



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΣ
1000 ΜΕΡΕΣ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ : ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ**

ΦΡΑΓΚΟΣ ΜΑΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1^{ος} Μέλος

(Επιβλέπων)

Δ. Παπαδημητρίου

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Μέλος

Α. Βαρβαρήγου

Αφ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

3^{ος} Μέλος

Σ. Σιαχανίδου

Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Ιατρικής Σχολής,
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

THE INFLUENCE OF GUT MICROBIOME DURING THE FIRST 1000S DAYS
OF LIFE ON PEDIATRIC OBESITY: MECHANISMS AND INTERVENTION
STRATEGIES

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ελληνική Περίληψη-Λέξεις κλειδιά.....	4
Abstract-Key words.....	5
1.Εισαγωγή.....	6
2. Σκοπός.....	6
3.Μεθοδολογία.....	7
4.Παιδική Παχυσαρκία: Γενικά Δεδομένα.....	8
4.1. Ορισμός της Παιδικής Παχυσαρκίας.....	8
4.2. Επιδημιολογία Παιδικής Παχυσαρκίας.....	9
4.3. Παράγοντες Κινδύνου.....	10
5. Το Εντερικό Μικροβίωμα.....	13
5.1. Διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος τις πρώτες 1000 μέρες ζωής ...	13
5.2. Βακτήρια κλειδιά στο πρώιμο εντερικό μικροβίωμα.....	16
5.3. Οι λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος.....	19
6. Επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη παιδική παχυσαρκία.....	21
6.1. Το εντερικό μικροβίωμα στη ρύθμιση του βάρους.....	21
6.2. Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος και παιδική παχυσαρκία.....	26
7.Παρέμβασεις στο μικροβίωμα για τη πρόληψη παιδικής παχυσαρκίας.....	29
7.1.Παρεμβάσεις κατά τη κύηση.....	29
7.2. Επιλογή τρόπου τοκετού.....	32
7.3. Μητρικός θηλασμός και σίτιση με φόρμουλα.....	33
7.4. Συμπληρωματική σίτιση.....	34
7.5.Εναλλακτικές στρατηγικές παρέμβασης.....	37
8.Συζήτηση.....	39
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	41

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος κατά τις πρώτες 1000 μέρες ζωής στην ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας, καθώς και η ανάλυση των σχετικών μηχανισμών και στρατηγικών παρέμβασης. Η εργασία βασίζεται στην ανασκόπηση της πρόσφατης επιστημονικής βιβλιογραφίας στοχεύοντας στην ανάδειξη των σύγχρονων ερευνητικών δεδομένων και την καλύτερη κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα στη ρύθμιση του σωματικού βάρους κατά την πρώιμη παιδική ηλικία.

Αρχικά, παρουσιάζονται γενικά δεδομένα για τη παιδική παχυσαρκία, που αποτελεί ένα αυξανόμενο παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της. Στη συνέχεια, αναλύεται η διαδικασία διαμόρφωσης του εντερικού μικροβιώματος, η οποία καθορίζεται από γεγονότα της πρώιμης ζωής όπως ο τρόπος τοκετού, ο μητρικός θηλασμός, η εισαγωγή στερεών τροφών, η χρήση αντιβιοτικών και το περιβάλλον. Παράλληλα περιγράφονται και τα βακτήρια κλειδιά, όπως *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του πρώιμου νεογνικού μικροβιώματος. Ακολουθεί η ανάλυση των μηχανισμών μέσω των οποίων το μικροβίωμα επηρεάζει την εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας, όπως η τροποποίηση του μεταβολισμού, η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού, η οργανολογική ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού και ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου. Τέλος, παρουσιάζονται οι στρατηγικές παρέμβασης που μπορούν να οδηγήσουν σε ένα υγιές μικροβίωμα για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας. Μέτρα όπως η προώθηση της υγιεινής διατροφής της εγκύου, η προτίμηση του κοιλιακού τοκετού και η προώθηση του μητρικού θηλασμού έχουν θετικό αντίκτυπο στη σύσταση του μικροκλίματος και τη μεταβολική υγεία του παιδιού.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: πρώιμο εντερικό μικροβίωμα, παιδική παχυσαρκία, μεταβολική ρύθμιση, πρώτες 1000 μέρες ζωής, διατροφικές παρεμβάσεις

ABSTRACT

The objective of this study is to investigate the impact of the gut micro biome during the first 1,000 days of life on the development of childhood obesity, as well as to analyze the related mechanisms and intervention strategies. The study is based on a review of recent scientific literature, aiming to highlight contemporary research findings and enhance the understanding of the role the gut micro biome plays in regulating body weight during early childhood.

Initially, general data on childhood obesity are presented, as it constitutes a growing global public health issue with multiple risk factors contributing to its onset. Next, the process of gut micro biome formation is analyzed, which is influenced by early-life events such as mode of delivery, breastfeeding, the introduction of solid foods, antibiotic use, and environmental factors. Additionally, key bacteria, such as *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Bacteroides*, which play a crucial role in shaping the early neonatal micro biome, are described. This is followed by an analysis of the mechanisms through which the microbiome affects the development of childhood obesity, including metabolism modulation, the production of short-chain fatty acids, the hormonal regulation of appetite and satiety, and the gut-brain axis. Finally, intervention strategies that can promote a healthy micro biome for childhood obesity prevention are presented. Measures such as promoting a healthy diet during pregnancy, preferring vaginal delivery, and encouraging breastfeeding have a positive impact on the composition of the micro biome and the child's metabolic health.

KEY WORDS: early-life gut micro biome, childhood obesity, metabolic regulation, first 1000 days of life, dietary interventions

1.Εισαγωγή

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί πλέον ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα με ανησυχητικά αυξανόμενη επίπτωση σε παγκόσμια κλίμακα. Οι συνέπειες για τη ψυχοσωματική υγεία του νεαρού ατόμου είναι ιδιαιτέρως σοβαρές καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για πλήθος νοσηροτήτων όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, υπογονιμότητα, νεοπλασματικές νόσοι, διαταραχές ύπνου και κατάθλιψη που μπορεί να συνεχιστούν στην ενήλικη ζωή[1]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) εκατομμύρια παιδιά παγκοσμίως είναι παχύσαρκα μια κατάσταση που πλέον παρατηρείται, όχι μόνο σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αλλά και σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος [2]. Τα δεδομένα στην Ελλάδα με βάση έρευνα της ΕΛΣΤΑΤ για το έτος 2019 φανερώουν πως το 37.5% των παιδιών στην Ελλάδα ηλικίας 2-14 είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα [3].

Η παιδική παχυσαρκία έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτενούς μελέτης ώστε να αναδειχθούν τα αίτια της και να αντιμετωπιστούν. Η αιτιολογία της είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει βιολογική προδιάθεση, ατομικούς (στρες, ύπνος, χρήση φαρμάκων), περιβαλλοντικούς, οικογενειακούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες [4]. Τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί σε νέες πιθανές εξηγήσεις για την εμφάνιση και εξέλιξη της παχυσαρκίας, με το εντερικό μικροβίωμα να αναδεικνύεται σε σημαντικό παράγοντα. Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από δεκάδες τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς που κατοικούν στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου και διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο στο μεταβολισμό και απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, ενώ επιδρούν και στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του gut-brain-axis[5]. Οι αλλαγές στη σύσταση και την ποικιλία του μικροβιώματος, με την επικράτηση συγκεκριμένων ειδών βακτηρίων, οδηγεί σε αυξημένη διαθεσιμότητα ενέργειας στο πεπτικό σύστημα με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση και εναπόθεση λίπους[6]

2. Σκοπός της εργασίας

Η αλληλεπίδραση του μικροβιώματος και της παχυσαρκίας εγείρει ορισμένα σημαντικά ερωτήματα:

- Ποιες συγκεκριμένες αλλαγές στη κατανομή και τη ποικιλότητα του μικροβιώματος μπορούν να προάγουν την παιδική παχυσαρκία;
- Πώς οι αλλαγές αυτές επιδρούν στο μεταβολισμό του νεαρού ατόμου ώστε να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους;
- Γιατί οι πρώτες 1000 μέρες ζωής έχουν τεράστια σημασία στη διαμόρφωση του μικροβιώματος;
- Υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης ώστε ρυθμίζοντας το μικροβίωμα του νεαρού ατόμου να επιτευχθεί η πρόληψη της παχυσαρκίας;

Η παρούσα εργασία έχει στόχο να απαντήσει στα παραπάνω ερωτήματα αναλύοντας τα τρέχοντα δεδομένα για τη σχέση του εντερικού μικροβιώματος και την παιδική παχυσαρκία. Μέσω της επισκόπησης της πρόσφατης βιβλιογραφίας, θα επιχειρηθεί να αναδειχθούν οι μεταβολές του μικροβιώματος και οι υποκείμενοι μηχανισμοί κατά τις πρώτες 1000 μέρες ζωής που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία, καθώς και να αξιολογηθούν οι δυνητικές στρατηγικές παρέμβασης.

3. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία βασίζεται σε ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, με αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed. Επιλέχθηκαν μελέτες που δημοσιεύθηκαν κυρίως την τελευταία δεκαετία και αφορούν τη σύνδεση του εντερικού μικροβιώματος με τη παιδική παχυσαρκία, τη σημασία των πρώτων 1000 ημερών ζωής του παιδιού στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και πιθανές στρατηγικές παρέμβασης στο μικροβίωμα για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και κλινικές μελέτες δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά.

Παράλληλα, αξιοποιήθηκαν επιδημιολογικά δεδομένα και ορισμοί από έγκριτους διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς, όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), η Ελληνική Στατιστική Αρχή (ΕΛΣΤΑΤ) και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC). Οι πηγές αυτές χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την τεκμηρίωση της έκτασης του προβλήματος της παιδικής παχυσαρκίας, όσο και για

την υιοθέτηση ενιαίων, αποδεκτών ορισμών και ταξινομήσεων με στόχο τη διασφάλιση της επιστημονικής ακρίβειας και συγκρισιμότητας των δεδομένων.

4. Η Παιδική Παχυσαρκία: Γενικά Δεδομένα

4.1.Ορισμός της παιδικής παχυσαρκίας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας υπέρβαρο θεωρείται ένα άτομο με εκτεταμένη εναπόθεση λίπους. Ο όρος παχυσαρκία αναφέρεται σε μια χρόνια, σύνθετη νόσο με εκτεταμένη εναπόθεση λίπους που προκαλεί κινδύνους για την υγεία. Στην καθημερινή κλινική πράξη η διάγνωση της παχυσαρκίας γίνεται με τη βοήθεια του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), που είναι το σωματικό βάρος του ατόμου (σε kg) διαιρεμένο με το τετράγωνο του ύψους του ατόμου (σε m)[2]. Όσον αφορά τους ενήλικες, υπέρβαρος θεωρείται κάποιος με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο με 25 kg/m² και παχύσαρκος με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο με 30. Στα παιδιά όμως ο φυσιολογικός ΔΜΣ αλλάζει με βάση την ηλικία και το φύλο με αποτέλεσμα για να προσδιοριστεί ένα παιδί ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο να πρέπει να συγκριθεί με καμπύλες αναφοράς ειδικές για το φύλο και την ηλικία[7].

Διάφοροι οργανισμοί ορίζουν την παιδική παχυσαρκία με βάση συγκεκριμένες καμπύλες ανάπτυξης και τον ΔΜΣ. Ο ΠΟΥ βασίζεται στις καμπύλες ανάπτυξης για αξιολόγηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιώντας τις σταθερές αποκλίσεις (SDs) . Έτσι, ένα παιδί μικρότερο από 5 ετών θεωρείται ότι είναι παχύσαρκο όταν βρίσκεται πάνω από τρεις SDs από τη μέση τιμή της καμπύλης βάρους-ύψους για την ηλικία και το φύλο , ενώ ένα παιδί μεγαλύτερο από 5 ετών θεωρείται παχύσαρκο όταν βρίσκεται πάνω από δύο SDs από τη μέση τιμή της καμπύλης ΔΜΣ για την ηλικία και φύλο[2]. Το CDC στις ΗΠΑ χρησιμοποιεί πίνακες εκατοστημορίων (percentiles) και χαρακτηρίζει ένα παιδί ως παχύσαρκο όταν βρίσκεται στην 95^η εκατοστηαία θέση ή υψηλότερα της καμπύλης ΔΜΣ για την ηλικία και το φύλο του [8]. Τέλος, η International Obesity Task Force (IOTF) για να ορίσει την παχυσαρκία σε παιδιά

χρησιμοποιεί συγκεκριμένες τιμές του ΔΜΣ που βασίζονται σε ομαλοποιημένες καμπύλες με δεδομένα από 6 χώρες. Οι τιμές αυτές (cut-offs) είναι ειδικές για το φύλο και την ηλικία του παιδιού και αντιστοιχούν στην τιμή ΔΜΣ 30 kg/m² στην ηλικία των 18 ετών, που χρησιμοποιείται για τον ορισμό της παχυσαρκίας του ενηλίκου[9].

4.2.Επιδημιολογία της παιδικής παχυσαρκίας

Τις τελευταίες δεκαετίες η επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας έχει αυξηθεί με ανησυχητικούς ρυθμούς σε παγκόσμια κλίμακα. Από το 1975 έως το 2016 ο παγκόσμιος επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας ηλικίες 5-19 ετών αυξήθηκε από 0.7 % στο 5.6% στα κορίτσια και από το 0.9% στο 7.8% στα αγόρια [10]. Το 2013, στην Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας, έγινε συμφωνία με βάση την οποία οι χώρες έπρεπε να εξασφαλίσουν ότι τα επίπεδα της παιδικής παχυσαρκίας το 2025 δε θα ήταν υψηλότερα από την περίοδο 2010-2012. Το 2019, η Παγκόσμια Ομοσπονδία Παχυσαρκίας (World Obesity Federation) δημοσίευσε τον πρώτο Άτλαντα της παιδικής παχυσαρκίας με δεδομένα από 191 χώρες και αξιολόγησε την πιθανότητα κάθε χώρας να επιτύχει το στόχο που θεσπίστηκε το 2013. Πρόσφατες αναλύσεις φανέρωσαν πως 8/10 χώρες έχουν μικρότερη από 10% πιθανότητα να πετύχουν τους στόχους αυτούς [11]. Με βάση τον ΠΟΥ το 2022, 390 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαρα και 160 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκα. Όσον αφορά τον επιπολασμό στο παγκόσμιο πληθυσμό, το 2022 το 19% των κοριτσιών και το 21% των αγοριών ήταν υπέρβαρα[2]. Οι προβλέψεις για το 2030 δείχνουν ότι ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών θα έχει αυξηθεί σε 254 εκατομμύρια. Ανάμεσα στις 42 χώρες που προβλέπεται να έχουν περισσότερο από 1 εκατομμύριο παχύσαρκα παιδιά, η Κίνα βρίσκεται στην πρώτη θέση με την Ινδία, την Ινδονησία και τη Βραζιλία να ακολουθούν. Από αυτές τις 42 χώρες μόνο 7 ανήκουν στις χώρες υψηλού εισοδήματος[4].

4.3. Παράγοντες κινδύνου παχυσαρκίας

Γενικά, αναγνωρίζεται πως η παχυσαρκία προκαλείται όταν υπάρχει ανισορροπία ανάμεσα στην ενέργεια που προσλαμβάνεται και την ενέργεια που καταναλώνεται. Αυτή η ανισορροπία, δηλαδή η υπερβολική πρόσληψη ενέργειας, συνδέεται άμεσα με το τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες του ατόμου. Με βάση αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών, εξίσου σημαντικό ρόλο έχουν και άλλοι παράγοντες σχετικοί με την οικογένεια, το περιβάλλον του ατόμου, το κοινωνικό επίπεδο καθώς και με το βιολογικό υπόβαθρο[12].

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παιδικής παχυσαρκίας μπορούν να εξηγηθούν με βάση το Μοντέλο των 6 C's (the 6 C's Model). Τα 6 C's είναι τα εξής :

- Cell (Κύτταρο): Αναφέρεται στη βιολογία και τα γονίδια του παιδιού.
- Child (Παιδί): Περιλαμβάνει τις προσωπικές συμπεριφορές του παιδιού.
- Clan (Οικογένεια): Σχετίζεται με τα χαρακτηριστικά της οικογένειας.
- Community (Κοινότητα): Εμπεριέχει παράγοντες εκτός σπιτιού..
- Country (Χώρα): Αναφέρεται στους κρατικούς και εθνικούς θεσμούς.
- Culture (Κουλτούρα): Επικεντρώνεται στις πολιτισμικές νόρμες που καθορίζουν συνήθειες.

Κάθε ένα από αυτά τα C επικεντρώνεται σε παράγοντες που οδηγούν στην παιδική παχυσαρκία και που μπορούν να εμφανιστούν και να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους σε κάθε φάση ανάπτυξης του παιδιού. Για παράδειγμα, στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, οι γενετικές προδιαθέσεις για παχυσαρκία (cell), η αυξημένη έκθεση στα μέσα ενημέρωσης (child), οι διατροφικές συνήθειες των γονέων (clan), οι ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές των συνομηλίκων (community), οι επιπτώσεις της εθνικής οικονομικής κρίσης (country) και οι μεγάλες μερίδες φαγητού (culture) αποτελούν παράγοντες που συνδέονται με την παχυσαρκία και μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα, αλληλεπιδρώντας κατά την προσχολική ηλικία[13].

Τρόπος ζωής και διατροφικές συνήθειες

Όσον αφορά τον τρόπο ζωής, η υπερβολική κατανάλωση θερμίδων, ιδιαίτερα από τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας με χαμηλή διατροφική αξία, όπως fast food, ζαχαρούχα αναψυκτικά και επεξεργασμένα τρόφιμα, αποτελεί σημαντικό αίτιο παχυσαρκίας. Ταυτόχρονα, οι αυξημένες μερίδες φαγητού με τη μειωμένη συχνότητα κατανάλωσης σπιτικού φαγητού, προωθούν την πρόσληψη περίσσειας ενέργειας. Επιπλέον, οι σύγχρονες συνήθειες, που περιλαμβάνουν πολλές ώρες μπροστά από

οθόνες (τηλεόραση, υπολογιστής, κινητά), προωθούν το καθιστικό τρόπο ζωής με μειωμένη φυσική δραστηριότητα οδηγώντας σε μειωμένο καταβολισμό της ενέργειας και πρόσληψη βάρους. Χαρακτηριστικό είναι, πως σε πρόσφατη έρευνα φάνηκε ότι παιδιά που παρακολουθούν τηλεόραση πάνω από 2 ώρες την ημέρα είχαν 42% μεγαλύτερο κίνδυνο να ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε σχέση με τα εκείνα με 2 ή λιγότερες ώρες. Το ψυχολογικό στρες, η έκθεση σε καπνό τσιγάρου και η στέρηση ύπνου επίσης έχουν βρεθεί ότι μπορεί να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. [14].

Γενετικό υπόβαθρο

Μελέτες που έχουν γίνει σε διδύμους φανερώνουν την επίδραση του γενετικού υποβάθρου στην ανάπτυξη παχυσαρκίας. Οι κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που μοιράζονται οι δίδυμοι επηρεάζουν τον ΔΜΣ από τη παιδική ηλικία, αλλά εξαφανίζονται μέχρι την ενηλικίωση. Αντίθετα, η κληρονομικότητα φαίνεται να αυξάνεται από τη μέση παιδική ηλικία ως την ενηλικίωση, υποδεικνύοντας έτσι μια συσχέτιση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος[15,16]. Οι διαφορές στην επικράτηση της παχυσαρκίας μεταξύ διαφορετικών εθνών και η παρατηρούμενη οικογενειακή μετάδοση επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ενός γενετικού παράγοντα στην εμφάνιση ποδικής παχυσαρκίας. Με βάση αποτελέσματα διαφόρων ερευνών φαίνεται να υπάρχει 40-70% συσχέτιση της κληρονομικότητας και του ΔΜΣ[17].

Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (GWAS) έχουν αναδείξει συγκεκριμένους γενετικούς τόπους (loci), οι οποίοι συσχετίζονται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Έρευνες έχουν εντοπίσει συγκεκριμένα γονίδια, κυρίως της οδού σηματοδότησης λεπτίνης-μελανοκορτίνης, τα οποία ευθύνονται για περιπτώσεις μη συνδρομικής μονογονιδιακής παχυσαρκίας. Μεταλλάξεις σε ένα μόνο τέτοιο γονίδιο, αν και σπάνιες, είναι αρκετές για να προκαλέσουν σοβαρού τύπου παχυσαρκία που εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία. Τέτοιες μεταλλάξεις είναι η ανεπάρκεια της λεπτίνης (LEP), ανεπάρκεια του υποδοχέα της λεπτίνης (LEPR), ανεπάρκεια της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC), ανεπάρκεια του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 (MC4R) και ανεπάρκεια της προπρωτεΐνη κονβερτάση 1 (PCSK1)[17].

Εκτός από τη μονογονιδιακή παχυσαρκία υπάρχει και η πολυγονιδιακή που οφείλεται σε αλληλεπίδραση πολλαπλών γενετικών παραγόντων και είναι πολύ πιο συχνή. Στη περίπτωση αυτή, καμία μεμονωμένη γονιδιακή μετάλλαξη δε είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει παχυσαρκία, αλλά συνδυασμοί γονιδιακών παραλλαγών αυξάνουν

τον κίνδυνο παχυσαρκίας ιδίως όταν συνδυάζονται με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Από τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τη παχυσαρκία, εκείνες που σχετίζονται με το γονίδιο FTO (fat mass and obesity associated) ήταν οι πρώτες που έδειξαν ισχυρή επίδραση στο ΔΜΣ. Άλλες μελέτες έδειξαν πιθανή συσχέτιση με ορισμένες παραλλαγές του γονιδίου παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6)[18].

Τέλος, ιδιαίτερη κατηγορία αποτελεί η συνδρομική παχυσαρκία που εκδηλώνεται μαζί με ένα σύνολο χαρακτηριστικών κλινικών φαινοτύπων, όπως διανοητική αναπηρία, τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά και οι αναπτυξιακές ανωμαλίες συγκεκριμένων οργάνων. Παραδείγματα αποτελούν το σύνδρομο Prader Willi (PWS), το σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS) και το σύνδρομο Alström (AS), στα οποία η παχυσαρκία αποτελεί εξέχον χαρακτηριστικό μαζί με άλλες συστηματικές ανωμαλίες[19].

Πρώτες 1000 μέρες ζωής

Αρκετές έρευνες φανερώνουν πως οι πρώτες 1000 μέρες ζωής της ζωής ενός παιδιού είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας. Αυτό ο διάστημα αναφέρεται από τη σύλληψη έως τα δύο πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού. Έτσι, παράγοντες κινδύνου σχετικοί με την εγκυμοσύνη, τη νεογνική και τη βρεφική ηλικία φαίνεται να επηρεάζουν το δια βίου κίνδυνου ανάπτυξης παχυσαρκίας[20].

Κατά τη προγεννητική περίοδο (0-280 ημέρες), παράγοντες της μητέρας έχουν σημαντική επιρροή στο μεταβολισμό του εμβρύου, με σημαντικότερους να είναι ο αυξημένος ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, η υπερβολική πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ενδομήτρια έκθεση στο καπνό τσιγάρου και η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη κύησης. Όσον αφορά τη μεταγεννητική περίοδο παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία αποτελούν το μειωμένο (<2500 γραμμάρια) ή το αυξημένο βάρος γέννησης (>4000 γραμμάρια) του νεογνού, η πρόωμη διακοπή του μητρικού θηλασμού και έναρξης σίτισης με φόρμουλα, η απότομη πρόσληψη βάρους ιδιαίτερα από τη γέννηση ως τα δύο έτη ζωής και η πρόωμη σίτιση του βρέφους με στερεές τροφές [14,21]

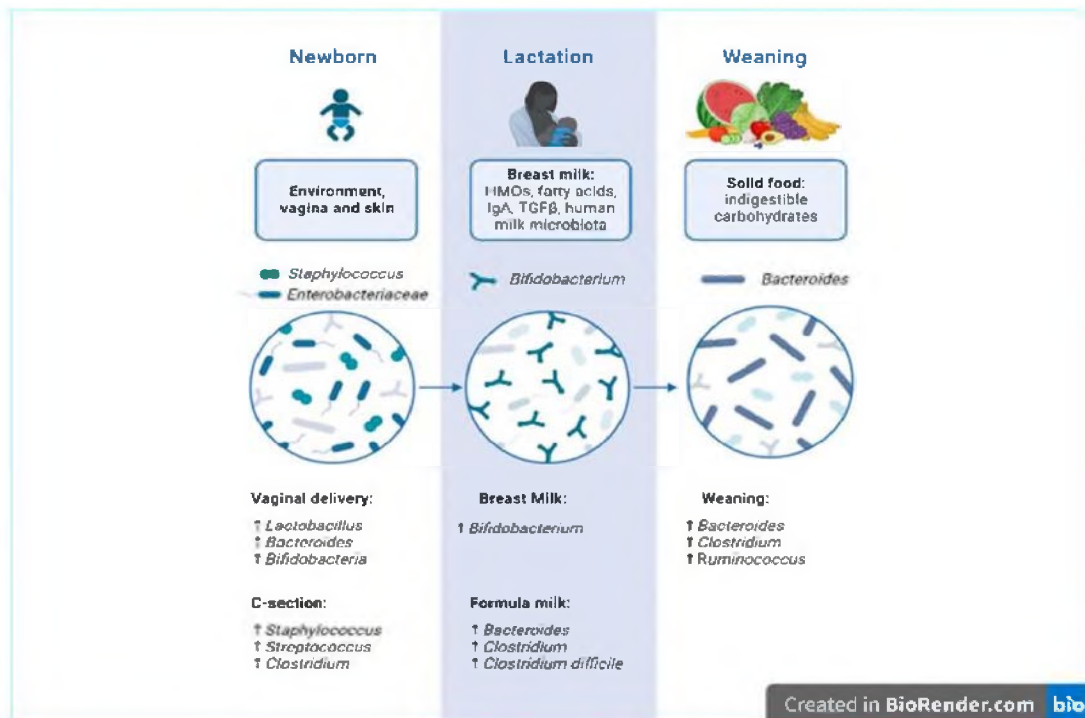
Αρκετοί παράγοντες κινδύνου κατά τις 1000 πρώτες ημέρες φαίνεται πως επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας μέσω αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα, το οποίο έχει εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Η

προγεννητική (κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) έκθεση σε αντιβιοτικά αυξάνει τον κίνδυνο για υψηλότερο βάρος γέννησης, επηρεάζοντας το πρωτογενές μικροβίωμα του νεογνού. Έρευνες δείχνουν ότι η καισαρική τομή, εμποδίζοντας την έκθεση του νεογνού στη μητρική, κολπική χλωρίδα, σχετίζεται με 46% αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας του παιδιού στην ηλικία των 7 ετών. Τέλος, η διατροφικές συνήθειες του βρέφους κατά το διάστημα αυτό, όπως ο μητρικός θηλασμός, η χρήση αντιβιοτικών, πρεβιοτικών ή προβιοτικών φαίνεται να επηρεάζουν την διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και επομένως το κίνδυνο για παχυσαρκία[22].

5. Το Εντερικό Μικροβίωμα

5.1. Διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος τις πρώτες 1000 μέρες ζωής

Ο όρος μικροβίωμα περιγράφει το σύνολο των μικροοργανισμών μαζί με το γονιδίωμα τους που ζουν σε ένα περιβάλλον. Το μικροβίωμα του ανθρώπου αποτελείται από 10-100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς και περιλαμβάνει 3,3 εκατομμύρια ενεργά γονίδια σε σύγκριση με τα 22.000 ανθρώπινα γονίδια. Από τις διάφορες μικροβιακές κοινότητες του ανθρώπινου σώματος, το πεπτικό σύστημα φιλοξενεί τον πιο πυκνό και καλά μελετημένο πληθυσμό μικροβίων. Πάνω από 1000 βακτηριακά είδη, κυρίως αναερόβια, συνθέτουν την πλειονότητα του εντερικού αυτού μικροβιώματος, ενώ σε μικρότερο βαθμό βρίσκονται Ιοί, Αρχαία και Ευκαρυώτες. Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος καθορίζεται από διάφορους παράγοντες ξεκινώντας από την προγεννητική περίοδο, τον τρόπο τοκετού, τις τεχνικές σίτισης, την έκθεση σε αντιβιοτικά και την εισαγωγή στερεών τροφών. Με τη επίδραση αυτών των παραγόντων το απλό νεογνικό μικροβίωμα αλλάζει και γίνεται πιο σύνθετο τύπου ενηλίκου στα πρώτα χρόνια της ζωής. Όπως φαίνεται και στο σχήμα 1, οι πρώτες εμπειρίες του βρέφους φαίνεται να έχουν καθοριστική σημασία για την διαμόρφωση και σταθεροποίηση του μικροβιώματος επηρεάζοντας τη μελλοντική του υγεία[5.23].



Σχήμα 1. Διαμόρφωση της ποικιλίας του μικροβιώματος από τη γέννηση μέχρι τον απογαλακτισμό. Προσαρμοσμένο από Biagoli V. et al. [28]

Πρώτος αποικισμός. Φαίνεται πως ο πρώτος αποικισμός του εντέρου με βακτήρια συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε αντίθεση με παλιότερες υποθέσεις, πρόσφατες μελέτες δείχνουν πως το περιβάλλον της μήτρας δεν είναι στείρο, καθώς μικρόβια έχουν βρεθεί στο αμνιακό υγρό, στον πλακούντα, στο αίμα ομφαλίου λώρου και στο μηκόνιο. Αρχικά, πιστεύεται πως μικρόβια από το κόλπο ή το ουροποιητικό της μητέρας μπορούν να μεταφερθούν στους εμβρυικούς ιστούς μέσω κάθετης ανόδου. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλιακού φραγμού της μητέρας με αποτέλεσμα μικρός αριθμός βακτηρίων να κυκλοφορούν αιματογενώς. Τα μητρικά αυτά βακτήρια με προέλευση από το στοματικό ή εντερικό βλεννογόνο μεταναστεύουν ενδομητρίως και αποικίζουν τους εμβρυικούς ιστούς, καθιστώντας έτσι δυνατή τη κάθετη μεταφορά στο έμβryo προγεννητικά[24].

Τρόπος τοκετού. Ο τρόπος τοκετού του νεογνού είναι καθοριστικός παράγοντας για τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος του βρέφους. Τα βρέφη που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό εκτίθενται στη μητρική εντερική και κολπική χλωρίδα με αποτέλεσμα να αποικίζονται με κολπικά βακτήρια, όπως *Lactobacillus* και *Prevotella*. Αντίθετα, τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή αποικίζονται

από τη χλωρίδα του δέρματος της μητέρας, από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και από το νοσοκομειακό περιβάλλον, Τα νεογνά αυτά εμφανίζουν μειωμένη ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος και αποικίζονται σε μικρότερο βαθμό από ωφέλιμα βακτήρια όπως *Bifidobacterium* και *Bacteriodes*, ενώ αποικίζονται συχνότερα από *Clostridium difficile* και *Clostridium sensu stricto*[25].

Ηλικία κύησης. Η προωρότητα συσχετίζεται με παρατεταμένη διαμονή στο νοσοκομείο, χρήση αντιβιοτικών, τεχνητό αερισμό και παρεντερική σίτιση, παράγοντες που οδηγούν σε διαταραχή της δοσολογικής σύστασης του εντερικού μικροβιώματος. Μελέτες φανερώνουν πως τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν καθυστέρηση στον αποικισμό τους με *Bifidobacterium* και *Bacteriodes*, ενώ αποικίζονται συχνότερα με *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* και άλλα παθογόνα. Στα πολύ πρόωρα νεογνά το εντερικό μικροβίωμα απαρτίζεται από Gram-θετικά βακτήρια όπως *Staphylococcus*, *Enterococcus* και *Clostridia* και Gram-αρνητικά *Enterobacteriaceae* και *Veillonella*. Αυτός ο αποικισμός οδηγεί σε ένα ασταθές μικροβίωμα που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων όπως νεκρωτική εντεροκολίτιδα και σήψη [25].

Τεχνική σίτισης. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος των βρεφών επηρεάζεται καθοριστικά από τη τεχνική σίτισης που ακολουθείται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, είτε μέσω μητρικού θηλασμού είτε μέσω σίτισης με φόρμουλα. Το μητρικό γάλα, με το πλήθος θρεπτικών συστατικών που περιέχει, κατέχει πρωταρχικό ρόλο στη δημιουργία ενός υγιούς μικροβιώματος. Οι ανθράπωνοι ολιγοσακχαρίτες (HMOs) στο μητρικό γάλα, όπως οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS), δρουν ως πρεβιοτικά ενισχύοντας επιλεκτικά τη ανάπτυξη ενός μικροβιώματος πλούσιου σε *Bifidobacteria*. Τα *Bifidobacteria* ζυμώνουν τους HMOs παράγοντας βραχείας αλυσίδας λιπαρά οξέα αναστέλλοντας την ανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων κυρίως των ειδών *Clostridiaceae*, *Enterobacteriaceae*, και *Staphylococcaceae*. Το ανθρώπινο γάλα αποτελεί επίσης πηγή βακτηρίων που μεταφέρονται στο βρέφος κατά το θηλασμό. Με βάση τη θεωρία της εντερομαμμάριας (*enteromammary theory*) ανοσοκύτταρα επιλεκτικά μεταφέρουν βακτήρια από το έντερο της μητέρας στο μαστικό αδένα και από εκεί στο μητρικό γάλα, ενισχύοντας έτσι την ποικιλία του μικροβιώματος που προσφέρεται στο βρέφος μέσω του γάλακτος. Τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα εμφανίζουν μεγαλύτερη ποικιλία βακτηρίων στο έντερο αλλά με χαμηλότερα επίπεδα ευεργετικών μικροοργανισμών όπως τα *Bifidobacteria* και

αυξημένα επίπεδα από τα γένη Clostridiales και Proteobacteria. Παρά την προσθήκη προβιοτικών και πρεβιοτικών σε πολλές φόρμουλες, το μικροβίωμα των βρεφών που τρέφονται με φόρμουλα είναι διαφορετικό από εκείνο των βρεφών που τρέφονται με μητρικό γάλα[26].

Απογαλακτισμός. Στον άνθρωπο ο απογαλακτισμός αρχίζει από 4-6 μήνες ζωής, οπότε ξεκινά η σταδιακή εισαγωγή στερεών τροφών και η διακοπή του θηλασμού. Η εισαγωγή στερεών τροφών αποτελεί σημαντικό παράγοντα τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος, αυξάνοντας τον πλούτο και την ποικιλομορφία της εντερικής χλωρίδας. Αυτό αποτυπώνεται με τη μείωση του αριθμού των βακτηρίων που σχετίζονται με το γάλα, όπως Bifidobacterium, Lactobacillaceae και Enterobacteriaceae, και ταυτόχρονη αύξηση του αριθμού των βακτηρίων, όπως Lachnospiraceae, Bacteroides, Akkermansia και Ruminococcaceae, τα οποία είναι ικανά να επεξεργαστούν πιο σύνθετα θρεπτικά συστατικά[27,28].

Αντιβιοτικά. Η έκθεση σε αντιβιοτικά σε οποιαδήποτε φάση κατά τις πρώτες 1000 μέρες ζωής μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στο μικροβίωμα. Αρχικά, η χορήγηση αντιβιοτικών στη μητέρα κατά τη κύηση προκαλεί αλλαγές στο μικροβιακό πληθυσμό και τη ποικιλότητα, επηρεάζοντας δυσμενώς την ανάπτυξη του νεογνικού μικροβιώματος. Επιπρόσθετα, τα αντιβιοτικά φαίνεται να επηρεάζουν το μικροβίωμα του μητρικού γάλακτος, μειώνοντας την βακτηριακή ποικιλία και το πλήθος των Lactobacilli και Bifidobacteria. Η χορήγηση αντιβιοτικών στο βρέφος κατά τους πρώτους μήνες της ζωής προκαλεί αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος οδηγώντας σε μειωμένη ποικιλομορφία του μικροβιώματος με επιλογή ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων[29]. Η μελέτη από τους Tanaka και συν. πάνω σε νεογνά που έλαβαν αντιβιοτικά έδειξε μείωση του πληθυσμού των Bifidobacterium, με μια αύξηση των πληθυσμών από Enterococcus και Enterobacteriaceae[30].

5.2.Βακτήρια κλειδιά για το πρώιμο εντερικό μικροβίωμα

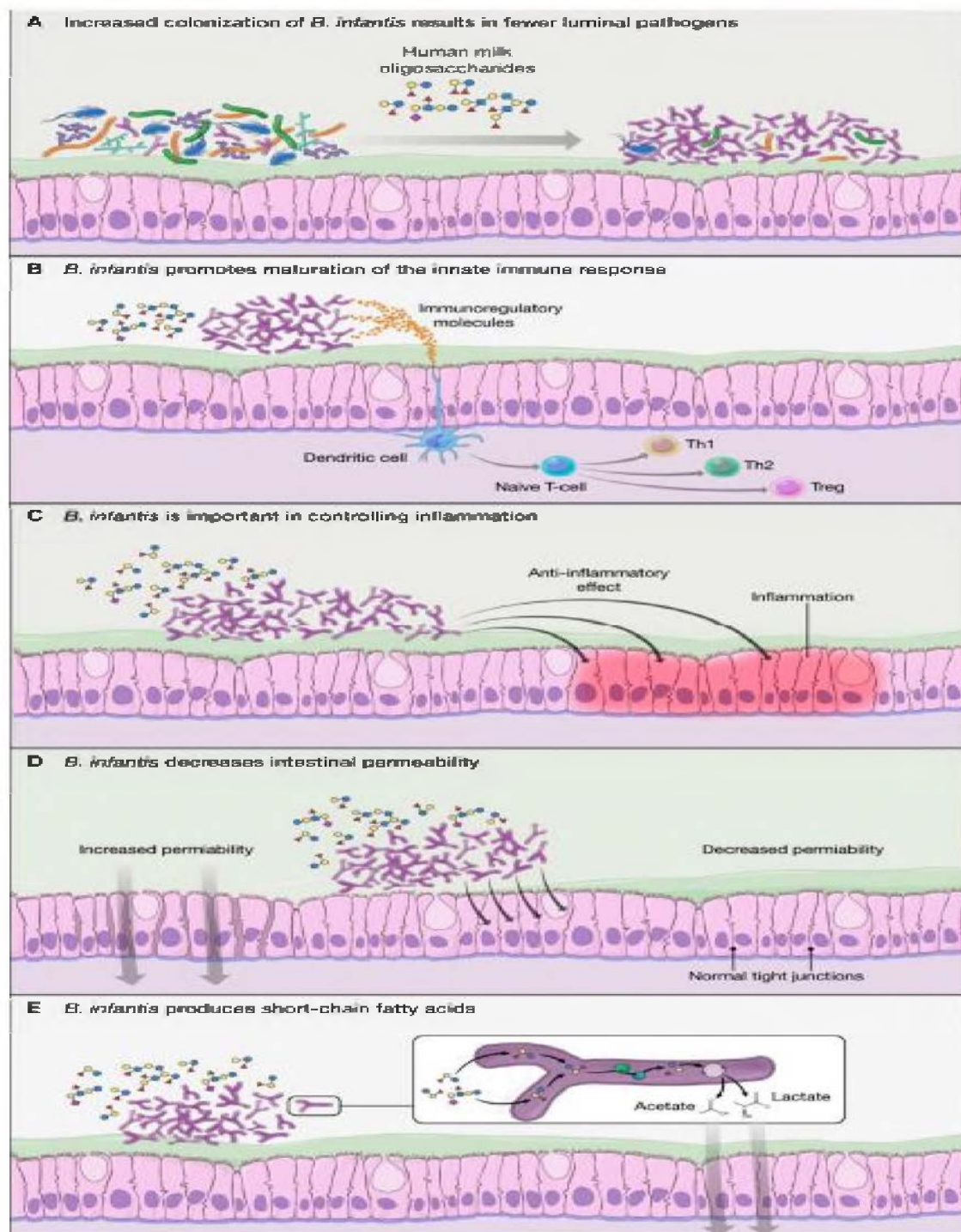
Bacteroides

Το βακτήριο αυτό μεταφέρεται από τη μητέρα στο βρέφος κατά το φυσιολογικό τοκετό μέσω της επαφής με το μητρικό μικροβίωμα του κόλπου και του εντέρου,

αποτελώντας βασικό μέρος του πρώιμου νεογνικού μικροβιώματος. Σημαντική είναι η συμβολή του στη ενεργοποίηση και διαμόρφωση του νεογνικού ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ παράλληλα μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, παίζοντας βασικό ρόλο στη υγεία του νεογνού[31].

Bifidobacterium

Η μελέτη της βιβλιογραφία αναδεικνύει τη σημασία το είδους Bifidobacterium για την υγεία του γαστρεντερικού συστήματος του βρέφους. Μεγαλύτερη αφθονία των ειδών Bifidobacterium παρατηρείται σε νεογνά που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό και σε νεογνά που σιτίζονται με μητρικό γάλα, αποτελώντας το 40-80% του μικροβιώματος κατά τις πρώτες εβδομάδες ζωής. Από τα διάφορα υποείδη, το Bifidobacterium Infantis κυριαρχεί στην εντερική χλωρίδα αυτών των νεογνών. Όπως γίνεται αντιληπτό και από το σχήμα 2, το B.Infantis με πολλούς τρόπους ασκεί ευεργετική δράση στη υγεία του νεογνού. Οι ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος(HMOs) αποτελούν το κύριο υπόστρωμα του μεταβολισμού του B.Infantis, με αποτέλεσμα να έχει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα έναντι άλλων βακτηρίων, οδηγώντας σε αυξημένο αποικισμό του και μείωση των παθογόνων μικροοργανισμών στο έντερο. Επιπλέον, με την όξινη ζύμωση επιλεγμένων HMOs οδηγεί σε μείωση του PH των κοπράνων προστατεύοντας από τις δυσβιωτικές τάξεις βακτηρίων του εντέρου. Το B.Infantis μεταβολίζει τους HMOs σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην τοπική άμυνα του εντέρου του ξενιστή, την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του βρέφους, στον έλεγχο της φλεγμονής, ενώ φαίνεται να περνούν στο αίμα επηρεάζοντας διάφορους ιστούς ασκώντας ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα. Τέλος, μελέτες υποδεικνύουν ότι έχει προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας μειώνοντας την εντερική φλεγμονή, ενισχύοντας την ακεραιότητα του εντερικού επιθηλίου και ελαττώνοντας την διαπερατότητά του[32].



Σχήμα 2. **Μηχανισμοί δράσης του *B. infantis*:** (Α) Το *B. infantis* διαθέτει το "ενζυματικό σύστημα" για τη μεταβολισμό των HMO), επιτρέποντας τον αυξημένο αποικισμό και την μείωση των παθογόνων στον εντερικό αυλό. (Β) Το *B. infantis* παράγει εξωγενείς ουσίες που προάγουν την ωρίμανση της ανώριμης έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης στα θηλάζοντα βρέφη. (Γ) Το *B. infantis* έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, που ωφελούν το εντερικό επιθήλιο. (Δ) Το *B. infantis* μειώνει τη διαπερατότητα του εντέρου και βοηθά με το "διαρρέον έντερο" (leaky gut). (Ε) Το *B. infantis* παράγει βραχείας αλυσίδας λιπαρά οξέα (SCFA), που είναι ευεργετικά για τον ξενιστή. Προσαρμοσμένο από Chichlowski M. et al. [32]

Lactobacillus

Το γένος αυτό είναι παρόν στο εντερικό μικροβίωμα του νεογνού σύντομα μετά το τοκετό. Λακτοβάκιλλοι έχουν βρεθεί στο μηκόνιο, με την αφθονία τους να είναι

μεγαλύτερη στα βρέφη που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό σε σχέση με καισαρική τομή. Υποστηρίζεται ακόμη ότι οι Λακτοβάκιλλοι μπορούν να μεταβολίζουν τους HMOs με αποτέλεσμα να βρίσκονται σε μεγαλύτερη ποσότητα στα θηλάζοντα βρέφη. Ιδιαίτερης σημασίας αποτελεί το γεγονός ότι παράγουν γαλακτικό οξύ, μειώνοντας το PH των κοπράνων με αποτέλεσμα να εμποδίζεται ο αποικισμός του εντέρου με παθογόνα[25].

Akkermansia

Ο αποικισμός του εντέρου του βρέφους με το είδος αυτό ξεκινάει από τα πρώτα στάδια ζωής, φτάνοντας σε επίπεδα ενηλίκου στο πρώτο έτος. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της Akkermansia, και κυρίως της *A. muciniphila*, αποτελεί η ικανότητα της τόσο να διασπά τη βλέννη, απελευθερώνοντας σάκχαρα και θρεπτικά συστατικά, αλλά και να διεγείρει τη σύνθεση της από το εντερικό βλεννογόνο. Διάφορες μελέτες δείχνουν πως η Akkermania ενισχύει την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό του ξενιστή και ρυθμίζει την εντερική χλωρίδα. Μειωμένα επίπεδα *A.muciniphila* παρατηρούνται σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσου του εντέρου (κυρίως ελκώδη κολίτιδα) και μεταβολικές διαταραχές, όπως παχυσαρκία[33].

5.3. Οι λειτουργίες του εντερικού μικροβιώματος

Μεταβολισμός

Η μικροχλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου μπορεί και μεταβολίζει διάφορα συστατικά των τροφών, κυρίως υδατανθράκων. Τα διάφορα βακτήρια και κυρίως τα φύλα Bacteroidetes και Firmicutes μπορούν και ζυμώνουν τις μη εύπεπτες ίνες παράγοντας βραχείας αλυσού λιπαρά οξέα (SCFAs), προϊόντα ιδιαίτερα χρήσιμα για το ξενιστή. Τα κύρια SCFAs που παράγονται από την ανθρώπινη εντερική χλωρίδα είναι το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ. Το βουτυρικό θεωρείται το πιο σημαντικό για την υγεία, καθώς αποτελεί κύρια πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα και έχει αντικαρκινικές ιδιότητες, επάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου. Το προπιονικό αποτελεί πηγή ενέργειας στα ηπατικά επιθηλιακά κύτταρα και συμβάλλει στην γλυκονεογένεση, ενώ το οξικό αποτελεί απαραίτητο συμπαραγοντα για την ανάπτυξη συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών[34].

Πέρα από το μεταβολισμό των υδατανθράκων, τα μικρόβια του ανθρώπινου εντέρου μπορούν να συνθέτουν απαραίτητες βιταμίνες, όπως βιταμίνη K, βιοτίνη, φυλλικό οξύ και νιασίνη[34]. Μέλη της οικογένειας του *Bacteroides* φαίνεται να έχουν την δυνατότητα σύνθεσης συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (CLA), το οποίο έχει αντιδιαβητικές, αντιαθηρογόνες, αντιπαχυσαρκιακές, υπολιπιδαιμικές και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ανθρώπινη εντερική χλωρίδα εμπλέκεται στη διάσπαση των πολυφαινολών και τη βιομετατροπή τους σε ενεργά προϊόντα που απορροφώνται από την πυλαία φλέβα και έχουν αντιμικροβιακές και μεταβολικές δράσεις[35].

Άμυνα του ξενιστή

Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού επηρεάζοντας τόσο τοπικά όσο και γενικά το ανοσοποιητικό σύστημα. Αρχικά, συνεισφέρει στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου, παράγοντας μεταβολίτες που καταστέλλουν την εντερική φλεγμονή, ενισχύουν τον εντερικό φραγμό και διατηρούν την ομοιόσταση της βλέννης. Έτσι, αποτρέπει η είσοδος βακτηρίων και φλεγμονωδών κυτταροκινών από τον εντερικό αυλό στο σώμα. Η τοπική μικροχλωρίδα του εντέρου οδηγεί στην ωρίμανση του λεμφικού ιστού που συνδέεται με το έντερο (GALT), που παράγει βλέννα και αντιμικροβιακά πεπτίδια. Τέλος, το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλει στη διαφοροποίηση των T-βοηθητικών κύτταρων (Th) σε Th1, Th2, Th17 και ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs), ενώ επάγει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10. Με αυτόν το τρόπο, η αποικιοποίηση του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία ανοσιακής ανοχής, η απώλεια της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αλλεργικών ή αυτοάνοσων νοσημάτων [36].

Gut-Brain Axis

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου (Gut-Brain Axis) αναφέρεται στη σύνδεση και την αλληλεπίδραση μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου, η οποία πραγματοποιείται μέσω μιας πολύπλοκης αμφίδρομης επικοινωνίας ανάμεσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το εντερικό νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα και το εντερικό μικροβίωμα. Το μικροβίωμα φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τον εγκέφαλο μέσω των ουσιών που συνθέτει, ενώ υπάρχουν ενδείξεις πως τα βακτήρια του εντέρου

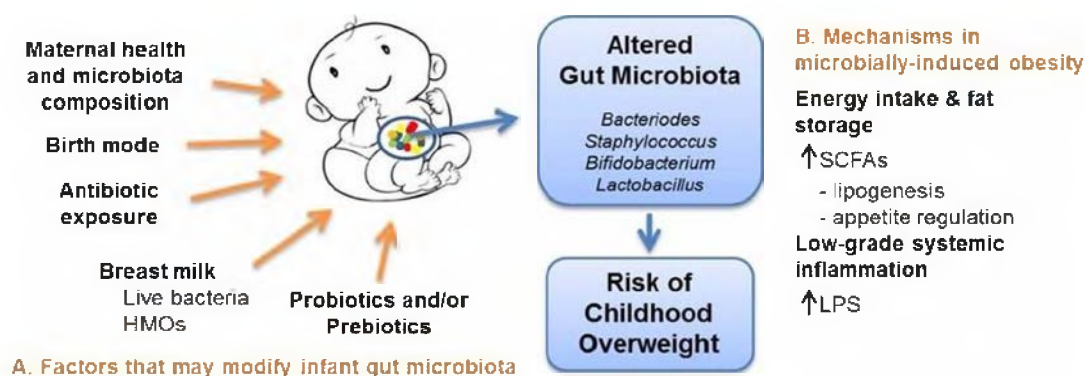
χρησιμοποιούν τα πνευμονογαστρικά αισθητικά νεύρα για να επηρεάσουν τις συναισθηματικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις των ξενιστών τους[37].

Σε αυτό το πλαίσιο τα εντερικά βακτήρια παράγουν βιολογικά ενεργές ουσίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου. Αρχικά, συνθέτουν κατεχολαμίνες, όπως νορεπινεφρίνη και ντοπαμίνη, οι οποίες ρυθμίζουν τη διάθεση και το στρες. Επιπρόσθετα, παράγουν Γ-αμινοβουτυρικό οξύ(GABA), τον κυριότερο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η σεροτονίνη και η το πρόδρομο της μόριο, η τρυπτοφάνη, παράγονται από το έντερο και συμβάλλουν στη ρύθμιση της διάθεσης. Τέλος, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) και κυρίως το βουτυρικό, το οξικό και το προπιονικό οξύ αποτελούν τους πιο καλά μελετημένους μεταβολίτες από το εντερικό μικροβίωμα. Τα SCFAs επηρεάζουν την έκκριση ορμονών, όπως η λεπτίνη, το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 και το πεπτίδιο YY, που ρυθμίζουν την όρεξη και το μεταβολισμό, ενώ φαίνεται να επάγουν τη σηματοδότηση από το πνευμονογαστρικό νεύρο, ενεργοποιώντας διάφορους εγκεφαλικούς νευρώνες. [37].

6. Επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στη παιδική παχυσαρκία

6.1.Το εντερικό μικροβίωμα στη ρύθμιση του βάρους

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν πως το μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών νοσημάτων. Μελέτες σε ποντίκια χωρίς μικροβίωμα έδειξαν πως ο αποικισμός του εντέρου τους με μικρόβια αυξάνει το σωματικό λίπος και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ μεταμόσχευση μικροβιώματος από παχύσαρκα ποντίκια προκαλεί αύξηση του βάρους. Το εντερικό μικροβίωμα, επομένως, επηρεάζει τη πρόσληψη βάρους μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών, όπως αυξημένη πρόσληψη ενέργειας από τη διατροφή, ρύθμιση της όρεξης και της αποθήκευσης λίπους[38]. Οι παρακάτω άξονες συνοψίζουν σχηματικά τις σχέσεις ανάμεσα στους πρώιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τη διαμόρφωση του μικροβιώματος και την ανάπτυξη παχυσαρκίας.



Σχήμα 3. Παράγοντες διαμόρφωσης βρεφικού μικροβιώματος και μηχανισμοί σύνδεσης με παιδική παχυσαρκία. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται από μια σειρά παραγόντων της περιγεννητικής και νεογνικής περιόδου, όπως η υγεία μητέρας, ο τρόπος τοκετού, η αντιβιοτική έκθεση και ο θηλασμός. Αλλαγές στη μικροβιακή κοινότητα συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας μέσω αύξησης SCFAs, που ενισχύουν τη λιπογένεση και ρύθμιση όρεξης και μέσω πρόκλησης χαμηλόβαθμης συστηματικής φλεγμονής εξαιτίας αυξημένων επιπέδων LPS. Προσαρμοσμένο από Koleva PT et al.[66]

Απορρόφηση θρεπτικών συστατικών και ενεργειακή απόδοση

Η κυριαρχία συγκεκριμένων ειδών βακτηρίων στο εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου συσχετίζεται με αυξημένη ενεργειακή απόδοση. Το βακτηριακό φύλο Firmicutes περιλαμβάνει αρκετά είδη που παράγουν βουτυρικό οξύ και η αυξημένη σύνθεση του βουτυρικού οξέος συμβάλλει σε υψηλή ενεργειακή απόδοση. Αντίθετα, το γένος *Bacteroides* και *Bifidobacterium* φαίνεται να έχουν αντίστροφη σχέση με την αυξημένη ενέργεια και παχυσαρκία. Ορισμένα στελέχη του *Bifidobacterium* αποσυνθετοποιούν τα χολικά οξέα μειώνοντας την απορρόφηση λίπους. Τα μεθάνιοπαραγωγά αρχαία (methanogens) επηρεάζουν την ενεργειακή απόδοση ενισχύοντας την ικανότητα των βακτηρίων να χωνεύουν γλυκάνες που περιέχουν πολυφρουκτόζη, οδηγώντας σε αύξηση βάρους σε ποντίκια. Η μεγαλύτερη παρουσία του *Methanobrevibacter smithii* συνδέεται με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος[39].

Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs)

Τα SCFAs αποτελούν έναν από το πιο σημαντικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το μικροβίωμα επηρεάζει το μεταβολισμό και τη ρύθμιση βάρους. Τα SCFAs, κυρίως το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ, παράγονται από τη βακτηριακή ζύμωση μη εύπεπτων διαιτητικών ινών της διατροφής. Το βουτυρικό οξύ χρησιμοποιείται ως

πηγή ενέργειας για τα εντεροκύτταρα, ενώ το οξικό και το προπιονικό χρησιμοποιούνται από το ήπαρ για λιπογένεση και γλυκονογένεση. Εκτός από τη παροχή επιπλέον θρεπτικών συστατικών, τα SCFAs ενεργοποιούν τους υποδοχείς ελεύθερων λιπαρών οξέων 2 και 3 (FFAR2 και 3) και διεγείρουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων και αναστέλλουν την λιπόλυση και την νεολιπογένεση[40].

Τα SCFAs, επίσης, εμπλέκονται στη ρύθμιση έκκρισης διαφόρων ορμονών οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ενεργειακή ομοιόσταση. Τα SCFAs δρουν σε υποδοχείς FFAR 2/3 στα L-κύτταρα του εντέρου και αυξάνουν την παραγωγή του GLP-1 (Γλυκαγονόμορφο Πεπτίδιο 1) και του PYY (Πεπτίδιο YY). Το GLP-1 ενισχύει την έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας. Επιπλέον αναστέλλει την κένωση του στομάχου και επηρεάζει τον κορεσμό και την πρόσληψη τροφής. Το PYY ρυθμίζει το αίσθημα κορεσμού και την πρόσληψη τροφής δρώντας στον υποθάλαμο, όπου αναστέλλει τους νευρώνες που διεγείρουν την όρεξη και επιτρέπει την ενεργοποίηση της οδού κορεσμού[41].

Ορμονική ρύθμιση

Το εντερικό μικροβίωμα, πέρα από την παραγωγή SCFAs που επιδρούν στην παράγωγή GLP-1 και PYY, επηρεάζει την παραγωγή και άλλων ορμονών, όπως λεπτίνη και γρελίνη, που ρυθμίζουν την αποθήκευση ενέργειας και την όρεξη. Η λεπτίνη δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα ελέγχοντας την όρεξη και τη πρόσληψη τροφής, ενώ η γρελίνη διεγείρει την όρεξη και τη πρόσληψη τροφής, αυξάνει την εναπόθεση λίπους και ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Μελέτες που έγιναν σε ποντίκια δείχνουν πως η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου επηρεάζει τα επίπεδα της λεπτίνης και της γρελίνης. Συγκεκριμένα, μελέτη από τους Queiro-Ortuno MI και συν. έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων λεπτίνης και παρουσία Bifidobacterium και Lactobacillus, ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με τα Clostridium, Bacteroides και Prevotella. Όσον αφορά την γρελίνη, θετική συσχέτιση παρουσιάζει με Bacteroides και Prevotella και αρνητική συσχέτιση με Bifidobacterium, Lactobacillus και την ομάδα Blautia coccoides-Eubacterium rectale[42].

Μεταβολισμός χολικών οξέων

Τα χολικά οξέα συντίθενται στο ήπαρ, αποθηκεύονται στη χοληδόχο κύστη και εκκρίνονται κατά τη πέψη, συνεισφέροντας στη διάσπαση και απορρόφηση των

λιπιδίων. Το εντερικό μικροβίωμα τροποποιεί τη δομή των χολικών οξέων, μέσω υδρόλυσης του δεσμού μεταξύ του χολικού οξέος και του αμινοξέος με το οποίο είναι συνδεδεμένο ή μέσω αλλαγών στο στεροειδή πυρήνα του χολικού οξέος, δημιουργώντας δευτερογενή χολικά οξέα. Η βακτηριακή αποσύνδεση ελαττώνει την αποτελεσματικότητα των χολικών οξέων για την γαλακτωμάτωση των λιπών και το σχηματισμό μικκυλίων, τροποποιώντας έτσι τη πεπτική λειτουργία του ξενιστή και την απορρόφηση λιπών της διατροφής. Τα χολικά οξέα, επίσης, αποτελούν και σημαντικά σηματοδοτικά μόρια που δρουν στους υποδοχείς FXR και GRP TGR5, ρυθμίζοντας γονίδια που είναι σημαντικά για τη σύνθεση, σύζευξη, μεταφορά και αποτοξίνωση των χολικών οξέων, καθώς και για το μεταβολισμό των λιπιδίων, της γλυκόζης και γενικότερα την ενεργειακή ομοιόσταση[43].

Βακτηριακά λιποπολυσακχαρίδια (LPS)

Τα βακτηριακά λιποπολυσακχαρίδια (LPS), ή ενδοτοξίνες, αποτελούν συστατικό των κατά Gram αρνητικών βακτηρίων και μπορούν να διεγείρουν τη φλεγμονώδη απάντηση. Τα LPS σε υγιείς ανθρώπους βρίσκονται σε υψηλές ποσότητες εντός του εντερικού αυλού, αλλά μόνο σε ένα μικρές συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία του αίματος. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις LPS στο αίμα, κατάσταση που αναφέρεται ως μεταβολική ενδοτοξιναιμία, διαταράσσουν την λειτουργία βασικών οργάνων ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων, όπως ο λιπώδης ιστός. Έτσι, απορρυθμίζεται το φλεγμονώδες προφίλ, αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και προωθείται η αύξηση του σωματικού βάρους[44].

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τα επίπεδα των LPS στο αίμα. Αρχικά, οι αλλαγές στις αναλογίες των κατά Gram αρνητικών και θετικών βακτηρίων του εντέρου επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα των LPS. Έτσι, η ανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων, όπως κάποιων ειδών Bacteroidetes και Proteobacteria που περιέχουν LPS, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική ενδοτοξιναιμία. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο έχει και η εντερική διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου που καθορίζεται από τη σύσταση του μικροβιώματος. Το μικροβίωμα ρυθμίζει την εντερική διαπερατότητα διατηρώντας την υγεία των εντερικών κυττάρων, των στενών συνδέσεων τους και ενός προστατευτικού στρώματος βλέννης. Σε καταστάσεις δυσβίωσης παρατηρείται αυξημένη εντερική διαπερατότητα (γνωστή και ως διαρρέον έντερο), η οποία

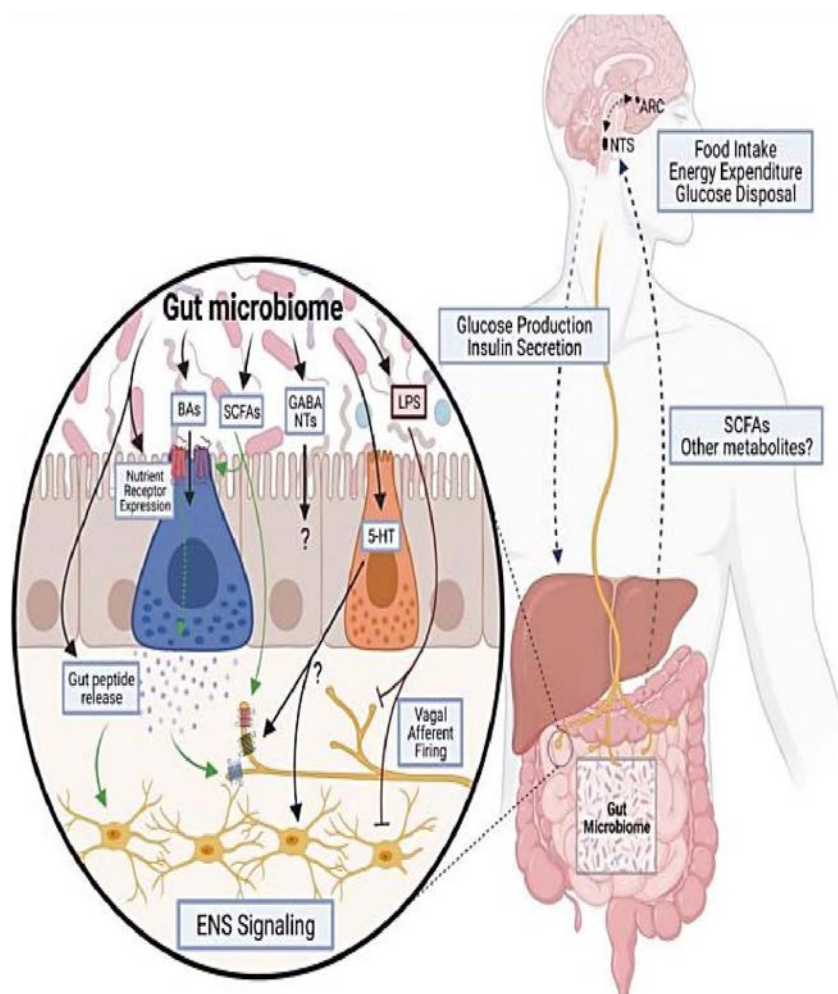
επιτρέπει στα LPS να μετακινηθούν μέσω διακυττάρων οδών των εντερικών κυττάρων προς την συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας φλεγμονή και μεταβολική δυσλειτουργία[40].

Άξονας εντέρου-εγκεφάλου

Ο άξονας εντέρου-εγκεφάλου(gut-brain axis) αναφέρεται στην αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού συστήματος. Το γαστρεντερικό σύστημα επικοινωνεί με το κεντρικό νευρικό σύστημα κυρίως μέσω των αισθητικών νεύρων του πνευμονογαστρικού(VANs) και μέσω παραγωγής σηματοδοτικών πεπτιδίων από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα(EECs). Σημαντικό για τη ρύθμιση της ενεργειακής και της γλυκαιμικής ομοιόστασης είναι ότι μεγάλος αριθμός VANs περιέχει υποδοχείς για τα εντερικά πεπτίδια που απελευθερώνονται. Απολήξεις του πνευμονογαστρικού που ενεργοποιούνται μέσω του γαστρεντερικού συστήματος στέλνουν σήματα προς τον εγκέφαλο, τα οποία επεξεργάζονται στα οζώδη γάγγλια (nodosa ganglia) και φτάνουν στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας(NTS) του οπίσθιου εγκεφάλου. Από εκεί οι πληροφορίες μεταφέρονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και τελικά ενεργοποιούν εξειδικευμένους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα(ARC) το υποθαλάμου που ρυθμίζουν την ενέργεια και τη γλυκόζη[45].

Το εντερικό μικροβίωμα μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (gut-brain axis), όπως φαίνεται και στο σχήμα 3, μπορεί και επηρεάζει τη μεταβολική υγεία του ανθρώπου. Τα εντερικά βακτήρια παράγουν πλήθος νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη(5-HT), ντοπαμίνη, λεπτίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), οι οποίοι ενεργοποιούν νευρώνες που ρυθμίζουν σημαντικά μεταβολικά μονοπάτια. Το μικροβίωμα, επίσης, διαμορφώνει τη δεξαμενή χολικών οξέων, τα οποία δρουν ως σηματοδοτικά μόρια επηρεάζοντας τη έκκριση GLP-1, που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής. Επιπλέον, τα εντερικά βακτήρια παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs) τα οποία δρουν είτε άμεσα στους αισθητικούς νευρώνες του πνευμονογαστρικού νεύρου είτε μέσω παραγωγής εντερικών ορμονών, όπως GLP-1 και PYY. Ένα από αυτά τα SCFAs, το οξικό οξύ, φαίνεται ότι μπορεί να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ενεργοποιήσει άμεσα νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμβάλλοντας στη μείωση της όρεξης. Τέλος, οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), που αποτελούν παραπροϊόντα παθογόνων μικροοργανισμών, παρεμποδίζουν τη σηματοδότηση

εντέρου εγκεφάλου μέσω του πνευμονογαστρικού και μειώνει την ενεργοποίηση των VANs που μεσολαβείται από την λεπτίνη.[45].



Σχήμα 4. Επίδραση του μικροβιώματος στη σηματοδότηση εντέρου εγκεφάλου. Το μικροβίωμα επηρεάζει άμεσα την έκφραση υποδοχέων θρεπτικών συστατικών, την έκκριση εντερικών πεπτιδίων από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα (EECs) και την παραγωγή σεροτονίνης (5-HT) που τροποποιεί την ενεργοποίηση του εντερικού νευρικού συστήματος (ENS). Τα χολικά οξέα (BAs) ρυθμίζουν την έκκριση πεπτιδίων από τα EECs, ενώ τα SCFAs τροποποιούν την έκφραση υποδοχέων θρεπτικών συστατικών και την παραγωγή εντερικών πεπτιδίων από τα EECs. Αντίθετα, τα LPS παρεμποδίζουν τη σηματοδότηση του εντέρου εγκεφάλου, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση παρασυμπαθητικών νευρώνων. Έτσι, το μικροβίωμα με τους μεταβολίτες του τροποποιούν τη σηματοδότηση εντέρου-εγκεφάλου, επηρεάζοντας την ενεργοποίηση του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (NTS) και του τοξοειδούς πυρήνα (ARC), οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής, την ενεργειακή δαπάνη, την έκκριση ινσουλίνης και το μεταβολισμό της γλυκόζης. Προσαρμοσμένο από Wachsmuth HR, et al. [45]

6.2. Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος και παιδική παχυσαρκία

Τα μικρόβια που ζουν στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα συμβάλλουν σημαντικά στην υγεία του οργανισμού όταν υπάρχει μια συμβιωτική σχέση μεταξύ τους. Η διαταραχή της μικροβιακής ισορροπίας μεταξύ ωφέλιμων και δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών, που ονομάζεται δυσβίωση, έχει συσχετιστεί με την

ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών , όπως η παιδική παχυσαρκία. Στα πρώτα έτη ζωής, καθώς το εντερικό μικροβίωμα εξελίσσεται και ωριμάζει, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε αλλαγές, υπό την επίδραση διαφόρων φαρμακευτικών , περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων. Παράγοντες όπως ο τρόπος τοκετού (καισαρική τομή), η σίτιση με φόρμουλα αντί για μητρικό θηλασμό και η πρώιμη χρήση αντιβιοτικών, έχουν συσχετιστεί με πρόκληση δυσβίωσης σε βρέφη. Οι αλλαγές αυτές στη σύνθεση του μικροβιώματος σχετίζονται με μείωση της ποικιλίας και του πλούτου του εντερικού μικροβιώματος οδηγώντας σε φλεγμονή, διαταραχή του εντερικού φραγμού, αυξημένη απορρόφηση ενέργειας και με τελικό απότοκο την ανάπτυξη της παχυσαρκίας[46].

Αρχικά μελέτες σε ζωικά μοντέλα συσχετίζουν την επίδραση που έχει η δυσβίωση στην ανάπτυξη παχυσαρκίας. Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα ευρήματα εμφανίζει η προκλινική μελέτη από τους Turnbaugh PJ και συνεργάτες, όπου εξετάστηκε πως το μικροβίωμα επιδρά στην εμφάνιση παχυσαρκίας μέσω της αυξημένης ικανότητας του να εξάγει ενέργεια από την τροφή. Συγκρίνοντας το μικροβίωμα παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ποντικών, φάνηκε ότι το μικροβίωμα των παχύσαρκων ποντικών ήταν πιο αποτελεσματικό στην αποδόμηση σύνθετων πολυσακχαριτών της τροφής, ενώ η μεταμόσχευση μικροβιώματος από παχύσαρκα σε άπαχα ποντίκια ήταν αρκετό για να προκαλέσει αύξηση του βάρους χωρίς αύξηση της προσλαμβανόμενης τροφής. Στο μικροβίωμα των παχύσαρκων ποντικών υπήρξε αύξηση των βακτηριών του γένους Firmicutes με ταυτόχρονη μείωση του γένους Bacteroidetes. Η μετατόπιση στην αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes θεωρείται κρίσιμη γιατί τα Firmicutes έχουν μεγαλύτερη ικανότητα διάσπασης σύνθετων υδατανθράκων σε απορροφήσιμα μόρια με αποτέλεσμα αυξημένη συγκομιδή ενέργειας και αυξημένη εναπόθεση λίπους [47]. Παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται και στην μελέτη των Ridaura και συνεργατών του. Οι ερευνητές μετέφεραν μικροβίωμα από δίδυμες γυναίκες, όπου η μία ήταν παχύσαρκη και η άλλη όχι, σε αποστειρωμένα ποντίκια άνευ μικροβιώματος. Η μεταμόσχευση μικροβιώματος από παχύσαρκες γυναίκες στα ποντίκια οδήγησε σε αύξηση βάρους, αποθήκευση λίπους και ανάπτυξη μεταβολικών χαρακτηριστικών της παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα, η συμβίωση ποντικών που έφεραν μικροβίωμα από παχύσαρκες δότριες στο ίδιο κλουβί με ποντίκια με μικροβίωμα από λεπτές δότριες φάνηκε να εμποδίζει την ανάπτυξη παχύσαρκου φαινοτύπου. Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε με τη διεύδυση προστατευτικών βακτηρίων από το

μικροβίωμα των λεπτών ατόμων, κυρίως μέλη του γένους *Bacteroides* που βοηθούν στη διάσπαση διακλαδισμένων αμινοξέων (BCAAs) στο έντερο. Η αυξημένη εντερική αποδόμηση των BCAAs οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση και, συνεπώς, σε χαμηλότερα επίπεδα στη κυκλοφορία. Τα υψηλά κυκλοφορούντα επίπεδα BCAAs έχουν συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό κίνδυνο και παχυσαρκία στους ανθρώπους, εύρημα που υπογραμμίζει την δυνατότητα ορισμένων μικροβίων να έχουν προστατευτική δράση στο μεταβολισμό του ξενιστή[48].

Πέραν των ζωικών μοντέλων πλήθος μελετών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς καταδεικνύουν αντίστοιχες συσχετίσεις μεταξύ σύστασης του εντερικού μικροβιώματος και του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας. Αρχικά, μελέτη από τους Kalliomäki και συνεργάτες, αναλύοντας δείγματα κοπράνων σε βρέφη, διαπίστωσε ότι τα παιδιά που παρέμειναν φυσιολογικού βάρους μέχρι την ηλικία των 7 ετών είχαν υψηλότερα επίπεδα *Bifidobacterium* κατά τη βρεφική ηλικία σε σχέση με όσα έγιναν υπέρβαρα. Επιπλέον παρατηρήθηκε στα υπέρβαρα παιδιά αυξημένα επίπεδα *Staphylococcus aureus*. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι πρώιμες αλλαγές στο βρεφικό εντερικό μικροβίωμα μπορεί να προβλέψουν τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας μελλοντικά[49].

Στο πλαίσιο αυτό, η σύσταση του μικροβιώματος έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς ορισμένα βακτηριακά φύλα σχετίζονται άμεσα με τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και το μεταβολισμό. Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από τέσσερα κύρια βακτηριακά φύλα: *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.), *Firmicutes* (*Clostridium* spp.), *Proteobacteria* (*Proteobacterium* spp) και *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp.). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η αναλογία *Bacteroidetes* προς τα *Firmicutes*, καθώς έχει συσχετιστεί με το σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, αυξημένη αναλογία *Firmicutes* σε σχέση με *Bacteroidetes* παρουσιάζεται σε παχύσαρκα άτομα, ενώ το μικροβίωμα υγιών ατόμων χαρακτηρίζεται από αυξημένη αναλογία *Bacteroidetes* και μεγαλύτερη μικροβιακή ποικιλότητα. Τα *Bacteroidetes*, που εντοπίζονται κυρίως στο κόλον, παράγουν SCFAs σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, ενώ τα *Firmicutes*, που εντοπίζονται στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου, εξάγουν αποτελεσματικότερα ενέργεια από τη τροφή, προάγοντας της αποθήκευση ενέργειας σε μορφή λίπους. Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζεται καθοριστικά από γεγονότα κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του βρέφους. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι τα βρέφη που γεννιούνται με κοιλιακό τοκετό

διαθέτουν μικροβίωμα πλούσιο σε Bifidobacterium και Bacteroidetes, βακτήρια που έχουν συσχετιστεί με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Αντιθέτως, βρέφη που γεννιούνται με καισαρική τομή εμφανίζουν αυξημένη παρουσία βακτηρίων όπως Enterobacter και Staphylococcus aureus, τα οποία έχουν συνδεθεί με υψηλότερο σωματικό βάρος και αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε μεταγενέστερη . Παρομοίως, βρέφη που σιτίστηκαν με φόρμουλα αντί για μητρικό γάλα εμφάνισαν εντερικό μικροβίωμα, με υψηλότερα ποσοστά σε Clostridia και Proteobacteria και καθυστερημένο αποικισμό από Bifidobacteria, μικροβιακό προφίλ που παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα[50].

Επιπρόσθετα, αυξανόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να διαταράξει σημαντικά την ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος, προκαλώντας δυσβίωση, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόσληψης βάρους και μεταβολικών διαταραχών. Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2017, η οποία περιέλαβε 15 μελέτες με συνολικό αριθμό 445.880 συμμετεχόντων, παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης έκθεσης σε αντιβιοτικά και της εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Μάλιστα, τεκμηριώθηκε δοσοεξαρτώμενη σχέση, με κάθε επιπλέον κύκλο αντιβιοτικών να αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο παχυσαρκίας κατά 6%[51].

7. Παρέμβάσεις στο μικροβίωμα για τη πρόληψη παιδικής παχυσαρκίας

7.1.Παρεμβάσεις κατά τη κύηση

Η περίοδος της κύησης αποτελεί κρίσιμη περίοδο στην διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας. Παραδοσιακά, επικρατούσε η άποψη πως η μήτρα αποτελεί ένα αποστειρωμένο περιβάλλον και πως ο αποικισμός του εντέρου του νεογνού ξεκινά μετά το τοκετό. Νεότερα δεδομένα ερευνών αμφισβητούν αυτό το δόγμα και υποστηρίζουν ότι ο μικροβιακός αποικισμός του εντέρου του εμβρύου ξεκινά ήδη από την ενδομήτριο ζωή. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ο μικροβιακός αποικισμός του εμβρυικού

εντέρου πραγματοποιείται μέσω ανόδου μικροοργανισμών από το γεννητικό σύστημα της μητέρας και μέσω βακτηριακής μετατόπισης από το γαστρεντερικό της σύστημα. Η κατανόηση αυτή, αναδεικνύει την σημασία της περιγεννητικής περιόδου ως κρίσιμο «παράθυρο ευκαιρίας» για παρεμβάσεις [52].

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση από τους A. Grench και συνεργάτες, προγεννητικοί παράγοντες όπως η χρήση αντιβιοτικών από τη μητέρα, η μητρική παχυσαρκία και οι διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια του τοκετού φαίνεται να επηρεάζουν τη σύνθεση και ποικιλομορφία του μικροβιώματος του βρέφους. Ειδικότερα, σε ορισμένες μελέτες νεογνά μητέρων που έλαβαν αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφάνισαν χαμηλότερη σχετική αφθονία *Bifidobacterium* και αυξημένη παρουσία των φύλων *Firmicutes* και *Proteobacteria*, βακτηριακή κατανομή που μπορεί να συσχετιστεί με ανάπτυξη παχυσαρκίας μελλοντικά. Επιπρόσθετα, η διαίτα της μητέρας κατά την κύηση, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και κυρίως λιπαρών, προκαλεί αλλαγές στο μικροβίωμα των νεογνών. Τα κόπρανα των νεογνών που εκτέθηκαν σε διαίτα υψηλή σε λιπαρά(>40%) χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερη σχετική αφθονία *Bacteroides*. Η μείωση των *Bacteroides* και η αύξηση των *Firmicutes* έχει περιγραφεί τη βιβλιογραφία ως μικροβιακό προφίλ που σχετίζεται με ανάπτυξη παχυσαρκίας σε παιδιά, συνδέοντας τη διατροφή, μικροβίωμα και ρύθμιση σωματικού βάρους μέσω της έννοιας της δυσβίωσης. Επίσης, η μητρική παχυσαρκία και η μεγάλη αύξηση βάρους κατά την κύηση συνδέθηκε με μειωμένο Shannon Index (δείκτης μικροβιακής ποικιλομορφίας) υποδεικνύοντας περιορισμό του μικροβιακού πλούτου στο έντερο αυτών των βρεφών. Τέλος, παρά την ευρεία χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών συμπληρωμάτων κατά την εγκυμοσύνη, η παρούσα ανασκόπηση κατέδειξε ότι η επίδρασή τους στο μικροβίωμα των νεογνών είναι περιορισμένη ή μη ανιχνεύσιμη.[53].

Η μελέτη από τους Fan και συνεργάτες ανέδειξε ότι η διατροφή της μητέρας κατά τη κύηση, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, σχετίστηκε με υψηλότερη αφθονία βακτηρίων όπως *Cutibacterium*, *Parabacteroides* και *Lactococcus* στο μικροβίωμα των νεογνών. Τα συγκεκριμένα βακτηριακά γένη έχουν συσχετιστεί με θετικές επιδράσεις στην εντερική υγεία και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ έχουν αντιφλεγμονώδεις και μεταβολικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα φαίνεται να μειώνουν την εντερική φλεγμονή, την υπεργλυκαιμία, την

αύξηση του βάρους και την λιπώδη διήθηση του ήπατος, συμβάλλοντας δυνητικά στη μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας[54].

Πέρα από τα διατροφικά μοτίβα κατά τη κύηση, έχουν εξεταστεί και μεμονωμένα μικροθρεπτικά συστατικά ως προς την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη βιταμίνη D. Μελέτες όπως VDAART (Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial) προσπάθησαν να προσδιορίσουν τη σχέση ανάμεσα στη χορήγηση βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη και τη σύσταση του μικροβιώματος του βρέφους. Τα αρχικά ευρήματα έδειξαν ότι μια υγιεινή διατροφή πλούσια σε λαχανικά και χαμηλή σε επεξεργασμένα κρέατα και τηγανητά) σχετίστηκε με αυξημένη μικροβιακή ποικιλομορφία στα νεογνά. Ωστόσο, όταν τα δεδομένα αναλύθηκαν λαμβάνοντας υπόψη δημογραφικούς παράγοντες και το τρόπο διατροφής του βρέφους, οι συσχετίσεις αυτές έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές. Επιπλέον, τόσο στη μελέτη VDAART όσο και στη μελέτη KOALA, δε παρατηρήθηκε ουσιαστική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D στη κύηση στη σύσταση του βρεφικού μικροβιώματος. Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D δε φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του πρώιμου εντερικού μικροβιώματος, γεγονός που περιορίζει τη χρησιμότητα της ως προληπτική παρέμβαση για προστασία από το κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας [26].

Συνοψίζοντας, καθίσταται σαφές ότι η διατροφή και η συνολική μεταβολική κατάσταση της μητέρας στη κύηση αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα του βρέφους και τη μελλοντική του μεταβολική υγεία. Η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με ένα μικροβιακό προφίλ με αντιφλεγμονώδεις και ευεργετικές μεταβολικές ιδιότητες, ενώ η μητρική παχυσαρκία, η υπερβολική αύξηση βάρους στη κύηση και μια διατροφή της μητέρας πλούσια σε λιπαρά συσχετίζεται με αυξημένη παρουσία βακτηρίων που σχετίζονται με φλεγμονή και αυξημένο κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, η χρήση αντιβιοτικών στη κύηση επηρεάζει αρνητικά το εντερικό νεογνικό μικροβίωμα μειώνοντας τη παρουσία ωφέλιμων μικροοργανισμών και αυξάνοντας την επικράτηση φύλων που σχετίζονται με μεταβολική δυσρύθμιση. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση προβιοτικών και πρεβιοτικών στη κύηση καθώς και συμπληρωμάτων βιταμίνης D δεν έχει αποδείξει σαφή και στατιστικά σημαντική επίδραση στη μικροβιακή σύνθεση των νεογνών.

7.2. Επιλογή τρόπου τοκετού

Ο τρόπος τοκετού αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τον αποικισμό και διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών. Νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή εμφανίζουν διαφορετικό μικροβίωμα συγκριτικά με τα νεογνά που γεννιούνται με κοιλικό τοκετό. Χαρακτηριστικά, έχει καταγραφεί 46% αυξημένος κίνδυνος παχυσαρκίας στη ηλικία των 7 ετών για παιδιά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, ακόμη και μετά από έλεγχο για συγγενικούς παράγοντες, ενώ μετα-αναλύσεις αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο 22-50% παχυσαρκίας σε διάφορες ηλικίες[55]. Η συσχέτιση της ανάπτυξης παχυσαρκίας με την καισαρική τομή αποδίδεται στο γεγονός ότι η καισαρική τομή παρακάμπτει τη φυσική κατακόρυφη μετάδοση μικροοργανισμών από τη μητέρα στο νεογνό μέσω του κοιλικού σωλήνα, με αποτέλεσμα το νεογνό να αποικίζεται κυρίως από δερματική μικροχλωρίδα της μητέρας. Ειδικότερα, η καισαρική τομή έχει συσχετιστεί με μειωμένη αφθονία ευεργετικών γενών όπως *Bifidobacterium*, *Bacteroides* και *Escherichia*, και αυξημένη παρουσία *Pseudomonas* και *Acinetobacter*. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με άλλες σύγχρονες μελέτες κοορτών, όπου σε νεογνά από καισαρική τομή παρατηρήθηκε καθυστερημένη ή ελλιπής αποίκιση με *Bacteroides* και *Bifidobacterium*. Τα βακτήρια αυτά διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην υγεία του πρώιμου εντερικού μικροβιώματος, έχοντας ευεργετικά αποτελέσματα στη μεταβολική υγεία και αποτελώντας φραγμό στον αποικισμό του νεογνού με επιβλαβή ευκαιριακά παθογόνα που θα οδηγούσαν σε δυσβίωση[56].

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις συνέπειες αυτές, ερευνητές έχουν προτείνει μια καινοτόμο παρέμβαση γνωστή ως vaginal seeding(κοιλική μικροβιακή μεταφορά). Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει άμεση έκθεση των νεογνών στο μητρικό κοιλικό μικροβίωμα είτε με από του στόματος χορήγηση ή μέσω επιχρίσματος (swabbing) με κοιλικό υλικό. Στόχος είναι η μίμηση της μικροβιακής έκθεσης που λαμβάνει χώρα κατά το φυσιολογικό τοκετό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το vaginal seeding οδηγεί σε διακριτές αλλαγές στη συνολική σύνθεση του μικροβιώματος των νεογνών που γεννήθηκαν με καισαρική τομή προσεγγίζοντας τη μικροβιακή σύσταση των βρεφών που γεννήθηκαν με κοιλικό τοκετό, αυξάνοντας τα επίπεδα *Bacteroides* και *Lactobacillus*. Παρά την έλλειψη τυπικών πρωτοκόλλων και τις ανησυχίες για πιθανές

λοιμώξεις το vaginal seeding μπορεί να αναδειχθεί σε μια ελπιδοφόρα προσέγγιση για την αποκατάσταση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος και μείωση του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικών διαταραχών, όπως η παιδική παχυσαρκία [57]

Συνεπώς, η προώθηση του κολπικού τοκετού, όταν αυτός είναι εφικτός και ιατρικά ασφαλής, αποτελεί μία βασική στρατηγική πρόληψης, με στόχο τη διασφάλιση της φυσιολογικής μικροβιακής αποίκισης του νεογνού και τη μακροπρόθεσμη μεταβολική του υγεία. Όταν η καισαρική τομή είναι απαραίτητη η εφαρμογή του vaginal seeding μπορεί να αποτελέσει μια χρήσιμη παρέμβαση για υποστήριξη του μικροβιακού αποικισμού και μείωση των πιθανών μεταβολικών επιπτώσεων.

7.3. Μητρικός θηλασμός και σίτιση με φόρμουλα

Ο μητρικός θηλασμός έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες στη διαμόρφωση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος κατά τη βρεφική ηλικία. Το μητρικό γάλα περιέχει πλήθος θρεπτικών και βιοδραστικών συστατικών, όπως πρωτεΐνες, λίπη, υδατάνθρακες, ανοσοσφαιρίνες, ολιγοσακχαρίτες ανθρωπίνου γάλακτος (HMOs) αλλά και ευεργετικά βακτήρια *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Το μητρικό γάλα κυρίως μέσω των HMOs, που δρουν ως πρεβιοτικά, προωθεί την αύξηση συγκεκριμένων ευεργετικών ομάδων βακτηρίων όπως *Bifidobacterium* αλλά και κάποιες μορφές *Bacteroides* και *Lactobacillus*. Τα βακτήρια αυτά έχουν τη δυνατότητα να μεταβολίζουν HMOs μέσω ζύμωσης, εν αντιθέσει με άλλα δυνητικά παθογόνα βακτήρια όπως *Clostridium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* και *Veillonella* δεν διαθέτουν αυτή την ικανότητα. Τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα που δεν περιέχει HMOs εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση *Bifidobacteria* σε σχέση με τα θηλάζοντα βρέφη. Ειδικότερα, ενώ στο εντερικό μικροβίωμα των θηλαζόντων βρεφών τα *Bifidobacteria* και τα *Lactobacilli* καλύπτουν έως και το 90% της μικροβιακής σύνθεσης, στα βρέφη με φόρμουλα το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 40–60%, με το υπόλοιπο να καταλαμβάνεται από *Enterobacteriaceae* και *Bacteroides*. Η προώθηση συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών, όπως τα *Bifidobacteria*, θεωρείται καθοριστικής σημασίας για την ωρίμανση του ανοσοποιητικού και μεταβολικού συστήματος του ξενιστή, ενώ η αποσταθεροποίηση του μικροβιώματος συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές και αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. [58].

Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι ο μητρικός θηλασμός συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας. Αρχικά, στη γερμανική μελέτη KiGGS, καταγράφηκε ότι τα βρέφη που σιτίστηκαν με αποκλειστικά μητρικά θηλασμό για τουλάχιστον τέσσερις μήνες είχαν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση παχυσαρκίας στη ηλικία 7-10 ετών[59]. Σε προοπτική μελέτη στη Μούρθια της Ισπανίας φάνηκε ότι υπήρχε μια δόσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ αποκλειστικού μητρικού θηλασμού και προστασία από την εμφάνιση παχυσαρκίας στο μέλλον. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια μείωση της τάξης του 3.5% του BMI των παιδιών ηλικίας 6 ετών για κάθε βδομάδα αποκλειστικού μητρικού πληθυσμού που είχε προηγηθεί στη βρεφική ηλικία[60].

Αναγνωρίζοντας τα οφέλη του μητρικού θηλασμού, η επιστημονική κοινότητα έχει στραφεί στην ανάπτυξη βρεφικών φόρμουλων εμπλουτισμένων με πρεβιοτικά και προβιοτικά σε μια προσπάθεια για προσέγγιση του μητρικού γάλακτος. Έτσι, έχει προταθεί η προσθήκη συγκεκριμένων προβιοτικών στελεχών όπως *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* στις φόρμουλες. Επιπρόσθετα, η ενσωμάτωση πρεβιοτικών όπως οι γαλακτο-ολισακχαρίτες (GOS) και οι φρουκτο-ολισακχαρίτες (FOS) έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, όπως *Bifidobacterium* στο έντερο των βρεφών, με ταυτόχρονη μείωση του εντερικού αποικισμού με επιβλαβή βακτήρια, όπως *Clostridium*[61].

Συνολικά, η προώθηση και υποστήριξη του μητρικού θηλασμού πρέπει να αποτελεί βασικό άξονα δημόσιας υγείας, δεδομένων των πολυδιάστατων ωφελειών του για τη μικροβιακή και μεταβολική υγεία του παιδιού. Αν και οι εμπλουτισμένες βρεφικές φόρμουλες αποτελούν σημαντική εναλλακτική για βρέφη που δεν μπορούν να θηλάσουν, δεν μπορούν να αντικαταστήσουν πλήρως τα οφέλη του μητρικού θηλασμού.

7.4. Συμπληρωματική σίτιση

Ο όρος συμπληρωματική σίτιση όπως ορίζεται από την Επιτροπή Διατροφής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN), αναφέρεται στο σύνολο των στερεών και υγρών τροφών,

εκτός από το μητρικό γάλα ή το γάλα φόρμουλα, που δίνεται στα βρέφη όταν το μητρικός γάλα ή η φόρμουλα δεν είναι πλέον επαρκή για να καλύψουν τις διατροφικές ανάγκες του βρέφους. Όσον αφορά συστάσεις από επιστημονικές εταιρείες η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής και η Καναδική Παιδιατρική Εταιρεία συνιστούν εισαγωγή στερεών τροφών να γίνεται περίπου στους 6 μήνες ζωής, ενώ η ESPGHAN να γίνεται μεταξύ 4 και 6 μηνών. Η εισαγωγή των συμπληρωματικών τροφών επηρεάζει τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος. Έχει παρατηρηθεί πως η κατανάλωση φρούτων , λαχανικών, δημητριακών, ψωμιού και φυτικών ινών στους 7 μήνες ζωής σχετίστηκε με αυξημένη ποικιλότητα μικροβιώματος στους 12 μήνες ζωής, με μείωση της σχετικής αφθονίας βακτηρίων που σχετίζονται με τη κατανάλωση γάλακτος (όπως *Bifidobacteriaceae* και *Veillonellaceae*) και με αύξηση των *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*, που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση πολυσακχαριτών φυτικής προέλευσης [61].

Ωστόσο, η πρόωρη εισαγωγή στερεών τροφών, δηλαδή πριν από την ηλικία των 3 μηνών, έχει συσχετιστεί με δυσμενείς αλλαγές στη σύσταση του μικροβιώματος και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Σε μελέτη των Differding et al., βρέφη που εισήγαγαν στερεά τρόφιμα πριν από τους 3 μήνες παρουσίασαν υψηλότερη μικροβιακή ποικιλότητα ήδη στους 3 μήνες, εύρημα που συνάδει με προηγούμενη νορβηγική μελέτη που είχε συσχετίσει τη μεγάλη ποικιλομορφία του μικροβιώματος σε πρώιμο στάδιο με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας αργότερα στη ζωή. Επιπλέον, οι ερευνητές μέτρησαν τα αποβαλλόμενα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα των βρεφών αυτών. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι αυξημένα αποβαλλόμενα SCFAs, που προκύπτει από μικροβιακή δυσβίωση, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη. Τα βρέφη που έλαβαν στερεές τροφές πριν τους 3 μήνες ζωής παρουσίασαν αυξημένα αποβαλλόμενα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα, ιδιαίτερα βουτυρικού και προπιονικού οξέος, στους 12 μήνες ζωής. Η αύξηση αυτών των SCFAs σχετίστηκε με αυξημένη βακτηριακή ποικιλομορφία αλλά και υπερανάπτυξη κάποιων βακτηρίων κυρίως *Bilophila wadsworthia* και *Lachnospiraceae* *Roseburia*[62]. Ωστόσο, μελέτη από τους Bäckhed και συνεργάτες υποδηλώνει πως η καθυστερημένη εισαγωγή στερεών τροφών μπορεί να επιφέρει καθυστέρηση στην μικροβιακή ωρίμανση του εντέρου και να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή [26]

Πέραν της σημασίας του κατάλληλου χρονισμού στην εισαγωγή στερεών τροφών, η ποικιλομορφία της διατροφής αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη σταθερότητα και τη λειτουργική επάρκεια του εντερικού μικροβιώματος. Σύμφωνα με μελέτες σε Καναδικά και Ολλανδικά βρέφη, Η αυξημένη ποικιλία κατά την εισαγωγή των πρώτων τροφών σχετίστηκε με υψηλότερη ποικιλομορφία του μικροβιώματος και με αυξημένη σταθερότητα της μικροβιακής κοινότητας. Η σταθερότητα αυτή ενδέχεται να οφείλεται στην αυξημένη λειτουργική ικανότητα και εφεδρεία του μικροβιώματος έναντι εξωτερικών διατροφικών μεταβολών, παρέχοντας ένα πιο ανθεκτικό και ισορροπημένο εντερικό οικοσύστημα από τους πρώτους μήνες της ζωής[63].

Μια εναλλακτική μέθοδος εισαγωγής στερεών τροφών που έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια είναι η προσέγγιση του baby led weaning, κατά την οποία το βρέφος σιτίζεται μόνο του με κομμάτια τροφής από το γεύμα της οικογένειας, χωρίς τη χρήση κουταλιού ή πολτοποιημένων τροφών. Αν και έχει θεωρηθεί ότι με τη μέθοδο αυτή, προάγεται η αυτονομία στη σίτιση και καταναλώνονται μεγαλύτερης ποικιλίας υγιεινές τροφές, τα ερευνητικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Μελέτες δείχνουν ότι τα βρέφη που ακολουθούν την προσέγγιση αυτή συχνά καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες φρούτων, λαχανικών και διαιτητικών ινών σε σύγκριση με τη παραδοσιακή σίτιση με πολτοποιημένα φαγητά με κουτάλι, πιθανότατα επειδή τα φαγητά που πολτοποιούνται στη παραδοσιακή μέθοδο είναι τρόφιμα φυτικής προέλευσης και είναι πιο εύκολο να καταναλωθούν στα αρχικά στάδια. Όσον αφορά το μικροβίωμα των βρεφών της μεθόδου baby led weaning, έχει περιγραφεί ως λιγότερο ποικιλόμορφο στην ηλικία των 12 μηνών. Αν και οι επιπτώσεις της μειωμένης μικροβιακής ποικιλομορφίας αυτής στην ανάπτυξη παραμένουν ασαφείς, τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν την ανάγκη προσοχής της διατροφικής ποιότητας και ποικιλίας, ακόμη και σε εναλλακτικές προσεγγίσεις βρεφικής σίτισης[64].

Μελετώντας τη βιβλιογραφία σχετικά με τη συμπληρωματική σίτιση και το εντερικό μικροβίωμα, γίνεται σαφές πόσο κρίσιμο στάδιο αποτελεί για τη διαμόρφωση της μεταβολικής υγείας του βρέφους. Πέρα από τον χρονισμό, που πρέπει να κινείται εντός των συνιστώμενων πλαισίων, η έμφαση πρέπει να δίνεται στη διατροφική ποιότητα και ποικιλομορφία. Η έκθεση του μικροβιώματος σε πλούσιες και φυτικής προέλευσης τροφές φαίνεται να ενισχύει τη σταθερότητα και την ανθεκτικότητά του.

Παράλληλα, η υιοθέτηση εναλλακτικών μεθόδων όπως το baby-led weaning χρειάζεται να συνοδεύεται από προσεκτική καθοδήγηση ώστε να διασφαλίζεται η διατροφική ποικιλία και η επαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών.

7.5. Εναλλακτικές στρατηγικές παρέμβασης

Εκτός από τους ήδη αναγνωρισμένους καθοριστικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη σύσταση και ωρίμανση του εντερικού μικροβιώματος κατά την κρίσιμη περίοδο των πρώτων 1.000 ημερών ζωής, όπως η υγεία της μητέρας κατά την κύηση, ο τρόπος τοκετού, ο μητρικός θηλασμός και η εισαγωγή στερεών τροφών, ερευνητικό ενδιαφέρον έχουν προσελκύσει και άλλες στρατηγικές παρέμβασης. Παράγοντες όπως η αποφυγή άσκοπης χορήγησης αντιβιοτικών, η συμπληρωματική χρήση πρεβιοτικών και πρεβιοτικών, καθώς και η επάρκεια σε βιταμίνη D, φαίνεται να επιδρούν σημαντικά στη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου και να συνδέονται με μεταγενέστερους κινδύνους εμφάνισης παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών.

Αποφυγή άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών

Η χρήση αντιβιοτικών κατά την βρεφική ηλικία αυξάνει το ρίσκο παχυσαρκίας μέσω πρόκλησης δυσβίωσης. Το μικροβίωμα των νεαρών βρεφών είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στις αλλαγές που προκαλούνται από τα αντιβιοτικά, καθώς τα βρέφη δυσκολεύονται να επαναποικίσουν τα βακτήρια που θανατώθηκαν από τη χρήση αντιβιοτικών. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν πως η έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τη πρώιμη παιδική ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο ποδικής παχυσαρκίας, ανεξαρτήτως είδους ή ισχύος του αντιβιοτικού, ενώ μακρύτερη διάρκεια έκθεσης αύξανε περαιτέρω το κίνδυνο. Σε άλλη μελέτη φάνηκε πως ο αριθμός των θεραπευτικών κύκλων-τουλάχιστον τέσσερις- και όχι απλά η έκθεση είναι καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση παχυσαρκίας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει εύρημα ότι η χορήγηση αντιβιοτικών σε βρέφη μητέρων φυσιολογικού βάρους αύξησε το κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, ενώ η ίδια αγωγή σε βρέφη από παχύσαρκες μητέρες μείωσε το κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στο παιδί. Το εύρημα αυτό εξηγείται από το γεγονός, ότι στα βρέφη μητέρων φυσιολογικού βάρους, τα αντιβιοτικά πιθανόν προκάλεσαν διαταραχή του φυσιολογικού υγιούς μικροβιώματος, οδηγώντας σε κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Αντιθέτως στα βρέφη από παχύσαρκες μητέρες τα αντιβιοτικά μπορεί να κατέστειλαν

επιβλαβείς μικροβιακούς πληθυσμούς που προϋπήρχαν, έχοντας έτσι προστατευτική δράση στην εμφάνιση παχυσαρκίας[65].

Χρήση προβιοτικών

Τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανοί οργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες προσφέρουν όφελος στην υγεία του ξενιστή. Τα πιο συχνά στελέχη προβιοτικών που χρησιμοποιούνται ανήκουν στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*, και ο ωφέλιμος ρόλος τους στην υγεία του εντέρου είναι μέσω καταστολής ανάπτυξης παθογόνων μικροοργανισμών. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη με παχύσαρκα και υπέρβαρα παιδιά η χορήγηση ενός συμβιοτικού σκευάσματος (συνδυασμός προβιοτικών με πρεβιοτικών) έδειξε να μειώνει σημαντικά τους δείκτες z-BMI, ενώ παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με ένα προβιοτικό μείγμα από *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Streptococcus*. Τα προβιοτικά έχουν προταθεί ως προσθήκη σε βρεφικά γάλατα σε μια προσπάθεια να προσομοιάσουν τα ζωντανά βακτήρια του βρεφικού γάλακτος και να διευκολύνουν τον υγιή αποικισμό του εντέρου των βρεφών. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν θετικά αποτελέσματα στη μείωση του BMI μέσω της χρήσης προβιοτικών αλλά άλλες δε βρίσκουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, υπογραμμίζοντας έτσι την ανάγκη για πιο καλά σχεδιασμένες μελέτες[66].

Χρήση πρεβιοτικών

Τα πρεβιοτικά αποτελούν συστατικά τροφίμων που είναι ανθεκτικά στα πεπτικά ένζυμα του ανθρώπου και ζυμώνονται εκλεκτικά από εντερικά βακτήρια προωθώντας και διεγείροντας την ανάπτυξη αυτών των βακτηρίων. Το πρεβιοτικό μείγμα με 90% γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες (GOS) και 10% φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες (FOS) έχει αξιολογηθεί ασφαλές για τη προσθήκη του σε βρεφικές φόρμουλες. Σε μελέτη για την επίδραση των πρεβιοτικών στο μικροβίωμα, φάνηκε πως η προσθήκη τους παραπάνω μείγματος σε βρεφική φόρμουλα οδήγησε σε μικροβιακή σύνθεση παρόμοια με εκείνη των θηλαζόντων βρεφών. Σε άλλες μελέτες όμως δε φάνηκε η χορήγηση προβιοτικών να συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί αν η χορήγηση πρεβιοτικών κατά τη βρεφική ηλικία αποτελεί ρεαλιστική στρατηγική πρόληψης του κινδύνου παχυσαρκίας[66,67].

Επάρκεια βιταμίνης D

Τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να ασκούν επίδραση στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε ποντίκια υποδεικνύουν ότι η γενετική απουσία υποδοχέα βιταμίνης D οδήγησε σε μείωση *Lactobacillus* και αύξηση των *Clostridium* και *Bacteroides* [68]. Επιπλέον, δεδομένα από μελέτη σε ανθρώπινα νεογνά ανέδειξαν ότι επαρκή επίπεδα βιταμίνης D συνδέονταν με σταθερότητα του εντερικού μικροβιώματος. Παράλληλα, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κυκλοφορούσας βιταμίνης D και της αφθονίας του γένους *Bifidobacterium*, γνωστού για τις προβιοτικές του ιδιότητες [69]. Αντίθετα, στη μελέτη KOALA, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D στα νεογνά δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά την αφθονία συγκεκριμένων βακτηριακών γενών. Ωστόσο, οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η βιταμίνη D, μέσω της ανοσορρυθμιστικής της δράσης και της επαγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων, ενδέχεται να ασκεί έμμεση επίδραση στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος [70]. Παρότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ακριβή κατανόηση των μηχανισμών, η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D στη βρεφική ηλικία μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος και πρόληψη μεταβολικών διαταραχών.

8.Συζήτηση

Η αυξανόμενη επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο καταδεικνύει την ανάγκη για βαθύτερη κατανόηση όλων των παραγόντων που συμβάλλουν στην αιτιοπαθογένειά της. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα εργασία ανέδειξε τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος ως έναν από τους πλέον καθοριστικούς ρυθμιστές της μεταβολικής πορείας του παιδιού κατά τις πρώτες 1000 ημέρες ζωής. Η σύνθεση και η λειτουργία του μικροβιώματος κατά τη διάρκεια αυτής της κρίσιμης περιόδου διαμορφώνονται από ποικίλους περιγεννητικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο τρόπος τοκετού, η διάρκεια και αποκλειστικότητα του μητρικού θηλασμού, η διατροφή της μητέρας κατά την κύηση, η εισαγωγή στερεών τροφών, καθώς και η χρήση αντιβιοτικών στην εγκυμοσύνη και τη βρεφική ηλικία. Παράλληλα, ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχουν ορισμένα

βακτηριακά γένη όπως τα *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Bacteroides*, τα οποία σχετίζονται με τη διατήρηση ενός ευνοϊκού μικροβιακού προφίλ και μεταβολικά οφέλη για τον ξενιστή.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τη ρύθμιση του σωματικού βάρους περιλαμβάνουν την ενίσχυση της απορρόφησης θερμίδων από τη δίαιτα, τη μεταβολή της σύστασης και δράσης των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (SCFAs), τη ρύθμιση της έκφρασης ορμονών που σχετίζονται με την όρεξη και τον κορεσμό, καθώς και την αμφίδρομη επικοινωνία μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου. Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών ενισχύει την άποψη ότι η πρόωπη διαμόρφωση του μικροβιώματος αποτελεί κρίσιμο πεδίο παρέμβασης για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας.

Σε αυτό το πλαίσιο, ιδιαίτερη σημασία αποκτά η εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης που στοχεύουν στη θετική τροποποίηση του μικροβιώματος ήδη από την εμβρυϊκή και νεογνική ζωή. Παρεμβάσεις όπως η προώθηση ισορροπημένης διατροφής στην έγκυο, η προτίμηση του κοιλιακού τοκετού, η ενίσχυση του αποκλειστικού μητρικού θηλασμού και η αποφυγή της αλόγιστης χορήγησης αντιβιοτικών, είναι καλά τεκμηριωμένες, εύκολα εφαρμόσιμες στην κλινική πρακτική και υποστηριζόμενες από εκτενή βιβλιογραφία. Αντιθέτως, πιο εξειδικευμένες στρατηγικές, όπως η χορήγηση συγκεκριμένων στελεχών προβιοτικών ή πρεβιοτικών και η εξατομίκευση της διατροφής με βάση το μικροβιακό προφίλ, παραμένουν ερευνητικά πεδία με υποσχόμενα αποτελέσματα αλλά περιορισμένα δεδομένα.

Για την ενίσχυση της επιστημονικής τεκμηρίωσης και τη διαμόρφωση σαφών οδηγιών πρόληψης, είναι αναγκαίες περισσότερες μακροχρόνιες και καλά σχεδιασμένες μελέτες που θα διερευνούν το είδος, τη χρονική στιγμή και τη διάρκεια των παρεμβάσεων, καθώς και τη συσχέτισή τους με μεταβολικά αποτελέσματα. Η ενσωμάτωση των ευρημάτων αυτών στην κλινική πρακτική μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη μείωση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας και στη διαμόρφωση θεμελίων για μακροχρόνια υγεία ήδη από τα πρώτα στάδια της ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Huang JS, et al. Childhood Obesity for Pediatric Gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013,56(1):99–109. doi:10.1097/MPG.0b013e31826d3c62
- [2] World Health Organization, Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2024 [επίσκεψη 20/2/2025]. Διαθέσιμο: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [3] Ελληνική Στατιστική Αρχή Δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά των νοικοκυριών και των μελών τους [Internet]. Πειραιάς : ΕΛΣΤΑΤ, 2021 [επίσκεψη 20/2/2025] . Διαθέσιμο: <https://www.statistics.gr/documents/20181/ab68d4a7-c00f-3ba8-d28f-c8b167b8ec76>
- [4] Jebeile H, Kelly AS, O'Malley G, Baur LA. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022,10(5):351-365. doi:10.1016/S2213-8587(22)00047-X
- [5] Duca FA, Lam TK. Gut microbiota, nutrient sensing and energy balance. *Diabetes Obes Metab.* 2014,16(1): 68-76. doi:10.1111/dom.12340
- [6] Baranowski T, Motil KJ. Simple energy balance or microbiome for childhood obesity prevention ? *Nutrients.* 2021,13(8):2730. doi:10.3390/nu13082730
- [7] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ.* 2000, 320(7244):1240-3. DOI: 10.1136/bmj.320.7244.1240
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Child and Teen BMI Categories [Internet]. Atlanta: CDC, 2022 [επισκεψη 23/2/2025]. Διαθέσιμο: <https://www.cdc.gov/bmi/child-teen-calculator/bmi-categories.html>
- [9] Valerio G, et al. Childhood obesity classification systems and cardiometabolic risk factors: a comparison of the Italian, World Health Organization and International Obesity Task Force references. *Italian Journal of Pediatrics.* 2017, 43(1):19. doi:10.1186/s13052-017-0338-z
- [10] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017,16;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.

- [11] World Obesity Federation. Global Atlas on Childhood Obesity [Internet]. London: World Obesity Federation , 2019 [επίσκεψη 25/2/2025]. Διαθέσιμο: <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obe>
- [12] Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015, 4(2):187-92. doi: 10.4103/2249-4863.154628.
- [13] Smith JD, Fu E, Kobayashi M. Prevention and management of childhood obesity and its psychological and health comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020,16:351-378. doi:10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201
- [14] Hampl SE, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023,151(2). doi:10.1542/peds.2022-060640.
- [15] Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TIA. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)*. 2010,34(1):29-40.doi: 10.1038/ijo.2009.177.
- [16] Silventoinen K, et al. Genetic and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the Collaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *Am J Clin Nutr*. 2016,104(2):371-9.doi: 10.3945/ajcn.116.130252.
- [17] Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther*. 2020,24(6):653-663. doi:10.1007/s40291-020-00496-1.
- [18] Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics, and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol*. 2022,13:1006008. doi:10.3389/fendo.2022.1006008.
- [19] Geets E, Meuwissen MEC, Van Hul W. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet*. 2019,95(1):23-40. doi: 10.1111/cge.13367.
- [20] Blake-Lamb T, Locks LM, Perkins ME, Woo Baidal JA, Cheng ER, Taveras EM. Interventions for childhood obesity in the first 1,000 days. *Am J Prev Med*. 2016,50(6):780-789. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.010.

- [21] Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2016,13(9):838. doi:10.3390/ijerph13090838
- [22] Larqué E, et al. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019,15(8):456-478. doi:10.1038/s41574-019-0219-1.
- [23] Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, El-Sawaf Y, Toema O. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022,28(18):1875-1901. doi:10.3748/wjg.v28.i18.1875.
- [24] Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: Are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes*. 2017,12(Suppl 1):3–17. doi:10.1111/ijpo.12217.
- [25] Milani C, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017,81(4). doi:10.1128/MMBR.00036-17.
- [26] Catassi G, Aloï M, Giorgio V, Gasbarrini A, Cammarota G, Ianiro G. The Role of Diet and Nutritional Interventions for the Infant Gut Microbiome. *Nutrients*. 2024,16(3):400. doi:10.3390/nu16030400.
- [27] Ratsika A, Codagnone MC, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2021,13(2):423. doi:10.3390/nu13020423.
- [28] Biagioli V, Volpedo G, Riva A, Mainardi P, Striano P. From Birth to Weaning: A Window of Opportunity for Microbiota. *Nutrients*. 2024,16(2):272. doi:10.3390/nu16020272
- [29] Pantazi AC, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients*. 2023,15(16):3647. doi:10.3390/nu15163647
- [30] Tanaka S, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009,56(1):80-7. doi:10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x

- [31] Lai C, et al. Effect of different delivery modes on intestinal microbiota and immune function of neonates. *Sci Rep.* 2024,14(1):17452. doi: 10.1038/s41598-024-68599-x.
- [32] Chichlowski M, Shah N, Wampler JL, Wu SS, Vanderhoof JA. *Bifidobacterium longum Subspecies infantis (B. infantis)* in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients.* 2020,12(6):1581. doi:10.3390/nu12061581.
- [33] Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microb Pathog.* 2017,106:171-181. doi:10.1016/j.micpath.2016.02.005.
- [34] Afzaal M, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol.* 2022,13:999001. doi:10.3389/fmicb.2022.999001.
- [35] Jandhyala SM, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015,21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [36] Salvadori M, Rosso G. Update on the gut microbiome in health and diseases. *World J Methodol.* 2024,14(1):89196. doi:10.5662/wjm.v14.i1.89196.
- [37] Cryan JF, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019,99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018.
- [38] Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients.* 2015,7(4):2237-2260. doi:10.3390/nu7042237.
- [39] Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018,9(4):308-25. doi:10.1080/19490976.2018.1465157.
- [40] Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, Hullarg M. Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016,101(4):1445-54. doi: 10.1210/jc.2015-4251.
- [41] Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Front Physiol.* 2019,10:428. doi:10.3389/fphys.2019.00428.
- [42] Queipo-Ortuño MI, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One.* 2013,8(5). doi:10.1371/journal.pone.0065465.
- [43] Rowland I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018,57(1):1-24. doi:10.1007/s00394-017-1445-8.

- [44] Xiao H, Kang S. The role of the gut microbiome in energy balance with a focus on the gut-adipose tissue axis. *Front Genet.* 2020;11:297. doi:10.3389/fgene.2020.00297.
- [45] Wachsmuth HR, Weninger SN, Duca FA. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2022;54(4):377-392. doi:10.1038/s12276-021-00677-w.
- [46] Wilkins AT, Reimer RA. Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms.* 2021;9(2):413. doi:10.3390/microorganisms9020413.
- [47] Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31. doi:10.1038/nature05414.
- [48] Ridaura VK, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341(6150):1241214. doi:10.1126/science.1241214.
- [49] Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534-8.
- [50] Dreyer JL, Liebl AL. Early colonization of the gut microbiome and its relationship with obesity. *Hum Microbiome J.* 2018 ;10:1–5. doi:10.1016/j.humic.2018.08.002.
- [51] Shao X, et al. Antibiotic exposure in early life increases risk of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:170. doi:10.3389/fendo.2017.00170
- [52] Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11(8):e1001631. doi:10.1371/journal.pbio.1001631.
- [53] Grech A, et al. Maternal exposures and the infant gut microbiome: a systematic review with meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–30. doi:10.1080/19490976.2021.1897210.

- [54] Fan HY, et al. Maternal vegetable and fruit consumption during pregnancy and its effects on infant gut microbiome. *Nutrients*. 2021;13(5):1559. doi:10.3390/nu13051559. PMID: 34063157; PMCID: PMC8148194.
- [55] Mueller NT, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2015 ;39(4):665–70. doi: 10.1038/ijo.2014.180.
- [56] Lai C, et al Effect of different delivery modes on intestinal microbiota and immune function of neonates. *Sci Rep*. 2024 ;14:17452. doi: 10.1038/s41598-024-56214-9.
- [57] Wang X, et al. Impact of vaginal seeding on the gut microbiome of infants born via cesarean section: A systematic review. *J Infect*. 2024;89(6):106348. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106348. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39537035.
- [58] Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, Blat S. The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota. *Front Nutr*. 2021 ;8:629740. doi:10.3389/fnut.2021.629740. PMID: 33829032; PMCID: PMC8019723.
- [59] Grube MM, von der Lippe E, Schlaud M, Brettschneider AK. Does breastfeeding help to reduce the risk of childhood overweight and obesity? A propensity score analysis of data from the KiGGS study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122534. doi:10.1371/journal.pone.0122534
- [60] Ortega-García JA, Kloosterman N, Alvarez L, Tobarra-Sánchez E, Cárceles-Álvarez A, Pastor-Valero R, et al. Full breastfeeding and obesity in children: a prospective study from birth to 6 years. *Child Obes*. 2018;14(5):327–337. doi:10.1089/chi.2017.0335
- [61] Moreno L. Complementary food and obesity. *Ann Nutr Metab*. 2025;1–12. doi:10.1159/000542373. PubMed PMID: 39832488.
- [62] Differding MK, et al. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):56. doi:10.1186/s12866-020-01731-0

- [63] Homann CM, et al. Infants' first solid foods: Impact on gut microbiota development in two intercontinental cohorts. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2639. doi: 10.3390/nu13082639.
- [64] Leong C, et al. Mediation analysis as a means of identifying dietary components that differentially affect the fecal microbiota of infants weaned by modified baby-led and traditional approaches. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(18):e00914-18. doi:10.1128/AEM.00914-18.
- [65] Kincaid HJ, Nagpal R, Yadav H. Microbiome-immune-metabolic axis in the epidemic of childhood obesity: Evidence and opportunities. *Obes Rev*. 2020;21(2):e12963. doi:10.1111/obr.12963. PMID: 31663251; PMCID: PMC7771488.
- [66] Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. *Nutrients*. 2015 ;7(4):2237-60. doi: 10.3390/nu7042237.
- [67] Akagbosu CO, Nadler EP, Levy S, Hourigan SK. The Role of the Gut Microbiome in Pediatric Obesity and Bariatric Surgery. *Int J Mol Sci*. 2022 ;23(23):15421. doi: 10.3390/ijms232315421. PMID: 36499739; PMCID: PMC9740713.
- [68] Sordillo JE, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):482–491.e14. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.045. PMID: 27746239; PMCID: PMC5303123.
- [69] Lei WT, et al. Metagenomic analysis of the gut microbiome composition associated with vitamin D supplementation in Taiwanese infants. *Sci Rep*. 2021;11(1):2856. doi:10.1038/s41598-021-82584-8. PMID: 33536562; PMCID: PMC7859236.
- [70] Talsness CE, et al. Influence of vitamin D on key bacterial taxa in infant microbiota in the KOALA Birth Cohort Study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188011. doi:10.1371/journal.pone.0188011. PMID: 29121673; PMCID: PMC5679631.