. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η αύξηση του βουτυρικού, ενός SCFA που παράγεται από συγκεκριμένα εντερικά βακτήρια, σχετίστηκε με βελτιωμένη απόκριση στην ινσουλίνη μετά από δοκιμή ανοχής γλυκόζης [92]. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι το βουτυρικό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της μεταγευματικής ινσουλίνης και στη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας. Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της παραγωγής προπιονικού οξέος και του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2. Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσίαζαν διαταραχές στην παραγωγή και απορρόφηση του προπιονικού, γεγονός που συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών [20][92]. Ακόμη, η ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος έδειξε ότι η αφθονία των *Eubacterium* και *Roseburia intestinalis* ήταν υψηλότερη σε

ασθενείς με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία αυτών των βακτηρίων μπορεί να σχετίζεται με προστατευτική δράση έναντι της ινσουλινοαντίστασης [29][93].

3.4.2 Μεταβολίτες της Τρυπτοφάνης

Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης, που παράγονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, έχουν αναδειχθεί ως σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού και συνδέονται στενά με την παθογένεση του ΣΔ2. Συγκεκριμένα, η ινδόλη προάγει την έκκριση του GLP-1 από τα L κύτταρα του εντέρου, συμβάλλοντας στην αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [94]. Παράλληλα, το ινδολο-3-προπιονικό οξύ (IPA) ενεργοποιεί τον AhR, ο οποίος ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση και καταστέλλει τη χρόνια φλεγμονή, έναν βασικό παράγοντα που συμβάλλει στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μεταβολικών δυσλειτουργιών στον διαβήτη [68][70]. Επιπλέον, η ινδόλη έχει συσχετιστεί με μειωμένη ηπατική στεάτωση, καθώς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ και περιορίζει τη φλεγμονή, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών [95]. Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΣΔ2 εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα αυτών των μεταβολιτών, γεγονός που υποδηλώνει μια δυσμενή μεταβολική προσαρμογή που μπορεί να επιδεινώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπεργλυκαιμία. Συνεπώς, η δυσλειτουργία της μικροβιακής παραγωγής των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη ρύθμιση της γλυκόζης, να ενισχύσει τη φλεγμονώδη απόκριση και να οδηγήσει στην εξέλιξη του διαβήτη, καθιστώντας τους μεταβολίτες αυτούς πολλά υποσχόμενους στόχους για τη διαχείριση της νόσου [94].

3.4.3 N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (TMAO)

Το TMAO έχει αναδειχθεί ως ένας σημαντικός μεταβολικός δείκτης που συνδέεται με την παθογένεση του ΣΔ2 και τις σχετιζόμενες καρδιαγγειακές επιπλοκές. Παράγεται στο ήπαρ από την τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία προέρχεται από τη βακτηριακή διάσπαση διατροφικών συστατικών όπως η χολίνη, η καρνιτίνη και η βεταΐνη, που βρίσκονται κυρίως σε προϊόντα ζωικής προέλευσης (αυγά, κόκκινο κρέας) [91]. Αυξημένα επίπεδα TMAO σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και φλεγμονώδη απόκριση, ενώ έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη [93]. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του περιλαμβάνει τη δυσλειτουργία της σηματοδότησης της ινσουλίνης, την προαγωγή της αθηροσκλήρωσης και την ενίσχυση των φλεγμονωδών οδών στο λιπώδες και αγγειακό σύστημα [6][93]. Δεδομένων των δυσμενών επιδράσεών του, έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικές στρατηγικές για τη μείωση των επιπέδων του, είτε μέσω αναστολής της μικροβιακής παραγωγής TMA (π.χ. με τη χρήση της 3,3-διμεθυλ-1-βουτανόλης - DMB), είτε μέσω φαρμακολογικών παρεμβάσεων όπως η μετοφορμίνη και η βερβερίνη, οι οποίες ρυθμίζουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου και μειώνουν τα επίπεδα TMAO

[6][96]. Παράλληλα, φυτικά πολυφαινολικά εκχυλίσματα, όπως το Taurisolo από κουκούτσια σταφυλιών, φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδά του, υποδεικνύοντας ότι η διατροφή μπορεί να διαδραματίσει ρυθμιστικό ρόλο στην παραγωγή και τις μεταβολικές επιπτώσεις του ΤΜΑΟ. Συνεπώς, η τροποποίηση της μικροχλωρίδας του εντέρου και η μείωση της παραγωγής ΤΜΑΟ αποτελούν ελπιδοφόρες στρατηγικές για την πρόληψη και διαχείριση του διαβήτη, καθώς και για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΣΔ2 [96].

3.4.4 Χολικά οξέα

Τα χολικά οξέα (BAs) δεν λειτουργούν απλώς ως πεπτικά μέσα, αλλά αποτελούν κρίσιμους ρυθμιστές του μεταβολισμού, της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της φλεγμονής, γεγονός που τα συνδέει άμεσα με τον ΣΔ2. Συντίθενται στο ήπαρ από τη χοληστερόλη μέσω της κλασικής και της εναλλακτικής οδού και εκκρίνονται στη χολή, όπου συζεύγονται με ταυρίνη ή γλυκίνη και στη συνέχεια μετατρέπονται από το εντερικό μικροβίωμα σε δευτερογενή χολικά οξέα, όπως το δεοξυχολικό (DCA) και το λιθοχολικό οξύ (LCA) [66]. Η σηματοδότηση των BAs επιτελείται κυρίως μέσω του υποδοχέα FXR και του υποδοχέα TGR5, οι οποίοι εμπλέκονται στη ρύθμιση της γλυκόζης, της ινσουλινοευαισθησίας και του ενεργειακού μεταβολισμού [67][97]. Η ενεργοποίηση του FXR μειώνει τη σύνθεση των χολικών οξέων μέσω καταστολής του ενζύμου CYP7A1 και επάγει την έκκριση του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών FGF15/19, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της ηπατικής μεταβολικής λειτουργίας και της ομοιόστασης των λιπιδίων [97]. Παράλληλα, η ενεργοποίηση του TGR5 αυξάνει την έκκριση του GLP-1, το οποίο προάγει την ινσουλινοευαισθησία και μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα [67].

3.5 Θεραπευτικές Παρεμβάσεις

3.5.1 Χολικά Οξέα

Οι ρυθμιστικές ιδιότητες των χολικών οξέων έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών για τον ΣΔ2, όπως η χρήση ημι-συνθετικών χολικών οξέων, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το ομπετιχολικό οξύ (OCA), το οποίο δρα ως ισχυρός αγωνιστής του FXR, μειώνοντας τη φλεγμονή και βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία [97]. Επιπλέον, ρητίνες δέσμησης χολικών οξέων, όπως η κολεστιμίδη, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη ρύθμιση της γλυκόζης μέσω της ενεργοποίησης της οδού TGR5-cAMP-DIO2. Παρόμοια, η ουρσοδεοξυχολική βερβερίνη (BUDCA) έχει συσχετιστεί με βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης [98]. Ωστόσο, ορισμένες παρεμβάσεις που στοχεύουν στα χολικά οξέα απαιτούν προσοχή, καθώς η μακροχρόνια τροποποίηση του μεταβολισμού τους μπορεί να επηρεάσει τη χολική σύνθεση και να αυξήσει τον κίνδυνο σχηματισμού χολολίθων [97].

3.5.2 Προβιοτικά – Πρεβιοτικά – Συμβιωτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν οφέλη στον ξενιστή. Έρευνες έχουν δείξει ότι συγκεκριμένα στελέχη βακτηρίων, όπως το *Bifidobacterium* και ο *Lactobacillus*, μπορούν να ενισχύσουν τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και να μειώσουν τη συστηματική φλεγμονή [23] [24]. Για παράδειγμα, η χορήγηση *Bifidobacterium lactis* και *Lactobacillus rhamnosus* προκάλεσε αύξηση της έκφρασης του PPAR γ , βελτιώνοντας την ινσουλινευαισθησία σε παχύσαρκα ποντίκια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά [99]. Επιπλέον, το *Bifidobacterium longum* και ο *Lactobacillus* έχουν συσχετιστεί με αυξημένη έκκριση του GLP-1 και της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10, ενώ το *Lactobacillus fermentum* προώθησε την έκφραση του GLUT4 και της πρωτεΐνης ZO-1, οδηγώντας σε βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη [24][99].

Παράλληλα, η ινσουλίνη, μια καλά μελετημένη πρεβιοτική ίνα, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως καταγράφηκε σε κλινική δοκιμή, όπου η κατανάλωσή της οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή SCFAs και βελτίωση της οξείδωσης των λιπιδίων [77]. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η συμπλήρωση εστέρων ινουλίνης-προπιονικού προήγαγε την έκκριση GLP-1, μειώνοντας τον ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους.

Από την άλλη η συνδυασμένη χορήγηση *Lactobacillus paracasei* με ολιγοφρουκτόζη φάνηκε να μειώνει τη φλεγμονώδη απόκριση μέσω της αναστολής της οδού TLR4-NF- κ B, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποίησε τη σηματοδότηση MAPK p38, βελτιώνοντας έτσι τη μεταβολική ισορροπία [100]. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά ευρήματα, η χρήση συμβιωτικών δεν έχει ακόμη λάβει επίσημες ρυθμιστικές εγκρίσεις, καθώς απαιτούνται επιπλέον κλινικές δοκιμές για να προσδιοριστούν οι βέλτιστες αναλογίες προβιοτικών και πρεβιοτικών, καθώς και η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους [22] [100].

3.5.3 Μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων (FMT)

Προκλινικές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας από υγιείς ανθρώπους σε διαβητικά ποντίκια βελτίωσε τις μεταβολικές διαταραχές μέσω αλλαγών στη βακτηριακή σύνθεση και αύξησης της παραγωγής των SCFAs. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα GPR43 από τα SCFAs προώθησε την απελευθέρωση του GLP-1, ενισχύοντας έτσι τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης [63] [80]. Αντίστροφα, ποντίκια που υποβλήθηκαν σε FMT με μικροχλωρίδα προερχόμενη από ασθενείς με ΣΔ2 παρουσίασαν μεταβολικές διαταραχές, δυσλειτουργία στη ρύθμιση της γλυκόζης και αλλοιώσεις στον μεταβολισμό των BAs [73] [80]. Η μεταβολική αυτή απορρύθμιση δείχνει ότι η σύνθεση του

μικροβιώματος είναι καθοριστικός παράγοντας στην προδιάθεση ή προστασία από τον ΣΔ2. Ακόμη, μελέτες σε ανθρώπους επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα, καθώς η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας από άπαχους δότες σε ασθενείς με ΣΔ2 φάνηκε να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να προκαλεί μεταβολές στη βακτηριακή κοινότητα του εντέρου [79][92]. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για τη βελτιστοποίηση της επιλογής δοτών, της συχνότητας εφαρμογής και της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας καθώς η πολυπλοκότητα της εντερικής μικροχλωρίδας και οι πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις καθιστούν απαραίτητη τη διερεύνηση των μηχανισμών δράσης του FMT στον μεταβολισμό του ΣΔ2 [92].

3.5.4 Διατροφικές Παρεμβάσεις

Οι διατροφικές παρεμβάσεις διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ΣΔ2, καθώς η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού (CR) έχει συσχετιστεί με ύφεση της νόσου σε ποσοστό έως και 80% των παχύσαρκων ασθενών [99]. Οι μεταβολικές επιδράσεις της HFD περιλαμβάνουν την αύξηση φλεγμονωδών μεταβολιτών, όπως το TMAO, καθώς και τη μείωση των SCFAs, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά τον μεταβολισμό και την ανοσολογική απόκριση. Επιπλέον, η HFD έχει συσχετιστεί με αύξηση των *Escherichia coli*, *Klebsiella* και *Shigella*, καθώς και με μείωση των *Lactobacillus*, γεγονός που ενδέχεται να λειτουργεί ως πρώιμος προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης ΣΔ2. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να προάγει επίσης την αύξηση του αριθμού των β-κυττάρων και να περιορίζει την ανοσολογική επίθεση στα παγκρεατικά νησίδια, παρέχοντας έναν πιθανό προστατευτικό μηχανισμό, ο οποίος χρήζει περαιτέρω διερεύνησης [100].

Κεφάλαιο 4ο - Η Επίδραση της Διατροφής στο Εντερικό Μικροβίωμα και στις Μεταβολικές Νόσους

4.1 Εισαγωγή

Η διατροφή αποτελεί έναν από τους πλέον καθοριστικούς και τροποποιήσιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση, τη λειτουργία και τη μεταβολική δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος. Τα τελευταία χρόνια, έχει καταστεί σαφές ότι οι διατροφικές συνήθειες δεν επηρεάζουν μόνο την πρόσληψη ενέργειας και την κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών, αλλά διαμορφώνουν άμεσα και έμμεσα το μικροβιακό οικοσύστημα του εντέρου, το οποίο με τη σειρά του ρυθμίζει σημαντικές φυσιολογικές διεργασίες του ξενιστή, όπως η ενεργειακή ομοιόσταση, η φλεγμονώδης απόκριση και ο μεταβολισμός της γλυκόζης [31][42].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια, η αλλοίωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και η απώλεια της ισορροπίας (δυσβίωση) συσχετίζονται στενά με την παθογένεια της παχυσαρκίας και

του ΣΔ2. Σε αυτό το πλαίσιο, η διατροφή αποκτά διπλή σημασία καθώς αφενός εξετάζεται ως αιτιολογικός παράγοντας μεταβολικών διαταραχών, και αφετέρου ως θεραπευτικό εργαλείο για την αποκατάσταση της ευρωστίας του μικροβιώματος και τη ρύθμιση των σχετιζόμενων νόσων [12][75].

4.2 Υδατάνθρακες και Εντερικό Μικροβίωμα

Οι υδατάνθρακες αποτελούν το βασικό ενεργειακό υπόστρωμα της ανθρώπινης διατροφής και ταυτόχρονα μία από τις κύριες πηγές τροφής για τα βακτήρια του παχέος εντέρου. Η επίδρασή τους στο εντερικό μικροβίωμα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποσότητα, την ποιότητα και την πεπτικότητα τους. Ειδικότερα, οι μη απορροφήσιμοι υδατάνθρακες (π.χ. διαιτητικές ίνες, ανθεκτικό άμυλο, ολιγοσακχαρίτες) φθάνουν στο παχύ έντερο αδιάσπαστοι και υποβάλλονται σε ζύμωση από εντερικούς μικροοργανισμούς, οδηγώντας στην παραγωγή SCFAs [15][16][63].

Τα SCFAs έχουν ευεργετικές επιδράσεις στον οργανισμό, καθώς ενισχύουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση, βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω υποδοχέων όπως ο GPR41, GPR43 και TGR5 [15][31]. Ακόμη, η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών σχετίζεται με την αύξηση της αφθονίας βακτηρίων όπως τα *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.* και *Bifidobacterium spp.*, τα οποία είναι ικανά να παράγουν βουτυρικό οξύ, υποδεικνύοντας ένα πιο «ευεργετικό» μικροβιακό προφίλ [14][76]. Αντίθετα, η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων ή ταχέως απορροφήσιμων υδατανθράκων, όπως η σακχαρόζη και η φρουκτόζη, έχει συσχετιστεί με δυσβίωση, μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και αύξηση βακτηρίων που συνδέονται με φλεγμονώδεις και μεταβολικές διαταραχές, όπως τα *Proteobacteria* [25][50]. Επιπλέον, υπερκατανάλωση απλών σακχάρων έχει συνδεθεί με αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και παραγωγή ενδοτοξινών, που ενεργοποιούν ανοσολογικές αποκρίσεις χαμηλού βαθμού και ενισχύουν την ινσουλinoαντίσταση [55]. Σε αυτό το πλαίσιο, η ποιοτική σύσταση των υδατανθράκων αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τη διαμόρφωση ενός ευνοϊκού μικροβιώματος. Η πρόσληψη πλούσιων σε ίνες και σύνθετους υδατάνθρακες τροφών (όσπρια, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης) φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο, σε αντίθεση με την τυπική "δυτικού τύπου" δίαιτα που είναι φτωχή σε ίνες και πλούσια σε σάκχαρα και λίπη [42][75].

4.3 Λίπη και Εντερικό Μικροβίωμα

Τα διαιτητικά λιπαρά οξέα αποτελούν σημαντικό συστατικό της ανθρώπινης διατροφής, ωστόσο η ποσότητα και ο τύπος των προσλαμβανόμενων λιπών έχουν αποδειχθεί κρίσιμοι για τη σύσταση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Η υπερκατανάλωση κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων, που είναι χαρακτηριστική του δυτικού τρόπου διατροφής, έχει συσχετιστεί με τη μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας και την αύξηση φλεγμονωδών βακτηριακών πληθυσμών, όπως τα

Bilophila wadsworthia και *Enterobacteriaceae* [43][55][101]. Παράλληλα, έχει αναφερθεί ότι δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λίπη προάγουν την αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και τη διέλευση LPS στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και την πρόκληση μεταβολικής φλεγμονής [31][55]. Το φαινόμενο αυτό, γνωστό ως μεταβολική ενδοτοξιναιμία, έχει άμεση σχέση με την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας [55][100]. Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή ΤΜΑΟ από την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ζωικά λιπαρά έχει συνδεθεί με τον διαβήτη και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα [78][93]. Αντίθετα, η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κυρίως ω-3 (όπως EPA και DHA), φαίνεται να ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, ενισχύοντας την παρουσία βακτηρίων με ευεργετικό προφίλ, όπως τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* [99][102]. Έχει βρεθεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τη συγκέντρωση LPS στο πλάσμα και συμβάλλουν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [43][102]. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν επίσης ότι μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή SCFAs και να βελτιώσουν τη λειτουργία του εντερικού φραγμού [31][76]. Επομένως, τα διαθέσιμα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ποιότητα του προσλαμβανόμενου λίπους είναι καθοριστική για τη διατήρηση ενός ευνοϊκού μικροβιακού προφίλ. Η μείωση των κορεσμένων λιπαρών και η ενίσχυση των πολυακόρεστων λιπαρών, ειδικά ω-3, αποτελεί διατροφική στρατηγική με πιθανές προστατευτικές επιδράσεις στην παθογένεση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2, μέσω της ρύθμισης του μικροβιώματος και της μείωσης της μεταβολικής φλεγμονής [76].

4.4 Πρωτεΐνες και Εντερικό Μικροβίωμα

Οι διατροφικές πρωτεΐνες, αν και αποτελούν βασικό δομικό και λειτουργικό συστατικό της διατροφής, επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα με τρόπους που εξαρτώνται τόσο από την ποσότητα όσο και από την πηγή προέλευσής τους (φυτική ή ζωική). Σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες δεν αποτελούν πρωταρχικό υπόστρωμα για τα εντερικά βακτήρια· ωστόσο, το ποσοστό της πρωτεΐνης που δεν απορροφάτε στο λεπτό έντερο φτάνει στο παχύ έντερο, όπου υποβάλλεται σε ζύμωση (πρωτεόλυση) από την εντερική μικροχλωρίδα [103][104]. Η βακτηριακή αποικοδόμηση πρωτεϊνών παράγει μεταβολίτες όπως η αμμωνία, οι αμίνες, τα φαινολικά και ινδολικά παράγωγα, εκ των οποίων αρκετοί έχουν τοξική ή φλεγμονώδη δράση στον εντερικό ιστό και μπορεί να επηρεάζουν δυσμενώς τη μεταβολική ομοιόσταση [93][95][104]. Ειδικότερα, υψηλή κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης, ιδιαίτερα από επεξεργασμένα ή κόκκινα κρέατα, έχει συνδεθεί με αύξηση βακτηρίων όπως τα *Bacteroides* και *Alistipes*, τα οποία σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή ενδοτοξινών και δυσβίωση [104]. Ταυτόχρονα, προάγεται η παραγωγή τριμεθυλαμίνης (TMA), πρόδρομου του ΤΜΑΟ, που έχει συσχετιστεί με ινσουλινοαντίσταση και καρδιομεταβολικά νοσήματα [78][93].

Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες (π.χ. όσπρια, καρποί, δημητριακά ολικής άλεσης) φαίνεται να προάγουν την ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας και να ενισχύουν την ανάπτυξη

ωφέλιμων βακτηριακών ειδών, όπως τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* [99][104]. Οι φυτικές πρωτεΐνες συνδυάζονται συχνά με φυτικές ίνες και πολυφαινόλες, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω τη θετική τους επίδραση στο εντερικό περιβάλλον. Επιπλέον, η ποσότητα πρωτεΐνης που καταναλώνεται μπορεί να επηρεάσει τη μικροβιακή ισορροπία. Συγκεκριμένα, δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (HPD), αν δεν συνοδεύονται από επαρκή πρόσληψη ινών, μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη παραγωγή SCFAs και αυξημένη συγκέντρωση επιβλαβών πρωτεολυτικών μεταβολιτών [76][103]. Σε αντίθεση, ένα καλά σχεδιασμένο διατροφικό πρότυπο που περιλαμβάνει μέτρια ποσότητα πρωτεΐνης από ποικίλες πηγές, σε συνδυασμό με προβιοτικά ή πρεβιοτικά, μπορεί να εξισορροπήσει την επίδραση της πρωτεϊνικής ζύμωσης και να υποστηρίξει τη μεταβολική υγεία [99][104].

4.5 Διατροφικά Πρότυπα και Εντερικό Μικροβίωμα

Εκτός από τα επιμέρους μακροθρεπτικά συστατικά, ο τρόπος με τον οποίο αυτά συνδυάζονται μέσα σε ευρύτερα διατροφικά πρότυπα φαίνεται να επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα με πιο συνολικό και συστημικό τρόπο. Η ποιότητα, η ποικιλία και η ισορροπία των τροφίμων διαμορφώνει διαχρονικά τη μικροβιακή ποικιλομορφία, την παραγωγή μεταβολιτών και την εντερική φλεγμονώδη απόκριση, επηρεάζοντας άμεσα ή έμμεσα την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών όπως η παχυσαρκία και ο ΣΔ2. Παρακάτω παρουσιάζονται τα πιο μελετημένα διατροφικά πρότυπα και η επίδρασή τους στο μικροβίωμα [99].

4.5.1 Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ)

Η ΜΔ αποτελεί ένα από τα πλέον μελετημένα και τεκμηριωμένα διατροφικά πρότυπα, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και ελαιολάδου (κυρίως εξαιρετικά παρθένου), μέτρια πρόσληψη ψαριών και γαλακτοκομικών, και περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων τροφών και ζάχαρης. Πλήθος ερευνών έχει δείξει ότι η υιοθέτηση της ΜΔ επηρεάζει θετικά τη σύσταση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, έχει συσχετιστεί με αύξηση των ειδών *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Oscillospira* και *Ruminococcus*, τα οποία σχετίζονται με την παραγωγή βουτυρικού οξέος, ενισχύοντας την αντιφλεγμονώδη προστασία του εντέρου και τη μεταβολική υγεία [75]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την αφθονία του *Parabacteroides distasonis*, ενός είδους με αποδεδειγμένη αντιπαχυσαρκική δράση μέσω της παραγωγής μεταβολιτών που αναστέλλουν τη λιπογένεση και μειώνουν τη φλεγμονή [73]. Ακόμη, σε μελέτες παρατήρησης, η ΜΔ σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα και στο πλάσμα, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της όρεξης, της γλυκαιμίας και της λιπιδαιμίας [78].

Επιπλέον, έρευνες έχουν δείξει ότι άτομα που ακολουθούν αυτού του τύπου διατροφή έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις του TMAO, ενός μεταβολίτη που σχετίζεται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο και αντίσταση στην ινσουλίνη [75]. Παράλληλα, η MD φαίνεται να ενισχύει τη λειτουργικότητα του εντερικού φραγμού, μέσω της ρύθμισης της έκφρασης των tight junctions, αλλά και να συμβάλλει στην καταστολή των φλεγμονωδών αποκρίσεων μέσω της αύξησης του IL-10 και της μείωσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών [73][78]. Κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών σε παχύσαρκους άνδρες έδειξε ότι η προσκόλληση στη MD οδήγησε σε μείωση των βακτηρίων *Prevotella* και αύξηση των *Oscillospira* και *Roseburia* spp., με παράλληλη μείωση της CRP και βελτίωση της ινσουλिनoευαισθησίας. Η συνολική εικόνα καταδεικνύει ότι η Μεσογειακή διατροφή ενισχύει ένα μικροβίωμα μεταβολικά προστατευτικό, μειώνοντας τη φλεγμονή και υποστηρίζοντας την ορμονική και μεταβολική ισορροπία, καθιστώντας την μια εξαιρετική στρατηγική για την πρόληψη και διαχείριση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 [75].

4.5.2 Δυτικού Τύπου Διατροφή (Western Diet – WD)

Η WD χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, απλών σακχάρων, εξευγενισμένων δημητριακών, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, καθώς και επεξεργασμένων τροφίμων με χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και μικροθρεπτικά συστατικά. Το συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής έχει συσχετιστεί με σημαντικές δυσμενείς επιδράσεις στο εντερικό μικροβίωμα, όπως μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας, αύξηση των παθογόνων ειδών (π.χ. *Proteobacteria*) και μείωση των ευεργετικών βακτηρίων, όπως τα *Bifidobacteria* και *Faecalibacterium prausnitzii* [25][91]. Η κατανάλωση τροφών χαμηλών σε φυτικές ίνες μειώνει την παραγωγή SCFAs, όπως το βουτυρικό οξύ, το οποίο είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης, της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και της αντιφλεγμονώδους δραστηριότητας [14][15]. Η μείωση αυτών των μεταβολιτών συμβάλλει στη διαταραχή της εντερικής διαπερατότητας, επιτρέποντας τη διαφυγή ενδοτοξινών, όπως το LPS, στην κυκλοφορία του αίματος και πυροδοτώντας χρόνια φλεγμονή [55]. Επιπλέον, η WD ενισχύει την παραγωγή του TMAO, ενός μικροβιακού μεταβολίτη που έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιομεταβολικά νοσήματα, περιλαμβανομένων της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 [78]. Η υπερκατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών και λίπους έχει επίσης συνδεθεί με την αυξημένη παρουσία μικροβιακών παραγώγων της τρυπτοφάνης που ενισχύουν τη φλεγμονή μέσω υποδοχέων όπως ο AhR [94][95].

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους έχουν δείξει ότι η WD μπορεί να προκαλέσει ταχεία δυσβίωση, να αυξήσει τη φλεγμονώδη απόκριση και να συμβάλλει στην ανάπτυξη ινσουλिनoαντίστασης [91][101]. Η χαμηλή μικροβιακή ποικιλομορφία που παρατηρείται σε άτομα με μακροχρόνια

προσκόλληση στη WD σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος, μεταβολική δυσλειτουργία και υψηλότερα επίπεδα σπλαχνικού λίπους [26][93].

Συνεπώς, η MD δεν αποτελεί απλώς έναν επιβαρυντικό παράγοντα, αλλά έναν κρίσιμο διαμεσολαβητή μεταξύ ανθυγιεινής διατροφής, δυσβίωσης και μεταβολικών παθήσεων. Η απομάκρυνση από αυτό το διατροφικό πρότυπο είναι απαραίτητη για την πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 μέσω της αποκατάστασης της εντερικής μικροβιακής ισορροπίας [93].

4.5.3 Φυτοφαγική (Vegan) Διατροφή

Η vegan διατροφή βασίζεται αποκλειστικά στην κατανάλωση τροφών φυτικής προέλευσης, με υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και σπόρων, ενώ αποκλείει πλήρως τα ζωικά προϊόντα, όπως κρέας, ψάρια, αυγά και γαλακτοκομικά. Η φυτική προέλευση των τροφών προσφέρει πλούτο σε φυτοχημικά (καροτενοειδή, πολυφαινόλες, φλαβονοειδή), τα οποία έχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση, ενώ δρουν ευνοϊκά και στη ρύθμιση του εντερικού μικροβιώματος [105].

Παρότι δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί αν η vegan διατροφή σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο μικροβιακό προφίλ, έχει παρατηρηθεί αυξημένος λόγος *Prevotella/Bacteroides* σε άτομα με υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών, χαρακτηριστικό που αντικατοπτρίζει ένα μικροβίωμα πιο κοντά στα πρότυπα μη δυτικών κοινωνιών (Ασία, Αφρική, Νότια Αμερική) [25]. Η αυξημένη κατανάλωση μη απορροφήσιμων υδατανθράκων, όπως πίτουρο σιταριού, ανθεκτικό άμυλο και κριθάρι ολικής άλεσης, έχει συνδεθεί με αύξηση των *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Roseburia* και *Eubacterium rectale* [104], ενώ καταστέλλεται η ανάπτυξη εν δυνάμει παθογόνων βακτηρίων του φύλου *Clostridium* και της οικογένειας *Enterobacteriaceae* [105]. Η κατανάλωση πλούσιων σε πολυφαινόλες φυτικών τροφών (π.χ. φρούτα του δάσους, τσάι, σταφύλια, κακάο) ενισχύει περαιτέρω την αφθονία των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, βακτήρια που συμβάλλουν στην προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς, στην οξίνιση του εντέρου και στην παραγωγή SCFAs (οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ) [29][30]. Οι μεταβολίτες αυτοί σχετίζονται με βελτίωση της γλυκόζης αίματος, αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας, αντιφλεγμονώδη δράση, και πρόληψη της παχυσαρκίας μέσω της ρύθμισης του λιπιδικού μεταβολισμού και της επαγωγής της λιποξείδωσης [105][106]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η φυτοφαγική διατροφή, εφόσον δεν είναι ισορροπημένη, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή πρόσληψη ορισμένων απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, όπως ω-3 λιπαρά, βιταμίνη B12, σίδηρος και ψευδάργυρος. Ωστόσο, όταν σχεδιάζεται σωστά, μπορεί να αποτελέσει μια ισχυρή στρατηγική παρέμβαση για τη διατήρηση μικροβιακής ισορροπίας και τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας, προσφέροντας προστασία έναντι του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και της παχυσαρκίας [106].

4.5.4 Κετογονική Διατροφή και Μεταβολική Υγεία

Η κετογονική διατροφή (KD), που χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων και αυξημένη κατανάλωση λιπών, έχει μελετηθεί εκτενώς για τον ρόλο της στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στη βελτίωση της μεταβολικής υγείας. Η απότομη μείωση των υδατανθράκων οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση και παραγωγή κετονικών σωμάτων, τα οποία φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και ρυθμιστικό ρόλο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη [107]. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η KD επιδρά και στο εντερικό μικροβίωμα, παίζοντας ρόλο στην πρόληψη και διαχείριση της παχυσαρκίας και του ΣΔ2. Σε μελέτες με παχύσαρκα άτομα ή ζωικά μοντέλα, η KD προκάλεσε αύξηση των *Akkermansia muciniphila* και *Christensenellaceae*, μικροοργανισμών που σχετίζονται με βελτιωμένη εντερική ακεραιότητα, μεταβολική ευελιξία και απώλεια βάρους [108]. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε μείωση βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό, όπως το *Eubacterium rectale* και το *Roseburia*, κάτι που ενδέχεται να περιορίζει την αντιφλεγμονώδη προστασία του εντέρου. Η KD φαίνεται επίσης να επηρεάζει θετικά τη ρύθμιση της γλυκόζης, μέσω τροποποίησης του μικροβιώματος αλλά και ενδογενών μηχανισμών. Μεταξύ αυτών, περιλαμβάνονται η μείωση της εντερικής διαπερατότητας, η ελάττωση της χαμηλού βαθμού φλεγμονής και η βελτίωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης, παράγοντες που είναι κρίσιμοι τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση του ΣΔ2. Ωστόσο, η δραστική μείωση των φυτικών ινών μπορεί μακροπρόθεσμα να επηρεάσει αρνητικά τη μικροβιακή ποικιλομορφία και την παραγωγή SCFAs, γι' αυτό και η εφαρμογή της απαιτεί διατροφική παρακολούθηση και προσεκτική εξατομίκευση. Επομένως, η KD εμφανίζει προοπτική ως μεταβολική παρέμβαση για την παχυσαρκία και τον ΣΔ2, κυρίως μέσω μικροβιακών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών, αν και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο εντερικό οικοσύστημα [107].

Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία ανέδειξε τη βαθιά, αμφίδρομη και πολυπαραγοντική σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και των δύο σημαντικότερων μεταβολικών διαταραχών της σύγχρονης εποχής, την παχυσαρκία και τον ΣΔ2. Το εντερικό μικροβίωμα αναγνωρίζεται πλέον ως ένας κρίσιμος μεταβολικός και ανοσολογικός ρυθμιστής, του οποίου η ισορροπία ή διαταραχή μπορεί να επηρεάσει ευρύτερα τη συστημική υγεία. Η κατάσταση της μικροβιακής δυσβίωσης συνδέεται με χαμηλού βαθμού φλεγμονή, αυξημένη εντερική διαπερατότητα, ενεργοποίηση ανοσολογικών οδών και αλλοιώσεις στην αξιοποίηση και αποθήκευση ενέργειας. Κεντρικό ρόλο σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις διαδραματίζουν οι μικροβιακοί μεταβολίτες (όπως τα SCFAs, τα χολικά οξέα, το TMAO και οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης), οι οποίοι ρυθμίζουν κρίσιμες μεταβολικές και ορμονικές οδούς μέσω υποδοχέων όπως

οι FXR, TGR5, GPR41/43 και AhR. Οι σύγχρονες επιστημονικές εξελίξεις καταδεικνύουν ότι η ρύθμιση της σύστασης και της λειτουργίας του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να αποτελέσει ένα υποσχόμενο θεραπευτικό εργαλείο. Παρεμβάσεις όπως η χορήγηση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιοτικών, FMT καθώς και η υιοθέτηση εξατομικευμένων διατροφικών προτύπων (όπως η μεσογειακή, η φυτοφαγική και η κετογονική δίαιτα), έχουν δείξει σημαντική δυναμική στη βελτίωση του μεταβολικού προφίλ.

Συνολικά, η μελέτη του εντερικού μικροβιώματος αναδεικνύεται σε πεδίο με εξαιρετικές προοπτικές για την πρόληψη, πρόγνωση και εξατομικευμένη θεραπεία της παχυσαρκίας και του ΣΔ2. Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων το μικροβίωμα αλληλεπιδρά με το μεταβολισμό και το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη καινοτόμων, στοχευμένων παρεμβάσεων, ενισχύοντας την ολιστική και αιτιολογικά καθοδηγούμενη προσέγγιση στη διαχείριση των μεταβολικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, 1–18.
2. Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). *The microbiota–gut–brain axis in obesity. The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(10), 747–756.
3. Gérard, P. (2015). *Gut microbiota and obesity. Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(1), 147–162.
4. Liu, B., Liu, X., Liang, Z., & Wang, J. (2021). *Gut microbiota in obesity. World Journal of Gastroenterology*, 27(25), 3837–3850.
5. Geng, J., Ni, Q., Sun, W., Li, L., & Feng, X. (2022). *The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112678.
6. Iatcu, C. O., Steen, A., & Covasa, M. (2021). *Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. Nutrients*, 14(1), 166.
7. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). *Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biology*, 14(8), e1002533.
8. Li, Y., Zhang, S., Yin, X., Zhang, M., Qiao, J., Xin, X., Chang, M., Gao, C., Li, Y., & Li, X. (2021). *The Gut Microbiota and Its Relevance to Peripheral Lymphocyte Subpopulations and Cytokines in Patients with Rheumatoid Arthritis. Journal of Immunology Research*, 2021, 1–9.
9. De Vos, W. M., Tilg, H., Van Hul, M., & Cani, P. D. (2022b). *Gut microbiome and health: mechanistic insights. Gut*, 71(5), 1020–1032.
10. Wang, X., Yang, S., Li, S., Zhao, L., Hao, Y., Qin, J., Zhang, L., Zhang, C., Bian, W., Zuo, L., Gao, X., Zhu, B., Lei, X. G., Gu, Z., Cui, W., Xu, X., Li, Z., Zhu, B., Li, Y., . . . Ren, F. (2020). *Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. Gut*, 69(12), 2131–2142.
11. Montanari, C., Parolisi, S., Borghi, E., Putignani, L., Bassanini, G., Zuvadelli, J., Bonfanti, C., Tummolo, A., Vici, C. D., Biasucci, G., Burlina, A., Carbone, M. T., & Verduci, E. (2021). *Dysbiosis, host metabolism, and non-communicable diseases: dialogue in the inborn errors of metabolism. Frontiers in Physiology*, 12.

12. Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., & Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein & Cell*, 9(5), 397–403.
13. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–30.
14. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009;294(1):1–8.
15. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–45.
16. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013;54(9):2325–40.
17. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31.
18. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070–5.
19. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306.
20. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60.
21. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Front Microbiol*. 2016;7:925.
22. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):39–51.
23. Arbolea S, Watkins C, Stanton C, Ross RP. Gut Bifidobacteria populations in human health and aging. *Front Microbiol*. 2016;7:1204.
24. Ruiz L, Delgado S, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and their molecular communication with the immune system. *Front Microbiol*. 2017;8:2345.
25. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*. 2015;33(9):496–503.
26. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4223–33.
27. Derrien M, Collado MC, Ben-Amor K, Salminen S, de Vos WM. The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(5):1646–8.
28. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688–93.
29. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*. 2016;7:185.
30. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24(2):160–8.
31. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):261–73.
32. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell*. 2014;159(4):789–799.
33. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210–215.
34. Sharon, I., Quijada, N. M., Pasolli, E., Fabbri, M., Vitali, F., Agamennone, V., Dötsch, A., Selberherr, E., Grau, J. H., Meixner, M., Liere, K., Ercolini, D., De Filippo, C., Caderni, G.,

- Brigidi, P., & Turrioni, S. (2022). The core human microbiome: Does it exist and how can we find it? A critical review of the concept. *Nutrients*, 14(14), 2872.
35. Franzosa, E. A., Huang, K., Meadow, J. F., Gevers, D., Lemon, K. P., Bohannon, B. J. M., & Huttenhower, C. (2015). Identifying personal microbiomes using metagenomic codes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), E2930–E2938.
 36. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–5.
 37. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65.
 38. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:86.
 39. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117–21.
 40. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703.
 41. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 probiotic strains in premature infants. *J Pediatr*. 2009;155(3):393–8.
 42. Moszak, M., Szulińska, M., & Bogdański, P. (2020). You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients*, 12(4), 1096.
 43. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972.
 44. Aragón-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F. J., Álvarez-Mercado, A. I., Olivares-Arancibia, J., & Plaza-Díaz, J. (2021). Impact of exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients*, 13(11), 3999.
 45. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG, et al. Differences in Gut Microbiota Profile between Women with Active Lifestyle and Sedentary Women. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171352.
 46. Leong KSW, Derraik JGB, Hofman PL, Cutfield WS. Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):185–200.
 47. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(3):182–90.
 48. Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*. 2017;66(8):1414–1427.
 49. Tran HQ, Ley RE, Gewirtz AT, Chassaing B. Emulsifiers and the microbiome: the good, the bad, and the unknown. *Cell Research*. 2022;32(1):1–2.
 50. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014;514(7521):181–6.
 51. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Sugar Substitutes in Humans. *Cell*. 2022;185(2):330–345.e12.

52. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The gastrointestinal microbiome: Alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. *Alcohol Res.* 2015;37(2):223–36.
53. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(42):E4485–93.
54. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, et al. Differences in Gut Microbiota Profile between Women with Active Lifestyle and Sedentary Women. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171352.
55. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761–72.
56. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii, 1–253.
57. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Accuracy of body mass index to diagnose obesity in the US adult population. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(6):959–66.
58. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640–9.
59. World Health Organization (WHO). *One in eight people are now living with obesity.* Geneva: WHO; 2024
60. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):95–105.
61. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(44):15718–23.
62. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science.* 2016;352(6285):565–9.
63. Morrison DJ, Preston T. *Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism.* *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200.
64. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Molecular Systems Biology.* 2010;6(1):392.
65. Cani PD, Everard A. *The gut microbiome, endocannabinoids and metabolic disorders.* *Journal of Endocrinology.* 2016;248(2):R1–R8.
66. Sayin SI, Wahlström A, Felin J, Jäntti S, Marschall HU, Bamberg K, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab.* 2013;17(2):225–35.
67. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–77.
68. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham HP, Michel ML, Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med.* 2016;22(6):598–605.
69. Monteleone I, Rizzo A, Sarra M, Sica G, Sileri P, Biancone L, et al. Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2011;141(1):237–48.
70. Zheng W, Zhao F, Zhu J, Han Y, Zhang M, Hou G, et al. AhR governs lipid metabolism: the role of gut microbiota. *Front Microbiol.* 2025;14:1442282.
71. Aron-Wisnewsky J, Clément K, Nieuwdorp M. *Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes?* *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1033–42.

72. Medina DA, et al. Distal gut microbiota from lean vs obese individuals differentially impact host metabolism. *Microbiome*. 2022;10(1):61.
73. Gomes AC, de Oliveira SF, de Castro Moreira ME, et al. Gut microbiota, probiotics and their effect on obesity. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1259–1266.
74. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(6):636–643.
75. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, et al. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613.
76. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–35.
77. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*. 2013;62(8):1112–21.
78. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Molecular mechanisms of prebiotics in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1178155.
79. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611–619.e6.
80. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Fecal microbiota transplantation as a therapeutic strategy for obesity and metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):156–174.
81. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S81–S90.
82. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137–188.
83. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
84. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. Brussels: IDF; 2019.
85. Hellenic Diabetes Association. *Guidelines for the management of diabetes in Greece*. Athens; 2022.
86. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.
87. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents. *JAMA*. 2014;311(17):1778–1786.
88. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773–795.
89. Larsen N, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*. 2010;5(2):e9085.
90. Allin KH, et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810–820.
91. Tilg H, et al. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40–54.
92. Udayappan, S. D., et al. (2017). Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metabolism*, 26(4), 611–619.e6.
93. Zhao L, Zhang C, Feng J, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–6.
94. Agus A, et al. (2018). Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*;23(6):716–724.
95. Roager HM, Licht TR. (2018). Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun*;9(1):3294.
96. Montanaro D, et al. Dietary polyphenols and gut microbiota interactions: Effects on human health and metabolism. *Nutrients*. 2022;14(15):3050.

97. Watanabe M, Houten SM, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1408–18.
98. Mudaliar S, et al. Efficacy and mechanisms of action of bile acid sequestrants in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):986–995.
99. Gomes AC, de Oliveira SF, de Castro Moreira ME, et al. Gut microbiota, probiotics and their effect on obesity. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1259–1266.
100. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Molecular mechanisms of prebiotics in metabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1178155.
101. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*. 2015;22(4):658–668.
102. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2645.
103. Beaumont M, Portune KJ, Steuer N, Lan A, Cerrudo V, Audebert M, et al. Quantity and source of dietary protein influence metabolite production by gut microbiota and intestinal health in rats. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(6):1601110.
104. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, et al. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr*. 2019;6:47.
105. Wolters M, Ahrens J, Romani-Pérez M, Watkins C, Sanz Y, Luyckx K, et al. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. In: International Life Sciences Institute Europe. *Nutr Rev*. 2019;77(Suppl 2):659–71.
106. Medawar E, Huhn S, Villringer A, Witte AV. The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):226.
107. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(8):789–796.
108. Ma J, Li H, Han Y, Cai Z, Zheng W, Lv Y, et al. Ketogenic diet alters gut microbiota composition and ameliorates glucose metabolism in obese mice. *NPJ Sci Food*. 2022;6(1):1–10.