



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διατροφή, εντερικό μικροβίωμα και γονίδια: Ο ρόλος τους στην
παχυσαρκία**

Diet, gut microbiome and genes: Their role in obesity

ΣΤΑΘΗ ΝΙΚΗ 3521099

ΦΥΓΚΑ ΧΑΡΙΚΛΕΙΑ 3521092

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΚΑΛΑΦΑΤΗ ΙΩΑΝΝΑ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ,

Γενετική προδιάθεση, διατροφή και διαιτολογία

Τρίκαλα, 2025

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 1	46
ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 2	47
ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 3	50

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις ευχαριστίες μας στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μας, κυρία Ιωάννα – Παναγιώτα Καλαφάτη, για την πολύτιμη καθοδήγηση, τη συνεχή υποστήριξη και τις εύστοχες παρατηρήσεις της καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Ευχαριστούμε επίσης θερμά τους διδάσκοντες του τμήματος (Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας) για τις γνώσεις και τα ερεθίσματα που μας πρόσφεραν και τη διάρκεια των σπουδών μας. Ακόμη οφείλουμε ευχαριστίες και στις οικογένειές μας και στους φίλους μας για τη συμπαράσταση, την κατανόηση και την ενθάρρυνση σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μας. Τέλος ευχαριστούμε όλους όσους συνέλαβαν, άμεσα ή έμμεσα στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	8
2.1 Ορισμός.....	8
2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	9
2.3 Παράγοντες κινδύνου.....	9
2.4 Επιπτώσεις στην υγεία	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	13
3.1 Ενεργειακό ισοζύγιο.....	13
3.2 Ο ρόλος των μακροθρεπτικών συστατικών στην παχυσαρκία.....	14
3.3 Υπερθερμιδική διατροφή και διατροφικά πρότυπα που σχετίζονται με την παχυσαρκία.....	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	20
4.1 Ορισμός και σύνθεση	20
4.2 Αλληλεπίδραση μικροβιώματος και πεπτικό σύστημα	21
4.3 Διαφορά μικροβιώματος σε άτομα υγιή και άτομα με παχυσαρκία	22
4.4 Μηχανισμοί με τους οποίους το μικροβίωμα επηρεάζει την παχυσαρκία	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	28
5.1 Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το σωματικό βάρος	29
5.2 Κληρονομικότητα και πολυμορφισμοί γονιδίων	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 – ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑ	32
6.1 Διατροφή και μικροβίωμα.....	32
6.2 Γονίδια και μικροβίωμα	33
6.3 Διατροφή και γονίδια στη σύνθεση του μικροβιώματος.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....	40
7.1 Διατροφικές συστάσεις με βάση τα γονίδια και το μικροβίωμα	40
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
Σκοπός και στόχοι πτυχιακής	43
Μεθοδολογία.....	44
Αποτελέσματα.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....	54
8.1 Συζήτηση-Συμπεράσματα	54
8.2 Προτάσεις σχετικά με το θέμα	56
8.3 Βιβλιογραφία.....	57

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί πλέον μια πολυπαραγοντική νόσο, αποτελεί απειλή για την δημόσια υγεία και ο επιπολασμός της αυξάνεται συνεχώς σε όλο τον κόσμο. Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών όπως ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι ψυχολογικές διαταραχές. Η παρούσα μελέτη εξετάζει το ρόλο της διατροφής, του εντερικού μικροβιώματος και των γονιδίων στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Η διατροφή αποτελεί βασικό παράγοντα στην εμφάνιση της παχυσαρκίας, καθώς η κατανάλωση τροφών με αυξημένη θερμιδική αξία και κορεσμένα λιπαρά, προκαλούν θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Σε αυτή τη μελέτη βλέπουμε ότι υιοθέτηση διατροφικών προτύπων όπως η μεσογειακή διατροφή οδηγεί στη βελτίωση της γλυκαιμικής ομοιόστασης και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας μέσα από αυτό. Ταυτόχρονα το εντερικό μικροβίωμα που χαρακτηρίζεται από το σύνολο μικροοργανισμών που βρίσκονται στο εσωτερικό σωλήνα, φαίνεται να είναι παράγοντας ρύθμισης του μεταβολισμού. Αλλαγές στη σύνθεση του όπως η αυξημένη αναλογία των Firmicutes/Bacteroidetes, έχει δείξει ότι ευνοεί την λιπογένεση και την απορρόφηση ενέργειας το οποίο προδιαθέτει την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Εκτός από τη διατροφή και το εντερικό μικροβίωμα, υπάρχουν ορισμένα γονίδια που εμφανίζονται στο ανθρώπινο γονιδίωμα και επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την αποθήκευση λίπους αλλά και την όρεξη. Αυτά τα γονίδια δείχνουν ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου και η έκφρασή τους επηρεάζεται και από άλλους περιβαλλοντικούς και επιγενετικούς παράγοντες, δείχνοντας έτσι την πολυεπίπεδη φύση της νόσου. Συμπερασματικά, η παχυσαρκία μπορεί να προκύψει από το συνδυασμό των 3 αυτών παραγόντων που εξετάζονται σε αυτή τη μελέτη, το οποίο αποδεικνύει ότι είναι αναγκαία μια ολιστική προσέγγιση για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της που θα βασιστεί στη ρύθμιση του μικροβιώματος, στη διατροφική εκπαίδευση και στην εξατομικευμένη παρέμβαση με βάση το γονιδιακό προφίλ.

ABSTRACT

Obesity is now considered a multifunctional disease, posing a significant threat to public health, with its prevalence continuously increasing worldwide. It is associated with higher risk of developing conditions such as type 2 diabetes, cancer, cardiovascular diseases, and psychological disorders. This study examines the role of diet, gut microbiota and genes in the pathogenesis of obesity. Diet is a key factor in the development of obesity, as the consumption of foods with high caloric value and saturated fats leads to a positive energy balance. In this study, it is shown that adopting dietary patterns such as the Mediterranean diet improves glycemic homeostasis and reduces the risk of obesity through this mechanism. At the same time, the gut microbiota composed of the microorganism in the intestinal track appears to play a regulatory role in metabolism. Changes in its composition, such as an increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio, have been shown to promote lipogenesis and energy absorption, thereby predisposing individuals to obesity. In addition to diet and the gut microbiota, certain genes present in the human genome influence metabolism, fat storage and appetite. These genes indicate that there is a genetic predisposition to obesity and their expression is affected by other environmental and epigenetic factors, highlighting the complex and multilayered nature of the disease. In conclusion, obesity may result from the interaction of these three factors examined in the study, demonstrating the need of a holistic approach to its prevention and treatment. Such an approach should be based on microbiota regulation, nutritional education and personalised interventions tailored to individual genetic profiles.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία θεωρείται παγκόσμια πρόκληση για την υγεία καθώς έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας και συνεχώς αυξάνονται τα ποσοστά της τόσο σε αναπτυγμένες χώρες όσο και σε χώρες χαμηλού βιοτικού επιπέδου [1]. Έχει παρατηρηθεί ότι η καθιστική ζωή και ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, η οποία με τη σειρά της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νοσήματα όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι μυοσκελετικές διαταραχές και ο καρκίνος. Σε αυτήν την εργασία θα εστιάσουμε στον ρόλο της διατροφής, των γονιδίων και του εντερικού μικροβιώματος στην παχυσαρκία.

Η διατροφή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει το σωματικό βάρος, για αυτό το λόγο και η υπερκατανάλωση τροφής είναι η κυριότερη αιτία εμφάνισης της παχυσαρκίας [2]. Η ποσότητα και η ποιότητα της διατροφής επηρεάζει την ισορροπία του ενεργειακού ισοζυγίου καθώς η υπερκατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά και πρόσθετα σάκχαρα αυξάνει την εναπόθεση λίπους, ενώ μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φυτικές ίνες και ακόρεστα λιπαρά, μαζί με καθημερινή σωματική άσκηση μπορούν να διατηρήσουν αυτήν την ισορροπία και να προληφθεί η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία. Όμως η διατροφή δεν είναι ο μόνος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας καθώς δρα συνεργατικά με άλλους παράγοντες όπως γενετικούς παράγοντες και το εντερικό μικροβίωμα [3].

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται ως μια πολυπαραγοντική ασθένεια, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον να παρουσιάζει το εντερικό μικροβίωμα ως μια από τις πιθανές αιτίες εμφάνισής της. Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα φιλοξενεί τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς. Η βιοσύνθεσή του εξαρτάται από τον ξενιστή και μπορεί να μεταβληθεί από εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Τελευταία έχει τραβήξει το ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων λόγω της άμεσης επιρροής που έχει στην υγεία και στη νόσο και φαίνεται ότι συμβάλλει καθοριστικά στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στην εμφάνιση της παχυσαρκίας.

Η επίδραση της γενετικής προδιάθεσης στην εμφάνιση της παχυσαρκίας φαίνεται να είναι αρκετά περίπλοκη, περιλαμβάνοντας και την αλληλεπίδραση γονιδίων – διατροφής [4]. Η εκδήλωσή της επηρεάζεται, μεταξύ άλλων, από την προδιάθεση του κάθε ατόμου, τον τρόπο ζωής και τη διατροφή του. Η παχυσαρκία μπορεί να είναι μονογονιδιακή, ή πολυγονιδιακή, με τη δεύτερη να είναι επικρατέστερη. Η ύπαρξη ενός γονότυπου δεν υπονοεί ότι θα εμφανιστεί

η συγκεκριμένη ασθένεια γιατί χρειάζεται να συνυπάρχει το κατάλληλο περιβάλλον ώστε να εκδηλωθεί .

Ο στόχος αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής, των γονιδίων και του εντερικού μικροβιώματος, στην ανάπτυξη και διαχείριση της παχυσαρκίας. Αυτό το θέμα είναι αρκετά ενδιαφέρον καθώς και στα επόμενα κεφάλαια θα αναφερθεί η σοβαρότητα της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο, το πώς η διατροφή, η γενετική και το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζουν, το καθένα αντίστοιχα, την παχυσαρκία και πώς δρούν συνεργατικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η παχυσαρκία ορίζεται ως μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από παθολογική αύξηση του σωματικού λίπους σε βαθμό που να αποτελεί κίνδυνο για τη υγεία [5]. Αξιολογείται με βάση ανθρωπομετρικούς δείκτες και κατά κύριο λόγο τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) [6]. Συγκεκριμένα, στην κατηγορία του λιποβαρή είναι ένας $\Delta\text{ΜΣ} < 19\text{kg/m}^2$, στην κατηγορία του φυσιολογικού βάρους βρίσκεται ένας $\Delta\text{ΜΣ} > 20\text{kg/m}^2$, ένας $\Delta\text{ΜΣ} > 25\text{kg/m}^2$ κατατάσσεται στην κατηγορία του υπέρβαρου σωματικού βάρους, ενώ ένας $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$ κατατάσσεται στην κατηγορία της παχυσαρκίας τύπου 1, ο $\Delta\text{ΜΣ} > 35\text{kg/m}^2$ είναι η κατηγορία της παχυσαρκίας τύπου 2 και ο $\Delta\text{ΜΣ} > 40\text{kg/m}^2$ είναι η κατηγορία της παχυσαρκίας τύπου 3 [7]. Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί πως ο ΔΜΣ μπορεί υποτιμήσει και να υπερεκτιμήσει τις τιμές της παχυσαρκίας, για αυτό τον λόγο η επιτροπή θέσπισε καινούργιους ορισμούς για την παχυσαρκία, ώστε να υπάρχουν πιο ορθές και σωστές διαγνώσεις. Η επιτροπή ορίζει την **παχυσαρκία** ως μια πάθηση που αποτελείται από υπερβολική συσσώρευση λίπους, με ή χωρίς ανώμαλη κατανομή ή λειτουργία του λιπώδους ιστού και με πολυπαραγοντικές αιτίες που ακόμη δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Ακόμη η **κλινική παχυσαρκία** ορίζεται ως μια χρόνια, συστηματική ασθένεια που διακρίνεται από αλλοιώσεις στη λειτουργία των ιστών, των οργάνων ακόμη και του ίδιου του ατόμου ή από συνδυασμών αυτών λόγω της υπερβολικής συσσώρευσης λίπους. Η κλινική παχυσαρκία προκαλεί σοβαρή φθορά σε όργανα και οδηγεί σε επιπλοκές που μειώνουν την ποιότητα ζωής του ατόμου και μπορεί να είναι απειλητικές για την ζωή του όπως νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλικό και καρδιακή προσβολή. Τέλος υπάρχει και η **προκλινική παχυσαρκία**, η οποία ορίζεται ως μια κατάσταση υπερβολικής συσσώρευσης

λίπους με τους ιστούς και τα όργανα σε πλήρη λειτουργία, αλλά υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης κλινικής παχυσαρκίας και άλλων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ψυχικές διαταραχές, καρδιαγγειακές παθήσεις και ορισμένοι τύποι καρκίνου.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 2022 1 στους 8 ανθρώπους παγκοσμίως εμφάνιζαν παχυσαρκία [5]. Δύομιση δισεκατομμύρια ενήλικες (18 ετών και άνω) εμφάνιζαν υπερβάλλον βάρος, εκ των οποίων 890 εκατομμύρια εμφάνιζαν παχυσαρκία. Πάνω από 390 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5-19 ετών είχαν υπερβάλλον βάρος, εκ των οποίων τα 160 εκατομμύρια βρίσκονταν στο φάσμα της παχυσαρκίας[45].

Η παχυσαρκία στην Ελλάδα αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας με τα επιδημιολογικά δεδομένα να καταγράφουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (2022), περίπου το 33,7 % των ενηλίκων στην Ελλάδα είναι παχύσαρκοι, ενώ βάσει του Global Obesity Observatory, το 12,1 % χαρακτηρίζεται παχύσαρκο και συνολικά πάνω από το μισό του ενήλικου πληθυσμού είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο.

Ακόμη πιο ανησυχητική είναι η εικόνα στα παιδιά και στους εφήβους. Στην ηλικιακή ομάδα 7–9 ετών, το 41 % καταγράφεται ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο και το 17 % ως παχύσαρκο, με την Ελλάδα να κατέχει από τις υψηλότερες θέσεις στην Ευρώπη. Αντίστοιχα, στους εφήβους 11–15 ετών, περίπου το 5,3 % είναι παχύσαρκοι, με τα αγόρια να εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τα κορίτσια. Ακόμα και στα παιδιά κάτω των 5 ετών, τα στοιχεία δείχνουν ότι το 14,6 % είναι παχύσαρκα, ποσοστό που κατατάσσει τη χώρα στις πρώτες θέσεις παγκοσμίως.

Συνολικά, η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας στην Ευρώπη: 3η θέση για τα παιδιά κάτω των 5 ετών, 2η θέση για τις ηλικίες 5–9 και 1η θέση για τους εφήβους 10–19 ετών. Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν μια διαρκώς αυξανόμενη επιβάρυνση του πληθυσμού, με σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία και την ποιότητα ζωής.

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η παχυσαρκία αποτελεί μια πολύπλοκη κατάσταση, η οποία προκύπτει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών παραγόντων που περιλαμβάνουν τον τρόπο ζωής, την ψυχολογική κατάσταση, τις παθολογικές καταστάσεις, την φαρμακευτική αγωγή, την γενετική προδιάθεση

και το κοινωνικό οικονομικό περιβάλλον. Η συστηματική κατανόηση αυτών των παραγόντων μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην πρόληψη και την διαχείριση της παχυσαρκίας. Ο τρόπος ζωής αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας. Πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η καθιστική ζωή, (>8 ώρες ημερησίως), αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας κατά περίπου 30% σε ενήλικες. Ακόμη, η υπερβολική χρήση ηλεκτρονικών συσκευών και η περιορισμένη συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες, μειώνουν την δαπάνη ενέργειας, διευκολύνοντας την συσσώρευση σωματικού λίπους. Επιπλέον, η υπερβολική κατανάλωση τροφών υψηλής θερμιδικής αξίας, όπως επεξεργασμένα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, λίπη και αλάτι, συσχετίζεται με αύξηση ΔΜΣ κατά 1-2 μονάδες σε διάστημα 5 ετών. Αντίθετα, η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών περιορίζει την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που ενισχύουν τον κορεσμό. Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση της παχυσαρκίας, θεωρείται κακή ποιότητα του ύπνου. Αναλυτικότερα, ο ανεπαρκής ύπνος ή η διαταραγμένη ποιότητα του ύπνου (<6 ώρες/νύχτα) συνδέονται με 20-25% μεγαλύτερη πιθανότητα αύξησης του σωματικού βάρους, επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο αρνητικά την λειτουργία του οργανισμού, καθώς οδηγούν σε ορμονικές αλλαγές που αυξάνουν την όρεξη και την προτίμηση για τροφές πλούσιες σε θερμίδες. Επιπλέον, το χρόνιο άγχος προκαλεί αυξημένη έκκριση κορτιζόλης, μιας ορμόνης που ευνοεί την αποθήκευση λίπους και την κατανάλωση θερμιδογόνων τροφών.

Εξίσου σημαντικός παράγοντας για τον κίνδυνο της εμφάνισης της παχυσαρκίας, είναι ορισμένες παθολογικές καταστάσεις και φαρμακευτικές θεραπείες. Σχετικά με τις παθολογικές καταστάσεις, παθήσεις όπως το σύνδρομο Cushing, έχουν περίπου 2-3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν παχυσαρκία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) σχετίζεται με αύξηση του ΔΜΣ κατά 2-4 μονάδες συγκριτικά με γυναίκες χωρίς PCOS. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί επίσης , να προκαλέσει μεταβολικές ή ορμονικές διαταραχές, οποίες συχνά οδηγούν σε αύξηση του βάρους. Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή, φάρμακα όπως τα αντιψυχωσικά, τα αντικαταθλιπτικά, τα κορτικοστεροειδή, τα ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς και φάρμακα για την επιληψία, την υπέρταση και τον διαβήτη, μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό ή την όρεξη, συμβάλλοντας στην αύξηση του σωματικού βάρους.

Σημαντικό ρόλο, φαίνεται πως έχει και η γενετική προδιάθεση, η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παχυσαρκία. Άτομα με υψηλό γενετικό δείκτη κινδύνου για παχυσαρκία έχουν 20-40% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αυξημένο ΔΜΣ ή

παχυσαρκία, ειδικά αν δεν υιοθετήσουν υγιεινό τρόπο ζωής. Έρευνες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη γονιδίων που επηρεάζουν το μεταβολισμό, την όρεξη, την αποθήκευση λίπους και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας. Ειδικότερα, η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος φαίνεται να είναι κρίσιμη, καθώς τα γονίδια μπορεί να ενεργοποιούνται από συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η αυξημένη κατανάλωση θερμιδογόνων τροφών. Τέλος, οι συνθήκες διαβίωσης και το κοινωνικό περιβάλλον επηρεάζουν καθοριστικά την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα, άτομα με περιορισμένη πρόσβαση σε οικονομικά και θρεπτικά τρόφιμα έχουν 10-20% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας και συχνά καταφεύγουν σε φθηνές επεξεργασμένες τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας. Επιπλέον, η έλλειψη χώρων για άσκηση, όπως πάρκα ή γυμναστήρια, μειώνει την ευκαιρία για φυσική δραστηριότητα. Τέλος, η εκπαίδευση και η υποστήριξη από το οικογενειακό και το σχολικό περιβάλλον, μπορούν να διαμορφώσουν θετικές διατροφικές και κινητικές συνήθειες από την παιδική ηλικία.

Συμπερασματικά, η κατανόηση όλων αυτών των παραγόντων, είναι απαραίτητη για την διαμόρφωση στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, καθώς πρόκειται για μία κατάσταση με πολυπαραγοντική αιτιολογία που απαιτεί μία ολιστική προσέγγιση. Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δεν περιορίζεται μόνο στην αλλαγή του τρόπου ζωής, αλλά περιλαμβάνει τη βελτίωση του περιβάλλοντος, την ενίσχυση της εκπαίδευσης γύρω από την υγιεινή διατροφή και την φυσική δραστηριότητα, την αποτελεσματική διαχείριση των ψυχολογικών παραγόντων και την συνεργασία ειδικών υγείας για τη θεραπεία των υποκειμένων παθήσεων.

2.4 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Η παχυσαρκία όπως έχει αναφερθεί είναι μεγάλη πρόκληση για τη δημόσια υγεία καθώς έχει τόσο σωματικές όσο και ψυχικές επιπτώσεις στην υγεία [9]. Συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα θεμάτων υγείας και επηρεάζει διάφορα συστήματα του οργανισμού με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης χρόνιων ασθενειών όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος, μυοσκελετικές παθήσεις, κατάθλιψη και επεισόδια υπερφαγίας. Μέσα από αυτές τις ψυχοκοινωνικές και σωματικές διαταραχές τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής καθώς αντιμετωπίζουν δυσκολίες

στην καθημερινότητα τους, όπως περιορισμένη κινητικότητα, κοινωνικό στιγματισμό και προβλήματα αυτοεκτίμησης.

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια συσσώρευση του σωματικού λίπους και ένα μεγάλο μέρος του κινδύνου εμφάνισης συννοσηροτήτων οφείλεται στην περιφερειακή κατανομή του λίπους. Η σπλαχνική κατανομή σχετίζεται με μια μεταβολική και φλεγμονώδη κατάσταση που δημιουργεί ένα τοξικό περιβάλλον που φαίνεται να οδηγεί σε πολλές από τις συνέπειες της παχυσαρκίας. Από την άλλη πλευρά, παρατηρείται ότι η κατανομή του λίπους περιφερειακά μπορεί να είναι προστατευτική.

Η εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων είναι μια από τις πιο σημαντικές σωματικές επιπτώσεις στην υγεία [10]. Η παχυσαρκία δημιουργεί αυτή τη συσχέτιση διότι αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τη μελέτη των Welborn et al, η αναλογία περιφέρειας μέσης/ περιφέρειας ισχίου είναι καλύτερη από την περίμετρο μέσης -και τον ΔΜΣ στην πρόβλεψη του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο ([Welborn et al., 2003](#)). Το οξειδωτικό στρες, η υπέρταση, η αυξημένη καρδιακή παροχή, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η μεταβολική ανισορροπία, η λιπώδης διήθηση του μυοκαρδίου και το αυξημένο περικαρδιακό λίπος συμβάλλουν στην έκκεντρη και ομόκεντρη υπερτροφία που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια.

Ακόμη ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι ο σακχαρώδης διαβήτης [11]. Αυτή η σύνδεση οφείλεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η παχυσαρκία προκαλεί παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων FFA στο πλάσμα, τόσο στη βασική κατάσταση όσο και μετά από φορτίο γλυκόζης που αποτελούν σημαντικό παράγοντα για την αντίσταση στην ινσουλίνη [12]. Παράλληλα διάφορες μορφές καρκίνου έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία, καθώς η αυξημένη συσσώρευση λίπους αυξάνει τη θνησιμότητα. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον καρκίνο έδειξε μια αιτιώδους σχέση για καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, του νεφρού, του ενδομητρίου και του οισοφάγου. Τέλος, λόγω της παχυσαρκίας, εμφανίζονται κινητικά προβλήματα που περιορίζουν την καθημερινότητα και υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ατόμων [13].

Ταυτόχρονα με τις σωματικές επιδράσεις, σημαντική είναι και η ψυχολογική επιβάρυνση, η οποία περιλαμβάνει την κατάθλιψη, την κοινωνική απομόνωση και το αυξημένο άγχος. Ιδιαίτερα στις γυναίκες αλλά και στους άνδρες, υπάρχει το φαινόμενο της διαστρεβλωμένης εικόνας σώματος που οδηγεί σε χαμηλή αυτοεκτίμηση και ψυχολογικές και διατροφικές

διαταραχές. Συχνά λόγω της παχυσαρκίας μπορεί να υπάρχει κοινωνική απόρριψη και διάκριση για την εικόνα σώματος το οποίο οδηγεί σε αρνητικές συνέπειες. Ο αυξημένος επιπολασμός της κατάθλιψης σε πληθυσμό με παχυσαρκία είναι ανησυχητικός και φαίνεται ότι η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την θεραπεία της παχυσαρκίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

3.1 ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ

Το ενεργειακό ισοζύγιο αποτελεί τη βασική αρχή που διέπει τη διαχείριση του σωματικού βάρους και ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία η ενεργειακή πρόσληψη ισούται με την ενεργειακή δαπάνη [14]. Συγκεκριμένα, η ενεργειακή πρόσληψη περιλαμβάνει την ενέργεια που λαμβάνεται μέσω των τροφών και των ποτών, ενώ η ενεργειακή δαπάνη περιλαμβάνει την ενέργεια που καταναλώνεται για τον βασικό μεταβολισμό, την σωματική δραστηριότητα και τις διαδικασίες πέψης και απορρόφησης τροφών (θερμογένεση).

Όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη, δημιουργείται θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, το οποίο οδηγεί σε συσσώρευση πλεονάζουσας ενέργειας, που αποθηκεύεται με τη μορφή σωματικού λίπους. Αυτό, εφόσον παραμένει μακροπρόθεσμα, συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού βάρους και τελικά στην ανάπτυξη παχυσαρκίας. Αντίθετα, όταν η ενεργειακή δαπάνη υπερβαίνει την ενεργειακή πρόσληψη, δημιουργείται αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, το οποίο οδηγεί σε απώλεια βάρους, καθώς ο οργανισμός αντλεί ενέργεια από τις αποθήκες λίπους κι άλλο θρεπτικών συστατικών. Η παχυσαρκία, ως χρόνια κατάσταση, συνδέεται άμεσα με την ύπαρξη μακροχρονίου θετικού ενεργειακού ισοζυγίου. Η διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους εξαρτάται από την επίτευξη ενεργειακής ισορροπίας, δηλαδή την κατάσταση κατά την οποία η πρόσληψη ενέργειας είναι σε αρμονία με την δαπάνη. Για την επίτευξη ενεργειακής ισορροπίας και την διατήρηση του σωματικού βάρους, είναι απαραίτητο να υιοθετηθούν συγκεκριμένες συνθήκες. Η καθημερινή ένταξη σωματικής άσκησης βοηθάει στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, καθώς και στην βελτίωση της μεταβολικής υγείας. Οι συστάσεις των ειδικών περιλαμβάνουν τουλάχιστον 150 με 300 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση την εβδομάδα για τη διατήρηση του σωματικού βάρους.

Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά, όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και πηγές πρωτεϊνών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά,

συμβάλλει στην ισορροπημένη ενεργειακή πρόσληψη. Παράλληλα, ο περιορισμός της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων, σακχαρούχων ποτών και κορεσμένων λιπαρών οξέων έχει καθοριστικό ρόλο.

Είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι η πρόληψη της παχυσαρκίας είναι πιο αποτελεσματική και λιγότερο απαιτητική από την αντιμετώπιση της. Μικρές και σταδιακές αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας ή η αντικατάσταση ανθυγιεινών τροφών με υγιεινές επιλογές, μπορούν να αποτρέψουν την αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, όταν αυτή εγκαθιδρυθεί, απαιτεί πιο έντονες και συντονισμένες παρεμβάσεις, συχνά με την συνεργασία ειδικών υγείας, όπως διατροφολόγων, γυμναστών και γιατρών.

Εν κατακλείδι, η κατανόηση της έννοιας του ενεργειακού ισοζυγίου είναι θεμελιώδης για την διατήρηση της υγείας, την πρόληψη της παχυσαρκίας και την συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών αποτελεί βασική στρατηγική για την διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας και την μείωση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας.

3.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Τα μακροθρεπτικά συστατικά μέσα από σύγχρονες έρευνες φαίνεται να δρουν άμεσα ή έμμεσα ως μόρια σηματοδότησης σε διάφορες βιολογικές διεργασίες [15]. Κάποια γνωστά μονοπάτια σηματοδότησης που επηρεάζουν τα μακροθρεπτικά συστατικά είναι το μονοπάτι σηματοδότησης του mTOR (mammalian target of rapamycin) όπου ρυθμίζει την ανάπτυξη των κυττάρων, την σύνθεση των πρωτεϊνών και τον μεταβολισμό, το μονοπάτι σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κίνησης που ενεργοποιείται από την αδενόση- μονοφωσφορική AMP το οποίο λειτουργεί ως βασικός αισθητήρας ενέργειας, ρυθμίζοντας μεταβολικές διαδικασίες με βάση τα επίπεδα ενέργειας στα κύτταρα και τέλος το μονοπάτι σηματοδότησης της εξοζαμίνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση της αντίδρασης των κυττάρων σε καταστάσεις στρές και σε διάφορες μεταβολικές λειτουργίες. Επιπλέον, τα μακροθρεπτικά συστατικά επηρεάζουν τη ρυθμιστική δράση των μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχουν τη γονιδιακή έκφραση και τη σύνθεση πρωτεϊνών. Παράλληλα η σύνθεση των μακροθρεπτικών επηρεάζει και την ορμονική έκκριση από το έντερο, η οποία ανιχνεύεται από τον υποθάλαμο και ρυθμίζει τη αίσθηση του κορεσμού και της πείνας, καθώς και μερικές φορές τον μεταβολισμό. Έτσι τα μακροθρεπτικά συστατικά

ασκούν επιρροή στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας μέσω της ρύθμισης της μεταγραφικής δραστηριότητας, της όρεξης και του μεταβολισμού.

Οι υδατάνθρακες είναι η κύρια πηγή ενέργειας και εμπλέκονται άμεσα στη ρύθμιση μεταβολικών οδών. Οι απλοί και σύνθετοι υδατάνθρακες επηρεάζουν διαφορετικά τα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης στο αίμα, αυτές οι διαφοροποιήσεις οδήγησαν στην ανάπτυξη του όρου, γλυκαιμικός δείκτης. Ο γλυκαιμικός δείκτης είναι μια κλίμακα που μετράει την επίδραση των τροφών με υδατάνθρακες στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα εντός 2 ωρών. Οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες που απορροφώνται στο λεπτό έντερο προκαλούν υψηλά μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ οι ολικής άλεσης υδατάνθρακες που εισέρχονται στο παχύ έντερο έχουν χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη. Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών καθυστερεί την γαστρική κένωση, επιβραδύνοντας την απορρόφηση γλυκόζης με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση γλυκόζης και να μειώνονται τα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης [16]. Το μοντέλο υδατανθράκων-ινσουλίνης της παχυσαρκίας αναφέρει πως η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με μεγάλες ποσότητες επεξεργασμένων αμυλούχων και ζάχαρης οδηγεί σε μεταγευματική υπερινσουλιναιμία, προάγει την εναπόθεση θερμίδων στα λιποκύτταρα και έτσι αυξάνεται το βάρος μέσω αυξημένης πείνας, μειωμένου μεταβολικού ρυθμού ή και τα δύο [15].

Οι επιδράσεις των πρωτεϊνών στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκες, όμως μέσα από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών με ενισχυμένη περιεκτικότητα σε ορισμένα αμινοξέα μπορεί να επηρεάσει κάποιες μεταβολικές οδούς. Για παράδειγμα η επίδραση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου όπως η λευκίνη στο mTOR, ρυθμίζει τις οδούς σηματοδότησης ινσουλίνης και τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Ακόμη η τρυπτοφάνη και η τυροσίνη συσσωρεύονται στον εγκέφαλο, ως πρόδρομες ουσίες για νευροδιαβιβαστές που ασκούν επιρροή στην όρεξη και τον ενεργειακό μεταβολισμό. Οι συστάσεις για την ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών είναι από 10-35%. Διάφορες μελέτες παρέμβασης δείχνουν ότι η μέτρια πρόσληψη πρωτεΐνης ανέρχεται στο 15-20% και η υψηλή πρόσληψη 30%. Η παχυσαρκία δημιουργείται όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη. Η συνολική ενεργειακή δαπάνη ισούται με το άθροισμα της θερμογένεσης, της φυσικής δραστηριότητας και του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Η πρωτεΐνη στη διατροφή προκαλεί θερμογένεση λόγω της ενεργειακής δαπάνης που χρειάζεται για την σύνθεση και αποδόμηση των πρωτεϊνών. Η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες φαίνεται να προκαλεί ενεργοποίηση της θερμογένεσης και μειώνει την ικανότητα του οργανισμού να αποθηκεύει την

προσλαμβανόμενη ενέργεια. Τέλος έχει αποδειχθεί ότι όταν ο οργανισμός επιτυγχάνει θερμογένεση χωρίς άσκηση, αυξάνεται η λιπώδης μάζα.

Το λίπος έχει περισσότερες θερμίδες από τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες, για αυτό και μειώνοντας την πρόσληψη λίπους στη διατροφή λειτουργεί ως μέσο πρόληψης της παχυσαρκίας. Όμως αυτό από μόνο του δεν αρκεί για την μείωση του βάρους. Ο τύπος των λιπαρών οξέων είναι διαφορετικός και αυτό φαίνεται στην αναλογία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ω-6 προς ω-3 που ήταν κατά την ανθρώπινη εξέλιξη 1:1 και σήμερα φτάνει έως και 20-30 : 1 στις δίαιτες δυτικού τύπου. Αυτό γίνεται επειδή, πρώτων οι δυτικές διατροφές περιέχουν λίγα ψάρια, άρα μικρές ποσότητες ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs). Εκτός από το ψάρια που αποτελούν το 86% της συνολικής πρόσληψης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs). άλλες πηγές είναι και το κρέας, τα αυγά, τα μούρα, οι ξηροί καρποί και τα άγρια φυτά. Δεύτερον, η ποσότητα των ω-6 αυξάνεται από την κατανάλωση λαδιών από καλαμπόκι, βαμβακόσπορο, ηλίανθο, και σόγια σε επεξεργασμένα τρόφιμα. Τρίτον, διότι τα λιπαρά οξέα του κρέατος αντανακλούν πάντα αυτά της ζωοτροφής τα οποία είναι πλούσια σε σιτηρά που περιέχουν ω-6 PUFAs. Το κρέας είναι εμπλουτισμένο με ω-6 PUFAs και αυτή η υψηλή πρόσληψη ω-6 έχει συνδεθεί με την παιδική παχυσαρκία. Τα τρανς λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) βρίσκονται σε ζωικά και φυτικά προϊόντα, όπως το κρέας και τα γαλακτοκομικά. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση CLA σε τρωκτικά μειώνει την αποθήκευση λίπους και κατά συνέπεια το σωματικό βάρος. Η επίδραση αυτών των λιπαρών οξέων στην παχυσαρκία είναι ασαφής, όμως μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε πως η χορήγηση του CLA σε δόση 3,2 γρ./ημέρα μειώνει το σωματικό λίπος, αλλά σημειώθηκαν παρενέργειες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη.

3.3 ΥΠΕΡΘΕΡΜΙΔΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΠΧ. ΔΙΑΙΤΑ ΔΥΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ)

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, με τις αυξημένες απαιτήσεις, το άγχος και την άμεση διαθεσιμότητα ιδιαίτερα επεξεργασμένων τροφίμων, έχει αλλάξει δραστικά τις διατροφικές συνήθειες των ανθρώπων [17]. Συχνά, η ανάγκη για ανακούφιση από το στρες οδηγεί στη συναισθηματική κατανάλωση τροφής, ενισχύοντας την υιοθέτηση υπερθερμιδικών διατροφών. Η υπερθερμιδική διατροφή, δηλαδή η κατανάλωση περισσότερων θερμίδων από όσες δαπανά ο οργανισμός, έχει συνδεθεί στενά με την αύξηση του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας. Ειδικά στις δυτικές κοινωνίες, όπου κυριαρχούν τα επεξεργασμένα τρόφιμα και οι ανθυγιεινές

διατροφικές επιλογές. Τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούν οι άνθρωποι παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και της μεταβολικής υγείας. Δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά, ζάχαρη και επεξεργασμένους υδατάνθρακες όχι μόνο ενισχύουν ένα μακροπρόθεσμο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, αλλά συμβάλλουν και στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων. Αντίθετα, η υιοθέτηση πιο ισορροπημένων διατροφικών προσεγγίσεων μπορεί να αποτελέσει ισχυρό εργαλείο για την πρόληψη και διαχείριση της παχυσαρκίας [18].

Η υπερθερμιδική διατροφή, δηλαδή η κατανάλωση περισσότερων θερμίδων από όσες έχει ανάγκη ο οργανισμός για να διατηρήσει το ενεργειακό ισοζύγιο, είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που συντελούν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, στεατικής ηπατικής νόσου που σχετίζεται με τη μεταβολική δυσλειτουργία (MASLD) και μεταβολικών διαταραχών. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο σύγχρονος τρόπος ζωής που αποτελείται από εύκολη πρόσβαση σε τρόφιμα και καθιστική ζωή μπορεί να οδηγήσει στην κατανάλωση μιας υπερθερμιδικής δίαιτας, γεγονός που συμβάλλει στην παθογένεση αυτών των ασθενειών. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει πως η υπερθερμιδική διατροφή επηρεάζει την μεταβολική υγεία και τη λειτουργία του ήπατος.

Η συχνότητα των γευμάτων φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ενισχύει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ [17]. Οι βραχυπρόθεσμες δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ακόμα και αν η συνολική πρόσληψη παραμένει σταθερή, αυξάνουν τη συσσώρευση ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (IHTG) σε ανθρώπους με παχυσαρκία, αλλά και σε ανθρώπους με φυσιολογικό σωματικό βάρος. Από έρευνες σε τρωκτικά, φάνηκε ότι η γλυκόζη και η φρουκτόζη διεγείρουν τη de novo λιπογένεση και αυξάνουν και τα ηπατικά τριγλυκερίδια [18]. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά και επεξεργασμένους υδατάνθρακες σχετίζεται με την αύξηση του λίπους στο ήπαρ και την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα ζωικά προϊόντα και τα επεξεργασμένα τρόφιμα είναι πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά, τα οποία έχουν συνδεθεί με αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης MASLD [19]. Παράλληλα η κατανάλωση απλών σακχάρων και ιδιαίτερα η κατανάλωση αναψυκτικών και επεξεργασμένων τροφών υψηλής φρουκτόζης αυξάνει τη λιπογένεση στο ήπαρ. Αντίθετα τα πολυακόρεστα λιπαρά, όπως τα Ω3 λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα ψάρια και στους ξηρούς καρπούς, οι φυτικές ίνες και οι σύνθετοι υδατάνθρακες έχουν προστατευτική δράση, βελτιώνουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και μειώνουν την ηπατική στεάτωση.

Πρόσφατες έρευνες εστιάζουν στους μηχανισμούς μέσω των οποίων η υπερθερμιδική διατροφή επηρεάζει τον μεταβολισμό σε γονιδιακό επίπεδο [20]. Η αυξημένη πρόσληψη

θερμίδων επηρεάζει τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων, όπως η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις των ιστόνων. Η ανεπαρκής ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα λόγω υπερβολικής πρόσληψης θερμίδων οδηγεί σε συσσώρευση λίπους και αυξημένη φλεγμονή, επιδεινώνοντας τις μεταβολικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Η υπερθερμιδική διατροφή φαίνεται να αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που εξηγεί τον κίνδυνο που διατρέχουν κάποια άτομα για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παχυσαρκία και μεταβολικές διαταραχές.

Συμπερασματικά η υπερθερμιδική διατροφή αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, μεταβολικών διαταραχών, ηπατικής στεάτωσης, υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση της συχνότητας των γευμάτων, η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε λιπαρά καθώς και οι επιγενετικές αλλαγές που προκαλούνται από την υπερβολική πρόσληψη, συμβάλλουν στη διαταραχή του μεταβολισμού. Η διατήρηση ενός ισορροπημένου διατροφικού προτύπου με έμφαση στην ποιότητα των τροφίμων, η αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης θερμίδων και η ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα είναι καθοριστικοί παράγοντες για την διατήρηση της μεταβολικής υγείας και την πρόληψη των επιβλαβών επιδράσεων της υπερθερμιδικής διατροφής.

Τα διατροφικά πρότυπα, δηλαδή οι συνολικές διατροφικές συνήθειες και επιλογές ενός ατόμου ή πληθυσμού, έχουν μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με την παχυσαρκία. Διάφορες διατροφικές προσεγγίσεις, όπως η Μεσογειακή διατροφή, η Δυτικού τύπου διατροφή και τα φυτοφαγικά διατροφικά μοντέλα, φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας με διαφορετικούς τρόπους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι συμπεριφορικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή, όπως η συναισθηματική κατανάλωση τροφής, η συχνότητα των γευμάτων και η ποιότητα των τροφών που καταναλώνονται [21].

Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης έδειξαν ότι η Μεσογειακή Διατροφή συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, καθώς τα άτομα που ακολουθούν αυτό το διατροφικό πρότυπο έχουν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος ή υπερβολική αύξηση βάρους. Ακόμη, η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας και αύξησης του βάρους. Αντίθετα, ορισμένα διατροφικά πρότυπα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της παχυσαρκίας. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένες ανασκοπήσεις που εξέτασαν μικτά διατροφικά πρότυπα, έδειξαν πως το κορεατικό διατροφικό πρότυπο σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του κινδύνου της παχυσαρκίας και κοιλιακής παχυσαρκίας. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ανασκόπησης επιβεβαιώνουν

την υπόθεση ότι τα διατροφικά πρότυπα, όπως η Μεσογειακή Διατροφή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στους ενήλικες. Αντίθετα, διατροφικά πρότυπα, όπως το κορεατικό διατροφικό πρότυπο, ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο κοιλιακής παχυσαρκίας και συσσώρευσης σωματικού λίπους [22]. Αναλυτικότερα, το κορεατικό διατροφικό πρότυπο προλαμβάνει υψηλή κατανάλωση λευκού ρυζιού, το οποίο έχει υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και αυξάνει το σάκχαρο του αίματος και την ινσουλίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην αποθήκευση κοιλιακού λίπους. Επιπλέον, περιλαμβάνει γεύματα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, καθώς πολλά παραδοσιακά πιάτα περιέχουν νάτριο. Η κατανάλωση αλατιού από μόνη της δεν προκαλεί παχυσαρκία, αλλά συνδέεται με υπέρταση, κατακράτηση υγρών και συχνά με υπερκατανάλωση ρυζιού.

Μια άλλη ανασκόπηση, εστίασε σε δύο βασικά διατροφικά πρότυπα, το υγιεινό ή ισορροπημένο διατροφικό πρότυπο και το διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου. Το πρώτο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, ψαριών και οσπρίων, ενώ το δεύτερο περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων σακχάρων, τηγανητών, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, γλυκών και ροφημάτων με ζάχαρη. Η ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα που ακολούθησαν το υγιεινό πρότυπο εμφάνισαν χαμηλή πιθανότητα ανάπτυξης παχυσαρκίας. Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση θρεπτικών τροφών μπορεί να συμβάλλει στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Αντίθετα, η υιοθέτηση του δυτικού τύπου διατροφικού προτύπου φαίνεται πως σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Αυτό σημαίνει πως η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους και επεξεργασμένων σακχάρων, προάγουν την συσσώρευση σωματικού λίπους και αυξάνει την πιθανότητα υπερβάλλον βάρους.

Συμπερασματικά, τα διατροφικά πρότυπα έχουν άμεση επίδραση στη διαχείριση του σωματικού βάρους και στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Οι ερευνητές τονίζουν την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής με σκοπό τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας και τη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για διατροφικές παρεμβάσεις με σκοπό την προαγωγή της κατανάλωσης θρεπτικών τροφίμων και την αποθάρρυνση της συχνής κατανάλωσης χαμηλής θρεπτικής αξίας τροφίμων. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι οι στρατηγικές παρεμβάσεις πρέπει να στηρίζονται στην προώθηση υγιεινών διατροφικών επιλογών, μέσα από εκπαιδευτικά πρόγραμμα και στρατηγικές πολιτικής με στόχο την υιοθέτηση ενός υγιούς και ισορροπημένου τρόπου ζωής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ο αρχικός ορισμός του μικροβιώματος ανέφερε το μικροβίωμα ως ένα χαρακτηριστικό μικροβιακό σύμπλεγμα με διακριτές φυσικοχημικές ιδιότητες. Ο εκσυγχρονισμένος ορισμός περιλαμβάνει το σύνολο των μικροοργανισμών, όπως ιοί, βακτήρια και μύκητες που ζουν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον. Ακόμη, περιλαμβάνει το γενετικό υλικό αυτών των οργανισμών και τις φυσιολογικές και βιοχημικές τους δράσεις στο περιβάλλον τους [23]. Ο ορισμός αυτός φαίνεται πως αναγνωρίζει το μικροβίωμα ως μια λειτουργική και δυναμική οντότητα, πέρα από μια απλή συλλογή μικροοργανισμών.

Αναφορικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν το μικροβίωμα, φαίνεται να αποτελούν οι γενετικοί παράγοντες του ξενιστή, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η διατροφή και η έκθεση σε αντιβιοτικά και τέλος η κατάσταση της υγείας και η ηλικία του ξενιστή [23,24]. Οι παραπάνω παράγοντες συντελούν στη διαμόρφωση και στη λειτουργία του μικροβιώματος, καθιστώντας το με αυτόν τον τρόπο μοναδικό για κάθε άτομο.

Η σύνθεση και η κατανομή του μικροβιώματος αναφέρονται στη σύσταση των μικροοργανισμών που υπάρχουν στο ανθρώπινο σώμα και στον τρόπο με τον οποίο κατανέμονται στα διάφορα βιολογικά συστήματα. Οι ιοί, τα βακτήρια και οι μύκητες που περιλαμβάνονται στο μικροβίωμα του ανθρώπου κατανέμονται σε περιοχές, όπως το έντερο, το δέρμα, ο κόλπος, το σώμα και το αναπνευστικό σύστημα. Αυτά τα μικροβιακά συμπλέγματα, έχουν μοναδική σύνθεση και επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως το pH, η υγρασία, η θερμοκρασία και η πρόσβαση σε θρεπτικά συστατικά. Είναι σημαντικό να κατανοήσουμε την σύνθεση και την κατανομή του μικροβιώματος, καθώς οι λειτουργίες του έχουν άμεσο ρόλο στην υγεία του ανθρώπου και στην διεργασία των φυσιολογικών λειτουργιών.

Αναλυτικότερα, η σύνθεση του μικροβιώματος στο γαστρεντερικό σύστημα ποικίλλει κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα. Για παράδειγμα, στο στομάχι βρίσκεται μικρότερος αριθμός μικροβίων εξαιτίας της οξύτητας που υπάρχει, ενώ στο παχύ έντερο βρίσκεται μεγάλος αριθμός αναερόβιων βακτηρίων [24]. Αναφορικά με το δέρμα, η σύνθεση του μικροβιώματος διαφέρει ανάλογα με την περιοχή του σώματος, καθώς επηρεάζεται από παράγοντες, όπως η έκθεση στο φως και η υγρασία. Τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus*, βρίσκονται κυρίως στον κόλπο και συμβάλλουν στη διατήρηση του όξινου pH και στην προστασία από τους παθογόνους μικροοργανισμούς [24]. Τέλος, η μικροβιακή σύνθεση στο αναπνευστικό σύστημα ποικίλλει

από τη ρινική κοιλότητα έως τους πνεύμονες, με διαφορετική σύνθεση μικροβιώματος ανάλογα με την περιοχή.

4.2 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το μικροβίωμα του εντέρου και το πεπτικό σύστημα επικοινωνούν μέσω μιας πολυδιάστατης και αμφίδρομης αλληλεπίδρασης, η οποία έχει άμεση σχέση με την ανθρώπινη υγεία [25]. Πιο συγκεκριμένα, οι μικροοργανισμοί του εντέρου κατέχουν ενεργό ρόλο στη διαδικασία της πέψης, την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος και την παραγωγή μεταβολιτών, ενώ παράλληλα ασκούν επιρροή στην λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος μέσω της επικοινωνίας εγκεφάλου-εντέρου.

Αυτή η επικοινωνία πραγματοποιείται μέσα από νευρωνικές, ενδοκρινικές και ανοσολογικές οδούς. Αναφορικά με τις νευρωνικές οδούς, η επικοινωνία μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και του εγκεφάλου επιτυγχάνεται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και άλλων νευρωνικών διαδρομών. Σχετικά με τις ενδοκρινικές οδούς, η λειτουργία του εγκεφάλου μπορεί να επηρεαστεί από την παραγωγή ορμονών, η οποία μπορεί να προκληθεί από τα μικρόβια του εντέρου. Τέλος, η αλληλεπίδραση του εντερικού μικροβιώματος και του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει τη φλεγμονή και άλλες ανοσολογικές αποκρίσεις που σχετίζονται με την λειτουργία του εγκεφάλου [26,27].

Η εμφάνιση διαταραχών στις παραπάνω αλληλεπιδράσεις, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη διαφόρων παθήσεων, όπως γαστρεντερικές διαταραχές (π.χ. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου), μεταβολικές διαταραχές, (π.χ. διαβήτη, παχυσαρκία), ανοσολογικές διαταραχές (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση) και ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές (π.χ. κατάθλιψη, άγχος, νόσος του Πάρκινσον). Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή ανοσολογική απόκριση και στη δημιουργία υπερβολικής φλεγμονής στο έντερο, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn. Κρίνεται λοιπόν σημαντική, η κατανόηση των μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και εγκεφάλου, καθώς φαίνεται να έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη θεραπευτικών παρεμβάσεων [25,27]. Στρατηγικές όπως η στοχευμένη διατροφική παρέμβαση, η χορήγηση πρεβιοτικών και προβιοτικών και η χρήση φαρμάκων που τροποποιούν τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται πως συμβάλλουν θετικά στην διαχείριση των παθήσεων που σχετίζονται με τη δυσβίωση του μικροβιώματος του εντέρου.

4.3 ΔΙΑΦΟΡΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΥΓΙΗ ΚΑΙ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η σύσταση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με παχυσαρκία διαφέρει σημαντικά, υποδεικνύοντας ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και του μεταβολισμού. Η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι πολύ σημαντική για το ανθρώπινο σώμα καθώς εκτελεί βασικές λειτουργίες που το ίδιο το σώμα αδυνατεί να τις κάνει [28]. Επομένως η μικροχλωρίδα του εντέρου βοηθάει στην διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος και του ανοσοποιητικού καθώς και βοηθάει στην καλύτερη πέψη των τροφών. Το μικροβίωμα του εντέρου, ζυμώνει άπεπτα συστατικά τροφών, μετατρέπει την χοληστερόλη σε χολικά οξέα, συνθέτει βιταμίνες και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά, μεταβολίζει τις διατροφικές τοξίνες και τα καρκινογόνα, ρυθμίζει την εντερική παθολογία, επηρεάζει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων και διασφαλίζει την ωρίμανση του ανοσοποιητικού. Η μικροχλωρίδα του εντέρου και το ανθρώπινο σώμα έχουν μια συμβιωτική σχέση και αυτό αποδεικνύεται από πολλές έρευνες που δείχνουν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου και το μικροβίωμα έχουν άμεση επιρροή στην απόκτηση των θρεπτικών συστατικών, στη ρύθμιση της ενέργειας και στην αποθήκευση του λίπους.

Η παχυσαρκία όπως έχει αναφερθεί, προκύπτει από σύνθετες αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως είναι η διατροφή και προκαλεί μια μακροπρόθεσμη θετική ανισορροπία με συνέπεια την υπερβολική αύξηση του βάρους [30]. Οι πρώτες συσχετίσεις της παχυσαρκίας και του εντερικού μικροβιώματος έγιναν με πειράματα σε ποντίκια χωρίς μικροβίωμα (germ-free), όπου υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μικροβιώματος από ποντίκια με παχυσαρκία. Μετά παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού λίπους στους δέκτες, υποδεικνύοντας αιτιώδη ρόλο του μικροβιώματος στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Μελέτες σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια, έδειξαν ότι η εντερική μικροχλωρίδα τους έχει χαμηλή ποικιλομορφία σε σχέση με τα ποντίκια σε φυσιολογικό βάρος και είχαν μικροβίωμα πλούσιο σε βακτήρια Firmicutes και λιγότερη ποσότητα σε Bacteroidetes. Αυτά τα δύο βακτήρια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία καθώς βρίσκονται συνήθως σε αυξημένη αναλογία το οποίο θεωρείται δείκτης αυξημένης ικανότητας του μικροβιώματος να εξάγει ενέργεια από την τροφή, κάτι που προδιαθέτει για αύξηση βάρους [30]. Μέσα από διάφορες μελέτες όπως η μελέτη του Turnbaugh et. al (2006) σε ανθρώπους με παχυσαρκία

φάνηκε ότι η θετική ανισορροπία ευνοεί την αυξημένη απορρόφηση ενέργειας ακόμα και από τροφές με χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα και έτσι προάγεται η αποθήκευση λίπους. Παρόλα αυτά τα ευρήματα για τα παραπάνω βακτήρια ήταν ασυνεπή, καθώς σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε αυξημένη ποσότητα Firmicutes (που είναι συνηθέστερο στην παχυσαρκία) σε σύγκριση με τα Bacteroidetes σε άτομα με παχυσαρκία, σε σχέση με τα άτομα χωρίς παχυσαρκία, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει τέτοιες συσχετίσεις. Γενικότερα έχει αποδειχθεί πως ο μικροβίωμα των ατόμων με παχυσαρκία έχει χαμηλή ποικιλομορφία λόγω του αυξημένου λόγου Firmicutes/Bacteroidetes. Αυτή η αυξημένη αναλογία επηρεάζει τον οργανισμό στην απορρόφηση της ενέργειας από την διατροφή και είναι δείκτης για εμφάνιση παχυσαρκίας [28]. Η σύνθεση του μικροβιώματος όμως σε κατάσταση αυξημένου βάρους δεν επηρεάζεται μόνο από την ύπαρξη αυτών των βακτηρίων, αλλά παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες όπως ο τρόπος ζωής, η γενετική και η διατροφή [29]. Μέσα από μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου σχετίζεται με αρκετές συννοσηρότητες που συνδέονται με την παχυσαρκία, όπως μεταβολικές ασθένειες (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 [28]. Η λειτουργική ικανότητα του μικροβιώματος διαφέρει μεταξύ υγιών και παχύσαρκων ατόμων καθώς σε παχύσαρκα άτομα, το μικροβίωμα παρουσιάζει υψηλή ικανότητα εξαγωγής ενέργειας από την διατροφή, μέσω αυξημένης παραγωγής βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων (SCFAs), όπως το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ. Αυτά τα μεταβολικά προϊόντα μπορούν να επηρεάσουν την ενεργειακή ισορροπία και να συμβάλλουν στην αποθήκευση λίπους. Ακόμη σημαντικό εύρημα φαίνεται να είναι η συσχέτιση της μικροβιακής σύνθεσης και του μεταβολικού φαινοτύπου καθώς μια τροποποίηση της μικροχλωρίδας, μπορεί να μειώσει το μεταβολικό σύνδρομο. Σύμφωνα με την μελέτη του Kim et. al (2020), τα άτομα με παχυσαρκία παρουσιάζουν μειωμένη ποικιλομορφία στο μικροβίωμα του εντέρου, γεγονός που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών νοσημάτων. Η μελέτη διακρίνει μεταξύ μεταβολικά υγιών (MH) και μεταβολικά μην υγιών (MU) παχύσαρκων ατόμων και φάνηκε πως η ομάδα MU είχε σημαντικά χαμηλότερη Α ποικιλομορφία και διαφορετική βακτηριακή σύνθεση σε σύγκριση με την ομάδα MH. Ακόμη, η παρουσία γένους *Oscillospira* και της οικογένειας *Coriobacteriaceae* συνδέθηκε με καλύτερη μεταβολική υγεία στους υπέρβαρους και παχύσαρκους πληθυσμούς [28].

Εκτός από τα βακτήρια που αναφέρθηκαν, υπάρχουν και άλλα συγκεκριμένα είδη βακτηρίων που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ή και πρόληψη της παχυσαρκίας. Το βακτήριο *Faecalibacterium prausnitzii*, είναι γνωστό λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του και είναι συχνά μειωμένο σε άτομα με παχυσαρκία. Το βακτήριο *Akkermansia muciniphila*, σχετίζεται

με την βελτίωση της μεταβολικής υγείας και φαίνεται πως και αυτό παρουσιάζει μειωμένη αφθονία σε άτομα με παχυσαρκία. Αντιθέτως όμως υπάρχουν και άλλα βακτηριακά γένη όπως το Roseburia και το Eubacterium, που είναι σε αυξημένη ποσότητα σε άτομα με παχυσαρκία, παρόλο που ο ρόλος αυτών των βακτηρίων παραμένει ασαφής.

Συμπερασματικά οι διαφορές μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος των υγιών ατόμων με τα άτομα με παχυσαρκία περιλαμβάνουν μεταβολές στη σύνθεση, τη λειτουργία και την ποικιλομορφία της μικροβιακής κοινότητας. Αυτές οι διαφορές δείχνουν ότι το μικροβίωμα μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της παχυσαρκίας, για αυτό και είναι στόχος για παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της μεταβολικής υγείας.

4.4 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Το εντερικό μικροβίωμα για να μπορέσει να διατηρήσει υψηλό τον πληθυσμό του, καταναλώνει τα υπολείμματα των τροφών που δεν πέπτει ο ανθρώπινος οργανισμός, την βλέννα που εκκρίνει το έντερο και τα νεκρά κύτταρα που αποβάλλονται ως θρεπτικά συστατικά [31]. Ένα υγιές εντερικό μικροβίωμα παράγει πολλές δραστικές ουσίες μαζί με SCFAs (λιπαρά βραχείας αλύσου), βιταμίνες, αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτικές και αναλγητικές ουσίες. Ένα μη ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να παράξει επιβλαβή προϊόντα όπως νευροτοξίνες, ανοσοτοξίνες και καρκινογόνες ουσίες. Αυτές οι ουσίες είτε ωφέλιμες είτε επιβλαβείς εισέρχονται στο αίμα επηρεάζουν τις διαδικασίες του μεταβολισμού και του ανοσοποιητικού καθώς και ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων. Οπότε, το υγιές εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας και του μεταβολισμού, ενώ η ανισορροπία του μικροβιώματος προκαλεί διαταραχή στον μεταβολισμό, επηρεάζει την κεντρική όρεξη και μπορεί να οδηγήσει στην παχυσαρκία. Οι μηχανισμοί οι οποίοι φαίνεται να επηρεάζουν την παχυσαρκία είναι πέντε, η απορρόφηση ενέργειας, η κεντρική όρεξη, η αποθήκευση λίπους, η χρόνια φλεγμονή και ο καρδιακός ρυθμός.

Σε σχέση με την απορρόφηση ενέργειας, έχουν παρουσιαστεί σημαντικά ευρήματα από πειράματα σε ζώα (ποντίκια). Διαπιστώθηκε πως ανεξάρτητα από την διατροφή και το βάρος των ποντικών, το συνολικό σωματικό λίπος αυξήθηκε σε εκείνα τα οποία είχαν ένα εντερικό μικροβίωμα παχύσαρκου τύπου, άρα και αυξημένη ικανότητα απορρόφησης ενέργειας από την τροφή [32]. Διάφορες αναλύσεις, όπως μια πολυωμική ανάλυση έδειξε αυξημένη απορρόφηση λιπιδίων σε παχύσαρκους ξενιστές και επίσης από άλλα ευρήματα φάνηκε πως η αποικία από

κλωστρίδια σε ποντίκια χωρίς μικρόβια μείωσε τα γονίδια που συμβάλλουν στην απορρόφηση των γονιδίων. Συνεπώς, το εντερικό μικροβίωμα παχύσαρκου τύπου προάγει την απορρόφηση ενέργειας με αποτέλεσμα την συσσώρευση των λιπιδίων και την αύξηση του βάρους [31]. Μια ιδιότητα του εντερικού μικροβιώματος είναι να ζυμώνει τους δύσπεπτους υδατάνθρακες σε λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs), τα οποία είτε θα απορροφηθούν από το έντερο, είτε θα απεκκριθούν μέσω των κοπράνων [33]. Το λίπος έχει προφλεγμονώδη και αντιφλεγμονώδη ιδιότητες, οπότε αυξάνει τα ωφέλιμα βακτήρια αλλά και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) για μια πιο υγιή μικροχλωρίδα [31]. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) συμβάλλουν στην ρύθμιση της ομοιόστασης και είναι κυρίως το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ. Το οξικό οξύ διεγείρει την έκκριση εντερικών ορμονών και μειώνει τα επίπεδα προγλεφμονωδών κυτοκινών και τη συστηματική λιπόλυση, ενώ αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας και την οξειδωση των λιπιδίων. Το προπιονικό παίζει ρόλο στην εντερική λιπόλυση και την ενεργειακή ομοιόσταση μέσω της οδού AMPK/LSD1, κατά βάση σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Το βουτυρικό είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου και συμβάλλει στην ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων μέσω της οδού βουτυρικού-SESN2/CRTC2. Η αυξημένη παραγωγή βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό ενισχύει αυτήν την διαδικασία. Η υπερβολική κατανάλωση SCFAs, κυρίως όσον αφορά το βουτυρικό, υπάρχει περίπτωση να μειώσει τον αριθμό των προβιοτικών και να αντιστρέψει τις θετικές μεταβολικές επιδράσεις. Οι υψηλές συγκεντρώσεις SCFAs στα κόπρανα σχετίζονται με αυξημένη εντερική διαπερατότητα, υπέρταση, δείκτες μεταβολικών διαταραχών και παχυσαρκία [32]. Μελέτες όπως αυτή των Teixeira et al, δείχνουν θετική συσχέτιση SCFAs με την περιφέρεια της μέσης και την παχυσαρκία, κατά κύριο λόγο στις γυναίκες. Σε ένα συνολικό βαθμό τα SCFAs ενώ από την μια προστατεύουν από την παχυσαρκία, η υπερβολική κατανάλωση τους οδηγεί σε επιβάρυνση του μεταβολισμού μέσω αυξημένης ενεργειακής διαθεσιμότητας [31].

Ο μηχανισμός της κεντρικής όρεξης επηρεάζεται από τον άξονα εντέρου - εγκεφάλου. Η μικροχλωρίδα του εντέρου και ο εγκεφαλος επικοινωνούν μέσω των ενδοκρινικών, νευρικών, ανοσολογικών και άλλων διαφόρων οδών. Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μέσω του άξονα εντέρου – εγκεφάλου και το ΚΝΣ επηρεάζει την σύνθεση και την δομή του μικροβιώματος, αυτό οδηγεί την μικροχλωρίδα να τροποποιεί την πρόσληψη της τροφής ρυθμίζοντας την λειτουργία του εγκεφάλου μεταξύ των με ποικίλους τρόπους, όπως μέσω της συμμετοχής στην παραγωγή νευροτροποιητών, όπως η σεροτονίνη, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος. Τα βακτήρια

Bifidobacterium και Lactobacillus παράγουν γαλακτικό οξύ όπου δρά ως υπόστρωμα στα νευρωνικά κύτταρα τα οποία διατηρούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τον κορεσμό μετά το γεύμα. Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τον άξονα εντέρου-εγκεφάλου ρυθμίζοντας την έκκριση εντερικών ορμονών όπως το πεπτίδιο YY, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο - 1 (GLP-1), τα οποία συμβάλλουν στον έλεγχο της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Στα άτομα με παχυσαρκία, τα επίπεδα αυτών των ορμονών είναι μειωμένα, αλλά αυξάνονται μετά από βαριατρική χειρουργική. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την έκφραση των νευροπεπτιδίων που σχετίζονται με την ρύθμιση του σωματικού λίπους, διότι φάνηκε ότι το μικροβίωμα του εντέρου μείωσε την έκφραση δύο γονιδίων που κωδικοποιούν τα νευροπεπτίδια Gcg και Bdnf που αναστέλλουν το σωματικό λίπος, τα οποία συμβάλλουν στη συσσώρευση της λιπώδους μάζας από το εντερικό μικροβίωμα. Συνολικά, το μικροβίωμα συμβάλλει στη ρύθμιση του κορεσμού και της όρεξης, τόσο βραχυπρόθεσμα μέσω ορμονών, όσο και μακροπρόθεσμα μέσω νευρωνικών κυκλωμάτων.

Το εντερικό μικροβίωμα έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αποθήκευσης λίπους στον οργανισμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξάνει την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενισχύοντας έτσι την έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων ChREBP και SREBP - 1, που προάγουν την λιπογένεση στο ήπαρ. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), διευκολύνει τη μεταφορά των τριγλυκεριδίων από το ήπαρ στην κυκλοφορία και την απορρόφηση τους από τα λιποκύτταρα. Τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα παράγουν Fiaf (ANGPTL4), έναν αναστολέα της LPL, ο οποίος μειώνει την αποθήκευση του λίπους. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το μικροβίωμα αναστέλλει το Fiaf, ενισχύοντας την αποθήκευση ενέργειας [3]. Μια μελέτη των Aronsson et al. έδειξε ότι το προβιοτικό στέλεχος Lactobacillus paracaei μπορεί να αυξήσει την έκφραση του ANGPTL4, μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων PPAR- α και PPAR - γ , οδηγώντας σε αναστολή της LPL και μείωση της αποθήκευσης του λίπους. Σε ποντίκια που ακολουθούσαν μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά, το προβιοτικό L.paracaei δημιουργούσε ένα προστατευτικό περιβάλλον από την αύξηση του βάρους [31]. Τέλος, σε in vivo μελέτες το προβιοτικό φάνηκε πως αναστέλλει την οδό Akt/Mtor, η οποία σχετίζεται με την λιπογένεση, αποδεικνύοντας πως εμπλέκονται πολλαπλοί μοριακοί μηχανισμοί στη δράση του L.paracaei ενάντια στη συσσώρευση λίπους.

Η χρόνια φλεγμονή αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό μεταβολικών διαταραχών όπως η παχυσαρκία και σχετίζεται με τη διαρροή του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας στο στο εντερικό μικροβίωμα και στους μεταβολιτές του να φτάσουν σε μεταβολικά όργανα όπως το

ήπαρ και ο λιπώδης ιστός, προκαλώντας φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Σε μελέτες όπου έγινε μεταμόσχευση κοπρανώδους μικροβιώματος από υγιή ποντίκια σε ποντίκια με χρόνια κολίτιδα, φάνηκε ότι μειώνεται η φλεγμονή, ρυθμίζοντας την έκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων, πρωτεϊνών βλέννης και αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) είναι μια ενδοτοξίνη που αυξάνεται με την παχυσαρκία, συνδέεται με τον υποδοχέα TLR-4 των ανοσοκυττάρων και ενεργοποιεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Όμως, κάποια βακτήρια για παράδειγμα οι *Ruminococcaceae* και *Lachnospiraceae*, που παράγουν βουτυρικό οξύ, προκαλούν μείωση των επιπέδων LPS και επομένως τη χρόνια φλεγμονή. Το εντερικό μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του εντέρου από βλάβες που μπορεί να έχουν δημιουργηθεί στον εντερικό φραγμό από δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά, μέσω αναστολής των υποδοχέων κανναβινοειδών τύπου 1. Τα ενδοκανναβινοειδοί συστήματα, ρυθμίζουν την όρεξη και την λιπογένεση και έτσι όταν υπολειτουργεί, προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, η λήψη αντιβιοτικών συμβάλλει στην εξάλειψη των προστατευτικών αποτελεσμάτων του μικροβιώματος, ενισχύοντας τον ρόλο του στη χρόνια φλεγμονή και την παχυσαρκία. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) είναι κεντρικοί ρυθμιστές αυτών των διεργασιών. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως το βουτυρικό οξύ έχει αντιφλεγμονώδη δράση, μειώνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και ταυτόχρονα ενισχύει την λιποδιάλυση και την κατανάλωση ενέργειας μέσω μιτοχονδριακών μηχανισμών, αποτρέποντας την παχυσαρκία. Επίσης το οξικό οξύ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της παχυσαρκίας και τη σύνθεση της χοληστερόλης, παρόλα αυτά καταστέλλει την όρεξη και προστατεύει από την συσσώρευση λίπους, άρα την εμφάνιση παχυσαρκίας. Συμπερασματικά αν και το μικροβίωμα του εντέρου μέσω σύνθετων αλληλεπιδράσεων με λιπαρά οξέα και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, επιδρά σημαντικά στη λειτουργία το εντερικού φραγμού, τη φλεγμονή και την παχυσαρκία, χρειάζεται περαιτέρω έρευνες για διευκρινιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί.

Το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει τον κirkάδιο ρυθμό του οργανισμού με διατροφοεξαρτώμενο τρόπο και η διατάραξη αυτών των ρυθμών, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Οι μικροοργανισμοί ρυθμίζουν την πρόληψη και αποθήκευση λιπιδίων μέσω του κirkάδιου μεταγραφικού παράγοντα NFIL3, ενώ η οδός σηματοδότησης ILC3-STAT3 αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την σύνδεση του μικροβιώματος και κirkάδιου ρυθμού. Στα εντερικά κύτταρα, μέσω της έκφρασης της αποακετυλάσης ιστόνων HDAC3, το μικροβίωμα ρυθμίζει την μεταγραφή ενός γονιδίου (Cd36) που εμπλέκεται στην μεταφορά και απορρόφηση λιπιδίων με αποτέλεσμα να ενισχύει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Ταυτόχρονα εκτός από τις τροποποιήσεις των ιστόνων που

παίζουν ρόλο στον κirkάδιο ρυθμό, η συχνότητα της σίτισης έχει φανεί ότι ρυθμίζουν τον κirkάδιο ρυθμό και την σύσταση του μικροβιώματος. Μελέτες σε ποντίκια χωρίς μικρόβια έδειξαν ότι η μεταμόσχευση κοπράνων από άτομο με jet lag οδήγησε σε παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, λόγω της δυσβίωσης της μικροχλωρίδας από ακανόνιστους ρυθμούς σίτισης. Αυτό υποδηλώνει τη στενή συσχέτιση ανάμεσα σε κirkαδική απορρύθμιση, μικροβίωμα και μεταβολικές διαταραχές. Επιπλέον, οι μεταβολίτες της μικροχλωρίδας επηρεάζουν άμεσα το κirkαδικό σύστημα. Για παράδειγμα, ο μεταβολισμός των χολικών αλάτων, που ρυθμίζεται από μικροβιακές υδρολάσες, αλληλεπιδρά με το ρολόι του ξενιστή και γονίδια μεταβολισμό λιπιδίων. Τα βακτήρια Lachospiraceae, Clostridiaceae, Ruminococcaceae, Lactobacillus, Bacteroides και Bifidobacterium Συμμετέχουν ενεργά στον βιομετασχηματισμό των χολικών αλάτων. Τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα (SCFAs) όπως το οξικό οξύ και το βουτυρικό οξύ που αναφέρθηκαν παραπάνω ρυθμίζουν γονίδια του κirkαδικού ρολογιού όπως τα Per1 και Bmal1 στα ηπατικά κύτταρα. Ωστόσο, άλλες μελέτες δείχνουν ότι αυτή η δράση είναι έμμεση, αφού δεν παρατηρήθηκε αλλαγή φάσης στο περιφερειακό κirkαδικό ρολόι σε καλλιεργημένους ιστούς. Συνολικά, ή παχυσαρκία που προκαλείται από το μικροβίωμα του εντέρου προκύπτει τόσο από άμεσες αλληλεπιδράσεις με τοπικούς ιστούς, όσο και από έμμεσες δράσεις μέσω μεταβολιτών που επηρεάζουν απομακρυσμένα όργανα. Παρόλο που έχουν πιστοί συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με την παχυσαρκία ακόμα η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να εστιάσει στο μικροβίωμα ως οικολογικό σύνολο.

Συμπερασματικά το εντερικό μικροβίωμα παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης της απορρόφησης ενέργειας της αποθήκευσης λίπους της φλεγμονής και του κirkαδικού ρυθμού, επηρεάζονται στη μεταβολική υγεία άρα η στοχευμένη αναδιαμόρφωση του μικροβιώματος όπως για παράδειγμα, μέσω μεταμόσχευσης κοπράνων, προτείνεται ως πιθανή θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

5.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ

Η αιτιολογία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει πολλούς παράγοντες όπως περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και γενετικούς [35]. Είναι γεγονός πως η αυξημένη πρόσληψη

τροφής και ο καθιστικός τρόπος ζωής με την ταυτόχρονη γενετική προδιάθεση παίζουν σημαντικό ρόλο στο κίνδυνο αύξησης της παχυσαρκίας. Για την καλύτερη κατανόηση της γενετικής κατάστασης την παχυσαρκίας, έγιναν διάφορες μελέτες πάνω στα μονοζυγωτικά λόγω της πανομοιότυπης γενετικής τους και στα διζυγωτικά δίδυμα διότι μοιράζονται το 50% του γενετικού τους υλικού. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στα μονοζυγωτικά δίδυμα ενώ στα διζυγωτικά δεν υπήρξε συσχέτιση.

Μέσα στις διάφορες μορφές παχυσαρκίας (όπου θα αναφερθούν παρακάτω), υπάρχουν μερικές που προκαλούνται από μεταλλάξεις που οφείλονται σε ένα μόνο γονίδιο και συνήθως είναι σπάνιες και σοβαρές. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί 11 διαφορετικά γονίδια που όταν υποστούν μετάλλαξη προκαλούν παχυσαρκία. Τα πιο σημαντικά είναι τα γονίδια λεπτίνης, όπου η λεπτίνη είναι η ορμόνη που συμβάλλει στην ρύθμιση της όρεξης, μαζί με τον υποδοχέα λεπτίνης, την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R). Διάφορα σύνδρομα που σχετίζονται με την παχυσαρκία όπως τα σύνδρομα Alstrom, Bardet-Biedl και Prader-Willi οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή σε ξεχωριστά γενετικά ελαττώματα και έχουν βρεθεί πολλά ισχυρά γονίδια από τα σύνδρομα που συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση της παχυσαρκίας [4].

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και συγκεκριμένα στον υποθάλαμο εκφράζονται πολλά γονίδια που συσχετίζονται με την παχυσαρκία και ρυθμίζουν μηχανισμούς όπως η συμπεριφορά, η όρεξη, ο κορεσμός και η ενεργειακή δαπάνη. Αυτό δείχνει ότι η γενετική βάση της παχυσαρκίας σε όλες τις μορφές της, ενώνεται με μονοπάτια παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στις μονογονιδιακές μορφές και υποδεικνύεται μέσω μελέτων συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (μελέτες GWAS). Τα γονίδια που επηρεάζουν το ΚΝΣ και παίζουν ρόλο στην παχυσαρκία είναι για αρχή το FTO που αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια. Το FTO έχει πιθανό ρόλο στην απομεθυλίωση των νουκλεϊκών οξέων. Εκφράζεται έντονα σε εγκεφαλικές περιοχές που ελέγχουν την ενεργειακή ισορροπία και τη συμπεριφορά σίτισης, γεγονός που το συνδέει άμεσα με τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής. Το MC4R, δηλαδή ο υποδοχέας μελανοκορτίνης 4 ευθύνεται για έως και 6% των περιπτώσεων πρώιμης ή σοβαρής παχυσαρκίας σε ενήλικες. Μέσα από έρευνες σε πειραματόζωα φάνηκε ότι η διαταραχή του οδηγεί σε υπερφαγία, υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμία, υποδεικνύοντας τον κρίσιμο ρόλο του στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Το SH2B1 είναι μια πρωτεΐνη προσαρμογέας με τομέα SH2 που έχει σχέση με τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης. Έχει δύο ρόλους διότι από την μία πλευρά μέσα από το ΚΝΣ ελέγχει την όρεξη και από την άλλη πλευρά ελέγχει το συνολικό

λίπος. Το BDNF και NRXN3 έχουν μια συνεργατική δράση επειδή συνδέονται με τη συμπεριφορά ανταμοιβής και την κατάχρηση ουσιών, μέσω παρεμβάσεων στην ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Έτσι αυτές οι λειτουργίες επηρεάζουν την λήψη αποφάσεων, το κίνητρο και την ανταπόκριση στην τροφή ως ανταμοιβή. Το NEGR1 είναι ένα γονίδιο υπεύθυνο για την ανάπτυξη των νευρώνων και συγκεκριμένα την έκφυση των νευραξόνων στον εγκέφαλο. Το TMEM18 ενισχύει τη μετανάστευση κυττάρων και εκφράζεται έντονα στον υποθάλαμο. Τέλος μερικά ακόμη γονίδια που επηρεάζουν την προδιάθεση για παχυσαρκία παρεμβαίνοντας στην ρύθμιση του υποθαλάμου είναι τα KCTD15, ETV5, GNPDA2, SDCCAG8, MTCH2, FAIM2, PRL και NCP1. Στις μελέτες GWAS, έχουν μελετηθεί εκτός από τα γονίδια που επηρεάζουν το ΚΝΣ και τα γονίδια με περιφερειακή δράση που συμβάλλουν στην ρύθμιση του μεταβολισμού και την κατανομή του λίπους. Το TFAP2B εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό και συμμετέχει στη συσσώρευση λιπιδίων, μεταφορά γλυκόζης και την παραγωγή της αδιπονεκτίνης, συνδέοντας έτσι τον λιπώδη ιστό με τη μεταβολική ισορροπία. Τα NCR3 και PTER φαίνεται να ενισχύουν την εμφάνιση της παχυσαρκίας μέσω χρόνιας αλλά ήπιας φλεγμονής που προκαλούν στον οργανισμό. Επίσης ο παράγοντας μεταγραφής c-MAF εμπλέκεται στη λιπογένεση και συμβάλλει θετικά στην συσσώρευση και αποθήκευση του λίπους. Τέλος το γονίδιο LYPLAL1 συσχετίζεται με την παχυσαρκία στις γυναίκες. Προέρχεται από μια λιπάση, όπου εκφράζεται στον λιπώδη ιστό. Αυτό δείχνει ότι υπάρχουν γονίδια που εμφανίζονται συγκεκριμένα στον γυναικείο πληθυσμό και παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κατανομής του λίπους και εξηγούν την διαφορετική κατανομή μεταξύ γυναικών και ανδρών. Συμπερασματικά η παχυσαρκία είναι μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση και η γενετική βάση της, δεν περιορίζεται στον έλεγχο της όρεξης και το μεταβολισμού μέσω του ΚΝΣ αλλά έχουν και σε περιφερειακές επιδράσεις στον λιπώδη ιστό που συμπεριλαμβάνουν διάφορους μηχανισμούς και διαφοροποιήσεις ανά φύλο.

5.2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική και συνθέτη νόσος, η οποία επηρεάζει εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης μεταβολικών και καρδιαγγειακών νόσων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση [4]. Αναφορικά με τη γενετική βάση της παχυσαρκίας, μελέτες οικογενειών και δίδυμων έχουν δείξει ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) κληρονομείται σε ποσοστό μεταξύ

40-70 %. Ωστόσο, η συμβολή μεμονωμένων γονιδίων στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι μικρή, γεγονός που καθιστά την παχυσαρκία μια συνθέτη ασθένεια και φανερώνει τη συνεχή αλληλεπίδρασή της με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή.

Οι μονογονιδιακές (μονοπαραγοντικές) μορφές της παχυσαρκίας είναι ένα σπάνιο φαινόμενο, αλλά σημαντικό, καθώς έχει εμφανιστεί σε άτομα με σοβαρή, πρώιμη εμφάνιση της νόσου, συχνά πριν την ηλικία των 5 ετών. Οι μορφές αυτές οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που σχετίζονται με την ενεργειακή ισορροπία και τον μέρος του υποθάλαμου που ελέγχει την όρεξη. Κάποια από αυτά τα γονίδια είναι η λεπτίνη (LEP), μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και σηματοδοτεί την ενεργειακή επάρκεια στον εγκέφαλο, ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR), μεταφέρει τα σήματα της λεπτίνης στον υποθάλαμο και τέλος, ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης 4 (MC4R), ένα από τα πιο συχνά μεταλλαγμένα γονίδια στις μορφές πρώιμης παιδικής παχυσαρκίας. Η εμφάνιση μεταλλάξεων στα παραπάνω γονίδια μπορεί να προκαλέσει ανθεκτικότητα στη λεπτίνη και υπερφαγικά επεισόδια, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε σοβαρή αύξηση του σωματικού βάρους ήδη από τη βρεφική ηλικία. Σε αντίθεση με τις σπάνιες μονογονιδιακές μορφές της παχυσαρκίας, η πολυγονιδιακή παχυσαρκία αποτελεί το πιο συχνό φαινόμενο στο γενικό πληθυσμό. Προκύπτει από την επίδραση πολλών κοινών γενετικών παραλλαγών (πολυμορφισμών), από τις οποίες καθεμία συμβάλλει σε πολύ μικρή αύξηση της εμφάνισης της παχυσαρκίας.

Το GWAS (Genome-Wide Association Study-μελέτες συσχέτισης ολοκλήρου του γονιδιώματος) χρησιμοποιείται για να εντοπιστούν γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Το πιο σημαντικό γονίδιο που εμφανίστηκε σε αυτές τις μελέτες είναι το FTO (fat mass and obesity associated gene). Πιο συγκεκριμένα, παραλλαγές στο FTO σχετίζονται σταθερά με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος και παχυσαρκία. Επιπλέον, το γονίδιο FTO φαίνεται να επηρεάζει την πρόσληψη της τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση. Αλλά σημαντικά γονίδια είναι τα NEGR1, SH2B1, BDNF, τα οποία επηρεάζουν τον νευρωνικό έλεγχο της πρόσληψης της τροφής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑ

6.1 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελεί έναν πολύ σημαντικό διαμεσολαβητή ανάμεσα στη διατροφή και στην υγεία του ανθρώπου, λειτουργώντας με αυτόν τον τρόπο ως ένας ρυθμιστής που επηρεάζει ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες. [36, 37] Πιο συγκεκριμένα, το μικροβίωμα έχει καθοριστικό ρόλο στην αποικοδόμηση και μετατροπή των θρεπτικών συστατικών, συνεισφέροντας όχι μόνο στη διαδικασία της πέψης, αλλά και στην παραγωγή βιοδραστικών μεταβολιτών, οι οποίοι ενεργούν σε συστήματα, όπως το καρδιομεταβολικό, το νευρικό και το ανοσοποιητικό [36]. Η ισορροπία και η ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου σχετίζονται σημαντικά με την πρόληψη και τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων, ενώ η διατάραξη αυτής της ισορροπίας μπορεί να συσχετιστεί με την εμφάνιση νόσων, όπως διαβήτη, παχυσαρκία και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου [37].

Η διατροφή φαίνεται πως αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα λειτουργικότητας, διαμόρφωσης και σύστασης του εντερικού μικροβιώματος. Συγκεκριμένα, διατροφικά πρότυπα, όπως η Μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε πολυφαινόλες και φυτικές ίνες, συμβάλλει στην παραγωγή μεταβολιτών, όπως τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού (SCFAs), τα οποία συντηρούν και ενισχύουν τη λειτουργική και τη δομική συνοχή του εντερικού βλεννογόνου, καθώς ρυθμίζουν και την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού [36]. Αντίθετα, η δίαιτα Δυτικού τύπου, η οποία είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και χαμηλή σε φυτικές ίνες, προκαλεί ανισορροπία του εντερικού μικροβιώματος και ενισχύει φλεγμονώδεις διεργασίες [37].

Αναφορικά με τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, η στοχευμένη διατροφική παρέμβαση μπορεί να αποκαταστήσει την ισορροπία και την ποικιλομορφία του εντέρου, βελτιώνοντας έτσι την εντερική ομοιόσταση. Αξίζει να επισημανθεί, ότι οι αντιδράσεις του οργανισμού σε διαφορετικές διατροφικές παρεμβάσεις ποικίλουν σημαντικά ανάλογα με την μικροβιακή σύσταση του εντέρου του κάθε ατόμου. Η έννοια αυτή αποτελεί τη βάση του τομέα της εξατομικευμένης διατροφής, κατά την οποία οι διατροφικές συστάσεις βασίζονται στο μικροβιακό προφίλ του κάθε ατόμου [38]. Δεδομένου ότι το εντερικό μικροβίωμα μεταβολίζει τα μακροθρεπτικά συστατικά σε διάφορους βιοδραστικούς μεταβολίτες, η κατανάλωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών μπορεί να επιφέρει διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των ατόμων. Για παράδειγμα, οι φυτικές ίνες μπορούν να επιταχύνουν την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού σε ένα άτομο, ενώ σε άλλο να έχουν μικρότερη μεταβολική επίδραση,

λόγω διαφορών στη μικροβιακή σύνθεση. Αντίστοιχα, η υψηλή κατανάλωση πρωτεϊνών μπορεί σε κάποιους να ενισχύσει την παραγωγή δυνητικά επιβλαβών μεταβολιτών, ενώ σε άλλους όχι [38]. Κρίνεται λοιπόν σημαντική η ισορροπημένη πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών, καθώς η αλληλεπίδραση τους με το μικροβίωμα καθορίζει τελικά το καρδιομεταβολικό και το μεταβολικό προφίλ του κάθε ατόμου.

Στο πλαίσιο της δημόσιας υγείας υπογραμμίζεται απαραίτητη η ενσωμάτωση γνώσεων μοριακής παθολογικής επιδημιολογίας, με στόχο την ανάλυση του μικροβιώματος, της διατροφής και των μοριακών δεικτών σε σχέση με τα κλινικά αποτελέσματα [36,37].

6.2 ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η σχέση μεταξύ ξενιστή και εντερικού μικροβιώματος είναι πολυεπίπεδη και πολυδιάστατη. Έρευνες έχουν δείξει ότι το ανθρώπινο γονιδίωμα και το μικροβίωμα του εντέρου αλληλεπιδρούν, ρυθμίζουν αμοιβαία τη λειτουργία τους και συμβάλλουν τόσο στη διατήρηση της υγείας όσο και στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων [39]. Αναλυτικότερα, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την έκφραση γονιδίων του ξενιστή τόσο μέσω μικροβιακών μεταβολιτών όσο και μέσω άμεσης επαφής με τα κύτταρα του επιθηλίου. Διεξάχθηκαν πειράματα σε ζώα χωρίς μικροβίωμα (germ-free ποντίκια) και παρατηρήθηκε ότι η δημιουργία αποικίας, ακόμη και από ένα είδος μικροβίων, συμβάλλει σημαντικά στη μεταβολή της ενεργοποίησης των γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών, την ανοσολογική απόκριση και την ανάπτυξη ιστών. Με αυτόν τον τρόπο, αναδεικνύεται η θεμελιώδης σημασία των μικροβιακών σημάτων στην ομοιοστάση του οργανισμού.

Κεντρικό ρόλο στην αλληλεπίδραση αυτή διαδραματίζει η επιγενετική ρύθμιση. Συγκεκριμένα, η μεθυλίωση συγκεκριμένων γονιδίων, όπως του Tlr4 και η δράση ενζύμων, όπως η HDAC3, επηρεάζουν την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου και την επίδραση της φλεγμονής. Ενδεικτικά, ποντίκια χωρίς HDAC3 στα επιθηλιακά τους κύτταρα παρουσίασαν έντονη φλεγμονή στο έντερο, η οποία όμως δεν υπήρχε σε πειραματόζωα χωρίς μικροβίωμα, γεγονός που υπογραμμίζει ότι οι επιγενετικές αλλαγές συνδέονται σημαντικά με την παρουσία μικροβίων.

Επιπλέον, στο πλαίσιο του τομέα της βιοϊατρικής, τα βακτήρια της μικροχλωρίδας του εντέρου, παρατηρήθηκε ότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων. Οι άνθρωποι αντιδρούν διαφορετικά στα ίδια φάρμακα, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται σημαντικές

διαφορές στην αποτελεσματικότητα και στις παρενέργειες. Πέρα από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και εντερικών βακτηρίων, εντοπίστηκαν γονίδια και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στις μεταβολικές διεργασίες [40]. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη BT4096 του *Bacteroides thetaiotaomicron* φάνηκε να μεταβολίζει το φάρμακο διλτιαζέμη, ενώ ομόλογες πρωτεΐνες σε άλλα βακτήρια εμφάνισαν παρόμοια δραστηριότητα. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργήθηκε ένας γενετικός χάρτης, ο οποίος δείχνει ποια γονίδια μικροβίων είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό συγκεκριμένων φαρμάκων [40].

Αυτή η νέα γνώση οδηγεί στην ανάπτυξη της εξατομικευμένης ιατρικής, κατά την οποία η ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος θα επιτρέπει την πρόβλεψη της απόκρισης ενός ατόμου σε φάρμακα και πιθανόν θα συμβάλλει στην ανάπτυξη παρεμβάσεων, όπως η χρήση προβιοτικών, διατροφικών αλλαγών ή άλλων στρατηγικών, με σκοπό τη βελτίωση της συνολικής υγείας.

6.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας, τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών αλλά και στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η σύνθεση και η ποικιλία του μικροβιώματος επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες αλλά η διατροφή και τα γονίδια αποτελούν δύο από τους σημαντικότερους [41]. Η διατροφή είναι σημαντικός παράγοντας για την σύνθεση του μικροβιώματος, διότι διάφορα διατροφικά πρότυπα αλλά και θρεπτικά συστατικά όπως οι φυτικές ίνες, τα λιπαρά οξέα, οι πολυφαινόλες μπορούν να επιδράσουν είτε θετικά, είτε αρνητικά στην ανάπτυξη ορισμένων βακτηρίων. Διατροφικά πρότυπα όπως η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να ευνοεί την ανάπτυξη καλών βακτηρίων αλλά και να βοηθάει στην μείωση φλεγμονωδών παραγόντων, ενώ διατροφές όπως η διατροφή δυτικού τύπου ευνοεί την παραγωγή παθογόνων μικροοργανισμών και μεταβολικές διαταραχές [42]. Παράλληλα τα γονίδια επηρεάζουν και αυτά την σύνθεση του μικροβιώματος, διότι μέσα από έρευνες φαίνεται ότι ορισμένα γονίδια ελέγχουν την αφθονία και τη λειτουργία συγκεκριμένων μικροβίων. Η αλληλεπίδραση γονιδίων και διατροφής φαίνεται να καθορίζει την τελική μικροβιακή σύνθεση, με επιπτώσεις στη υγεία όπως η παχυσαρκία, τα ΙΦΝΕ και ο διαβήτης [41].

Μελέτες έχουν δείξει ότι βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα, η διατροφή συμβάλλει στη αλλαγή της ποικιλομορφίας του εντερικού μικροβιώματος. Μέσα από αυτές τις έρευνες φάνηκε ότι η βακτηριακή σύνθεση μέσα από την διατροφή μπορεί να συσχετιστεί με

διάφορες παθήσεις όπως ο διαβήτης τύπου 2. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικές πρωτεΐνες αυξάνει βακτήρια όπως τα *Bilophila* spp, *Alistipes* spp, *Bacteroides* spp. και μειώνει βακτήρια ευεργετικά για το μικροβίωμα όπως τα *Lactobacillus* spp, *E. rectale* και *Roseburia* spp. , έτσι επηρεάζεται η ποικιλομορφία του. Σε διάφορες μελέτες που διεξήγαν σε ποντίκια φάνηκαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και τις μικροβιακές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Αρχικά στην μια μελέτη τα ποντίκια τα οποία κατανάλωσαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ζάχαρη μείωσαν τα *Bacteroidetes* και αύξησαν τα *Firmicutes* και *Mollicutes*. Σε μια άλλη τα ποντίκια είτε κατανάλωναν κανονική δίαιτα είτε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα, καθώς υπήρχε αλλαγή στο μικροβίωμα. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν προηγούμενα ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία τα *Proteobacteria* και τα *Firmicutes* εμφανίζονται σε δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά. Ταυτόχρονα η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι τα *Enterobacteriaceae*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Escherichia* εντοπίζονται σε υψηλότερα επίπεδα στην ομάδα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Όσο αναφορά μελέτες σε ανθρώπους, η διατροφή δυτικού τύπου που περιλαμβάνει τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και λιπαρά έχει συσχετιστεί με μεταβολικές ασθένειες, χρόνια φλεγμονή και παχυσαρκία. Μέσα από πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα και ζωικά λιπαρά επηρεάζει αρνητικά το μικροβίωμα καθώς προκαλεί αύξηση του τριμεθυλαμινο-N-οξειδίου (TMAO) και των λιποσακχαριτών και μειώνει τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA). Η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου στους βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες (LPS) συμβάλλει σε χρόνια φλεγμονή. Οι LPS βρίσκονται στην εξωτερική μεμβράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων όπως είναι το *Proteobacteria* και δρουν ως ενδοτοξίνες, έτσι μεταφέρονται μέσω των χυλομικρών στο αίμα και μπορούν να προκαλέσουν εντερική δυσλειτουργία λόγω μείωσης των πρωτεϊνών του εντερικού φραγμού. Αυτό προκαλεί μετατόπιση των LPS, ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR4, παραγωγή κυτοκινών και τελικά όλο αυτό οδηγεί σε φλεγμονή και ινσουλινοαντίσταση. Άλλες μελέτες σε ποντίκια για να εξετάσουν τον ρόλο του LPS στην μεταβολική ενδοτοξαιμία στην παχυσαρκία, έδειξαν ότι μια δίαιτα υψηλών λιπαρών για 4 βδομάδες αύξησε τα επίπεδα LPS στο πλάσμα κατά 2-3 φορές, προκαλώντας υπεργλυκαιμία, αύξηση λιπώδους μάζας, ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμία . Επιπλέον, οι μεταβολές στο μικροβίωμα σχετίζονται με αυξημένα δευτερογενή χολικά οξέα, φαινολικές ενώσεις, χολίνη, υδρόθειο και αμμωνία που προέρχονται από το ζωικό κρέας και κόκκινο επεξεργασμένο κρέας.

Αντίθετα, η κετογονική δίαιτα φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα καθώς σε πειραματόζωα φάνηκε να μειώνει τα Firmicutes και αυξάνει Bacteroidetes και παράλληλα σε μια άλλη μελέτη με πειραματόζωα όπου η μια ομάδα κατανάλωνε κανονική δίαιτα ενώ η άλλη κετογονική, έδειξε να αυξάνει τα Akkermansia muciniphila και Parabacteroides spp, ενώ μειώνει τα φλεγμονώδη βακτήρια Desulfovibrio και Turicibacter. Σε μια μελέτη σε ανθρώπους με τροποποιημένη μεσογειακή κετογονική δίαιτα παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα καθώς αύξησε τα Akkermansia, Slackia και Christenellaceae και μείωσε τα Bifidobacterium και Lachnobacterium, επηρεάζοντας τα επίπεδα οργανικών οξέων. Γενικότερα η επίδραση της κετογονικής διαίτας είναι θετική προς το μικροβίωμα του εντέρου και φαίνεται πως έχει θετικές επιδράσεις στον οργανισμό γιατί μειώνει την φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη προσφέροντας πιθανές θεραπευτικές προοπτικές.

Η διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος και πλήθος μελετών την τελευταία δεκαετία έχουν συσχετίσει τις διατροφικές συνήθειες και την επικράτηση συγκεκριμένων βακτηριακών ειδών. Για παράδειγμα το βακτήριο Prevotella σχετίζεται με δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες, Ενώ το βακτήριο Bacteroides συνδέεται με διατροφή δυτικού τύπου που είναι χαμηλή σε φυτικές ίνες. Μελέτες σε παιδιά τα οποία κατανάλωναν μια χορτοφαγική διατροφή έδειξαν ότι είχαν μικροβίωμα εμπλουτισμένο με Bacteroides, Prevotella και Xylanibacter καθώς και αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου σε αντίθεση, με τα παιδιά που ακολουθούσαν δυτικού τύπου διατροφή τα οποία εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα. Διάφορες μελέτες σε ζώα επιβεβαιώνουν ότι η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών οδηγεί σε σημαντικές μεταβολές της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος. Τα ποντίκια τα οποία τρέφονταν με χορτοφαγική διατροφή παρατηρήθηκε αύξηση των βακτηρίων Bacteroides και Alloprevotella και μείωση των βακτηρίων Porphyromonadaceae και Erysipelotrichaceae. Σε μελέτες παρεμβατικού τύπου σε ανθρώπους, οι χορτοφάγοι εμφάνιζαν μικροβίωμα εμπλουτισμένο με Prevotella ενώ όσοι ακολουθούσαν δίαιτα δυτικού τύπου με Bacteroides. Ταυτόχρονα όμως υπήρχαν άνθρωποι οι οποίοι έκαναν αλλαγή στη διατροφή τους και αυτό επέφερε μια τροποποίηση στη σύνθεση του μικροβιώματος μέσα σε μόλις 24 ώρες. Και αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες που έχουν γίνει σε διαφορετικούς πληθυσμούς όπως η Ταϊλάνδη οι οποίες έδειξαν παρόμοια ευρήματα. Παρόλα αυτά υπάρχουν και μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα διότι σε μια συγκριτική μελέτη με vegan, vegetarian και παμφάγους, Φάνηκε ότι οι ομάδες που είχαν μια χορτοφαγική δίαιτα είχαν υψηλότερο λόγο Bacteroides/ Prevotella κάτι που Έρχεται σε αντιπαράθεση με τις προηγούμενες μελέτες.

Η μεσογειακή διατροφή η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών ωμέγα 3 λιπαρών οξέων και χαμηλή κατανάλωση ζωικών τροφών και κορεσμένων λιπαρών έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι επηρεάζει θετικά τη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος. Η συστηματική κατανάλωση μιας μεσογειακής διατροφής συνδέεται με αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και αυξημένα επίπεδα των βακτηρίων *Prevotella* και *Firmicutes* που αποικοδομούν φυτικές ίνες. Επίσης παρατηρείται υψηλότερη αναλογία *Prevotella*/ *Bacteroides* που υποδηλώνει θετική επίδραση στη μικροβιακή ισορροπία. Αντίθετα μια χαμηλή κατανάλωση μεσογειακής διατροφής οδηγεί σε αυξημένο λόγο *Firmicutes*/ *Bacteroidetes*, όπου έχει αποδειχθεί ότι λόγω αυτού το μικροβίωμα των ατόμων με παχυσαρκία έχει χαμηλή ποικιλομορφία. Ακόμη μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η υψηλή προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μειωμένους πληθυσμούς *Escherichia coli*, αυξημένη αναλογία *Bifidobacteria*/*E.coli*, αυξημένα επίπεδα *Candida albicans* και περισσότερη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Συνολικά η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να βελτιώνει το μικροβίωμα μέσω αύξησης ευεργετικών βακτηρίων και παραγωγή SCFAs ενώ παράλληλα ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας τον κίνδυνο χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων όπως διαβήτης τύπου 2.

Οι φυτικές ίνες αποτελούν θεμελιώδες συστατικό της διατροφής και έχουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του εντερικού μικροβιώματος. Ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες, η ινουλίνη και τον ανθεκτικό άμυλο ξεχωρίζουν για τις ευεργετικές τους ιδιότητες. Οι ινουλίνη είναι ένας τύπος διαλυτής φυτικής ίνες που λειτουργεί ως πρεβιοτικό προάγει την ανάπτυξη των βακτηρίων *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* που θεωρούνται βασικοί δείκτες για την εντερική υγεία. Η ζύμωση της γίνεται στο παχύ έντερο το οποίο οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή SCFAs τα οποία μειώνουν τη φλεγμονή, ενισχύουν το εντερικό μικροβίωμα και συμβάλλουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού. Από την άλλη το ανθεκτικό άμυλο είναι μια μορφή μη αφομοιώσιμου υδατάνθρακα που φτάνει άπεπτο στο παχύ έντερο. Ενισχύει την ανάπτυξη των βακτηρίων *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia* που παράγουν βουτυρικό οξύ. Αυτό αποτελεί βασική πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του εντέρου καθώς και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η κατανάλωση του ανθεκτικού αμύλου έχει συσχετιστεί με τη μείωση της ενδοτοξιναιμίας, τη συνολική ενίσχυση της μεταβολικής υγείας και τη βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση. Γενικότερα μια επαρκής πρόσληψη φυτικών ινών όπως είναι η ινουλίνη και το ανθεκτικό άμυλο συμβάλλει στην ισορροπία του μικροβιώματος και προστατεύει τον οργανισμό από μεταβολικά και φλεγμονώδη νοσήματα.

Τέλος οι φυτοχημικές ενώσεις, δηλαδή οι πολυφαινόλες και τα φλαβονοειδή που βρίσκονται σε λαχανικά, ξηρούς καρπούς, φρούτα και σπόρους διαθέτουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και επηρεάζουν θετικά το εντερικό μικροβίωμα. Η αυξημένη κατανάλωση μύρτιλων σε μορφή σκόνης, αύξησε τα βακτήρια *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού πρώην την ανάπτυξη των βακτηρίων *Bifidobacteria*, *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii* και *Prevotella*, Ενώ μείωσαν τα βακτήρια *E.coli* και *Enterobacter cloacae*. Αντίθετα τα φλαβονοειδή παρουσιάζουν έντονη πρεβιοτική δράση ενισχύοντας την ανάπτυξη βακτηρίων όπως τα *Bifidobacterium spp*, *Enterococcus spp*, *Lactobacillus spp*. Μονομερή όπως η κατεχίνη έχουνδειχθεί ότι αυξάνουν την ανάπτυξη αυτών των βακτηρίων καθώς και των *E.coli* και *Clostridium coccoides* - *Eubacterium rectale*, Το οποίο παράγει αυξημένες ποσότητες βουτυρικού οξέος επίσης διάφορες μελέτες με εκχύλισμα cranberry έδειξαν μείωση της φλεγμονής μέσω της ρύθμισης του βακτηρίου *Akkermansia muciniphila*, Το οποίο θεωρείται δείκτης μεταβολικής υγείας. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση μάνγκο και ροδιού πλούσιων σε πολυφαινόλες και φλαβονοειδή μείωσαν τα LPS και αύξησαν την παραγωγή SCFAs μέσω ρύθμισης των βακτηρίων *Faecalibacterium*, *Parvimonas* και *Odoribacter* [42].

Η γενετική προδιάθεση του ανθρώπου καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την ποικιλία και την αφθονία συγκεκριμένων μικροβιακών ομάδων. Πολλές μελέτες σε οικογένειες δίδυμα και σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα παρουσιάζει ένα κληρονομήσουμε ποσοστό μεταβλητότητας το οποίο εκτιμάται περίπου μεταξύ 5% και 45% ανάλογα με το μικροβιακό είδος και τον πληθυσμό που μελετάται. Αυτό δείχνει ότι εκτός από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες η συζήτηση της μικροβιακής ποικιλομορφίας μπορεί να αποδοθεί σε γονιδιακούς τόπους που ρυθμίζουν τα βακτήρια του εντέρου. Ορισμένα γονίδια που σχετίζονται με την ανοσολογική λειτουργία τις αντιμικροβιακές άμυνες και το μεταβολισμό έχουν βρεθεί να επηρεάζουν την παρουσία ή την αφθονία συγκεκριμένων δικτυακών γενών. Οι μελέτες GWAs, βοήθησαν να εντοπιστούν πολλοί γενετικοί τόποι που σχετίζονται με το μικρόβιο μου μέσα από αυτές τις μελέτες βρέθηκαν ότι οι παραλλαγές των γονιδίων που σχετίζονται με το σύστημα HLA ή με τους επεξεργασμένους υδατάνθρακες μπορούν να διαμορφώσουν το μικροβιακό πληθυσμό. Οι μελέτες GWAs Επιτρέπω να γίνει μια χαρτογράφηση των γενετικών διαφορών που εξηγούν γιατί οι άνθρωποι φιλοξενούν μεγαλύτερη αφθονία σε ορισμένα βακτήρια ενώ άλλοι είναι πιο επιρρεπείς σε μικρόβια που προκαλούν ασθένειες. Οι μελέτες σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια μέχρι σήμερα έχουν δείξει 30 διαφορετικά γονίδια με τη μέθοδο knock-out ως καθοριστικοί παράγοντες στη σύνθεση του μικροβιώματος. Τα ποντίκια που

στερούνται γονίδια του έμφυτου ανοσοποιητικού παρουσιάζουν διαφορετικό μικροβιακό προφίλ ενώ άλλα γονίδια που επηρεάζουν το μεταβολισμό της χολής μπορούν να τροποποιήσουν την ανάπτυξη βακτηρίων που εξαρτώνται από αυτά τα μόρια για την επιβίωση. Αυτές οι μελέτες δείχνουν με ακρίβεια ότι οι αλλαγές στη γονιδιακή δομή του ξενιστή έχουν άμεσες συνέπειες στη μικροβιακή κοινότητα.

Η επίδραση των γονιδίων στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται σε ορισμένα μικροβιακά γένη που παρουσιάζουν ισχυρή κληρονομικότητα και στενή σχέση με το γονιδίωμα. Για παράδειγμα η οικογένεια του βακτηρίου Christensenellaceae, Έχει βρεθεί συχνά να κληρονομείται σε υψηλό βαθμό και να σχετίζεται με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και βελτιωμένη μεταβολική υγεία. Αντίστοιχα το γένος Bifidobacterium Είναι ένα παράδειγμα γονιδιακής και μικροβιακής αλληλεπίδρασης καθώς η παρουσία τους συσχετίζεται με πολυμορφισμούς στο γονίδιο LCT που είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση της ικανότητας της διάσπασης της λακτόζης. Τα άτομα που είναι ανεκτά στη λακτόζη, Έχουν αυξημένο αριθμό Bifidobacteria τα όποια βακτήρια αξιοποιούν τα υπολείμματα της λακτόζης. Ταυτόχρονα ένα ακόμα σημαντικό βακτήριο είναι το Faecalibacterium prausnitzii Το οποίο έχει μια έντονη αντιφλεγμονώδη δράση και παράγει βουτυρικό οξύ το οποίο όταν είναι σε μεγάλο ποσοστό συνδέεται με γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στην ρύθμιση του ανοσοποιητικού, αποτελώντας δείκτη της εντερικής υγείας. Το βακτήριο Akkermansia muciniphila, αποικοδομεί τη βλέννη και επηρεάζεται από γονίδια που ρυθμίζουν την παραγωγή της πλύνει και τη διαπερατότητα του εντέρου ενώ έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειωμένη φλεγμονή. Το βακτήριο Prevotella εξαρτάται τόσο από τη διατροφή όσο και από τις γενετικές παραλλαγές που συσχετίζονται με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων το οποίο εξηγεί γιατί σε μερικούς πληθυσμούς παρατηρείται αυξημένη παρουσία του. Ακόμη το κυρίαρχο μεθανογόνο του εντέρου Methanobrevibacter smithii Επηρεάζεται από το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή, καθώς η ικανότητά του να καταναλώνει υδρογόνο εξαρτάται από την παρουσία βακτηρίων που το παράγουν, διαμορφώνοντας έτσι πολύπλοκες συνεργασίες στο μικροβίωμα. Τέλος το γένος Turicibacter συσχετίζεται με πολυμορφισμούς σε γονίδια του ανοσοποιητικού όπως οι υποδοχείς TLR και επηρεάζει την ανοσολογική απόκριση και τις φλεγμονώδεις διεργασίες.

Συμπερασματικά η διατροφή και τα γονίδια αποτελούν 2 θεμελιώδεις παράγοντες που καθορίζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Η ποιότητα της διατροφής μπορεί να ευνοήσει ή να διαταράξει την ισορροπία των βακτηρίων, επηρεάζοντας έτσι τη φλεγμονή, τον μεταβολισμό και τον κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων. Παράλληλα η

γενετική προδιάθεση ρυθμίζει την αφθονία και την παρουσία συγκεκριμένων μικροβίων, διαμορφώνεται έτσι το μικροβίωμα του κάθε ανθρώπου. Η βαθύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης γονιδίων ακόμα διατροφής και μικροβιώματος συμβάλλει στη διαμόρφωση εξατομικευμένων διατροφικών παρεμβάσεων και εξατομικευμένων προγραμμάτων για κάθε ασθενή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Τα τελευταία χρόνια η έννοια της διατροφής έχει αλλάξει καθώς οι προτιμήσεις του κάθε ανθρώπου είναι διαφορετικές και τα γονίδια αλλά και το εντερικό μικροβίωμα διαφέρουν από άτομο σε άτομο [43]. Η εξατομικευμένη διατροφή ή αλλιώς προσωποποιημένη διατροφή, βασίζεται στο γεγονός ότι κάθε άνθρωπος έχει διαφορετικές προτιμήσεις και τόσο το γονιδιακό προφίλ όσο και το μικροβίωμα μπορούν να καθοδηγήσουν εξατομικευμένες παρεμβάσεις για τη βελτίωση της υγείας. Μέσα από την κατανόηση του γονιδιώματος και των γονιδίων γενικότερα φαίνεται ότι οι διαφορές στο γονιδίωμα επηρεάζουν τον μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών. Ταυτόχρονα τα γονίδια που βρίσκονται στο γονιδίωμα του κάθε ανθρώπου βοηθούν σε στοχευμένες διατροφικές οδηγίες με σκοπό την πρόληψη ασθενειών όπως είναι η παχυσαρκία [44]. Παράλληλα ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην εξατομικευμένη διατροφή είναι πολύ σημαντικός, καθώς η σύνθεση και η λειτουργία του επηρεάζεται από τις διατροφικές επιλογές όπως κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε προβιοτικά και αυτό επηρεάζει την πέψη το μεταβολισμό αλλά και το ανοσοποιητικό σύστημα. Όλες αυτές οι πληροφορίες από τα γονίδια και το μικροβίωμα παρέχουν μια ολοκληρωμένη εικόνα για τις ανάγκες του οργανισμού του κάθε ανθρώπου. Τα γονίδια δείχνουν τις βιολογικές ιδιαιτερότητες ενώ το μικροβίωμα επηρεάζεται από τον τρόπο ζωής και αντικατροπτίζει τις τωρινές συνθήκες. Έτσι η κατανόηση των γονιδίων και του μικροβιώματος οδηγεί σε πιο πρακτικές και προσαρμοσμένες στον κάθε άνθρωπο διατροφικές συστάσεις [43].

Η επιστήμη της διατροφογενετικής είναι η αλληλεπίδραση των γονιδίων ενός ατόμου, της διατροφής του και της κατάστασης της υγείας του. Αυτός ο κλάδος δείχνει ότι οι γενετικές παραλλαγές μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο το άτομο

ανταποκρίνεται στη διατροφή. Μέσα από διάφορες μελέτες έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών και επομένως μπορούν να οδηγήσουν σε εξατομικευμένες διατροφικές παρεμβάσεις. Οι παραλλαγές του γονιδίου MTHFR μπορούν να μειώσουν την ικανότητα του μεταβολισμού να μεταβολίσει το φυλλικό οξύ και έτσι τα άτομα τα οποία έχουν ένα γονότυπο TT, χρειάζονται αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BCM01 μπορεί να επιδράσουν αρνητικά στην μετατροπή της β-καροτίνης σε βιταμίνη Α. Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν αυτή τη μετάλλαξη πρέπει να προσλαμβάνουν μεγαλύτερο ποσοστό βιταμίνης Α είτε μέσω της διατροφής είτε μέσω συμπληρωμάτων. Σημαντικό ρόλο παίζουν και τα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Διάφορες παραλλαγές στο γονίδιο APOE, LPL, CETP και LDLR έχουν σχέση με διαφορές στα λιπιδαιμικά προφίλ και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για αυτά τα άτομα συνιστάται μείωση των κορεσμένων λιπαρών και ενίσχυση της πρόσληψης ωμέγα 3 λιπαρών οξέων από τη διατροφή. Το γονίδιο APOA1 έχει σχέση με την HDL χοληστερόλη. Μέσα από μελέτες φάνηκε ότι τα άτομα που έχουν το αλληλόμορφο Α επωφελούνται από την κατανάλωση ωμέγα 3 λιπαρών και αυξάνουν την HDL χοληστερόλη, ενώ τα άτομα που έχουν γονότυπο GG έχουν αντίθετο αποτέλεσμα. Ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια είναι το γονίδιο FTO όπου έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Οι έρευνες όμως έχουν δείξει ότι η κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε δημητριακά ολικής άλεσης λαχανικά και φρούτα μπορεί να μειώσει σημαντικά αυτή την προδιάθεση. Από την άλλη έχουμε το γονίδιο TCF7L2, το οποίο έχει σχέση με την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 όμως η αλληλεπίδραση του με τη διατροφή δεν είναι σαφείς. Στην περίπτωση της αρτηριακής πίεσης, οι μεταλλάξεις του γονιδίου SGK1 έχουν συνδεθεί με αυξημένη ευαισθησία στο αλάτι. Σε ανθρώπους που έχουν αυτές τις παραλλαγές η υψηλή πρόσληψη νατρίου οδηγεί σε σημαντική αύξηση της συστολικής πίεσης άρα συστήνεται μια διατροφή χαμηλή σε νάτριο. Παράλληλα το γονίδιο CAB39 Έχει σχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα κυκλικής παχυσαρκίας ότι είναι πρόσληψη λίπους υπερβαίνει τα συνιστώμενα επίπεδα, ενώ το γονίδιο CPQ φαίνεται να προσφέρει προστασία έναντι της παχυσαρκίας όταν η διατροφή είναι πλούσια σε βιταμίνη C. Συμπερασματικά η εξατομικευμένη διατροφή με βάση το γενετικό προφίλ μπορεί να αποτελέσει εργαλείο πρόληψης και αντιμετώπισης χρόνιων νοσημάτων, όπως ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά και η παχυσαρκία [44].

Εκτός από τα γονίδια, το εντερικό μικροβίωμα και η αλληλεπίδραση του με την διατροφή είναι παράγοντες που συμβάλλουν στην διαμόρφωση μιας εξατομικευμένης

διατροφής. Η μελέτη της σύνθεσης και της λειτουργικότητας του μικροβιώματος έχει αναδείξει μηχανισμούς με τους οποίους η διατροφή μπορεί να τροποποιήσει την ανοσολογική απόκριση, το μεταβολικό προφίλ και την εντερική ομοιόσταση προσφέροντας τη δυνατότητα εξατομικευμένων διατροφικών παρεμβάσεων. Με βάση αυτά τα δεδομένα προκύπτουν συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις που στοχεύουν στη διατήρηση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος και την προαγωγή της υγείας. Μία από τις βασικότερες συστάσεις είναι η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών. Οι φυτικές ίνες δημιουργούν ένα υπόστρωμα και βοηθούν την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας από τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου. Το βουτυρικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το οξικό οξύ έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και έτσι ενισχύουν την εντερική χλωρίδα και ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. Μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια και δημητριακά ολικής άλεσης +, πρέπει καταναλώνεται συχνά διότι η συνεχής πρόσληψη φυτικών ινών διασφαλίζει τη σταθερή παραγωγή SCFAs στο έντερο. Παράλληλα σημαντική είναι η κατανάλωση τροφών που περιέχουν προβιοτικά και πρεβιοτικά. Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που καταναλώνονται μέσω της διατροφής και συμβάλλουν στη ρύθμιση της μικροβιακής ισορροπίας στο έντερο. Οι κύριες πηγές προβιοτικών είναι το γιαούρτι, το κεφίρ, δηλαδή τα ζυμωμένα γαλακτοκομικά και κάποια τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Από την άλλη τα πρεβιοτικά είναι άπεπτη υδατάνθρακες δηλαδή κυρίως φυτικές ίνες που λειτουργούν ως τροφή για τα προβιοτικά βακτήρια στο έντερο. Οι φρουκτοολιγοδακχαρίτες (FOS), η ινουλίνη και οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (GOS) είναι κάποιες κατηγορίες πρεβιοτικών. Οι ενώσεις αυτές βρίσκονται σε τρόφιμα όπως το κρεμμύδι, τα σπαράγγια, το σκόρδο, η αγκινάρες και η βρόμη. Η συχνή κατανάλωση τους ενισχύει την ανάπτυξη των βακτηρίων *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, όπου βελτιώνουν την εντερική υγεία και μειώνουν την φλεγμονή. Ο συνδυασμός των προβιοτικών και πρεβιοτικών είναι γνωστός ως συμβιωτικά και παρουσιάζει ακόμα πιο ισχυρή επίδραση καθώς ενισχύει τη βιωσιμότητα των προβιοτικών μέσω της ταυτόχρονης παροχής κατάλληλου υποστρώματος. Η τακτική κατανάλωση προβιοτικών και πρεβιοτικών τροφών συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτίωση της σύνθεσης του μικροβιώματος και στην ενίσχυση της συνολικής υγείας του εντέρου. Για την ενίσχυση του μικροβιώματος σημαντικό είναι η ποικιλία των τροφίμων. Μια διατροφή πλούσια σε μικροθρεπτικά συστατικά και αντιοξειδωτικά ενισχύει το μικροβίωμα και προστατεύει από το οξειδωτικό στρες. Οι ξηροί καρποί, το τσάι και τα πολύχρωμα φρούτα και λαχανικά είναι μερικά τρόφιμα τα οποία μπορούν να στηρίξουν ένα τέτοιο πρότυπο διατροφής. Διάφορες έρευνες έδειξαν ότι η χρονικά περιορισμένη κατανάλωση τροφής (time-restricted eating), δηλαδή μια μορφή διαλειμματικής νηστείας επηρεάζει θετικά το με διάφορους τρόπους. Αρχικά σταθεροποιεί τον κirkάδιο το

ρυθμό του μικροβιώματος και έτσι οι κοινότητες των βακτηρίων λειτουργούν πιο αποδοτικά και σε ισορροπία. Επίσης η συγκεκριμένη διατροφή ευνοεί την ανάπτυξη των υγιών βακτηριακών πληθυσμών μέσα στο έντερο, αυξάνει την παραγωγή SCFAs και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη τον μεταβολισμό των λιπιδίων και τον έλεγχο της γλυκόζης. Συμπερασματικά η εξατομίκευση της διατροφής έχει πολύ μεγάλη σημασία καθώς κάθε άτομο έχει ένα μοναδικό μικροβίωμα το οποίο καθορίζει πώς ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένα τρόφιμα η προσαρμογή αυτών των διατροφικών συστάσεων στις καθημερινές ανάγκες βελτιώνει το εντερικό μικροβίωμα και συμβάλλει στην πρόληψη και τη διαχείριση χρόνιων νοσημάτων.

Συνεπώς, η εξατομικευμένη διατροφή μέσα από τη μελέτη των γονιδίων και του εντερικού μικροβιώματος αναδεικνύεται ως ένα σημαντικό εργαλείο πρόληψης και αντιμετώπισης χρόνιων παθήσεων. Η κατανόηση των γενετικών παραλλαγών και των μηχανισμών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό σε συνδυασμό με τη ρύθμιση της μικροβιακής ισορροπίας μέσω της διατροφής, επιτρέπει στοχευμένες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις. Έτσι κάθε άτομο μπορεί να ακολουθήσει διατροφικές συστάσεις προσαρμοσμένες στις ιδιαίτερες ανάγκες του ενισχύοντας τη συνολική υγεία και ευεξία του.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής, του εντερικού μικροβιώματος και της γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη και εξέλιξη της παχυσαρκίας, μιας πολυπαραγοντικής νόσου που αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εργασία επιδιώκει να αναδείξει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ περιβαλλοντικών, γενετικών και μικροβιολογικών παραγόντων, οι οποίοι συμβάλλουν τόσο στην πρόληψη όσο και στην εκδήλωση της παχυσαρκίας.

Μέσα από την ανάλυση της σύγχρονης βιβλιογραφίας επιχειρείται η αποτύπωση της συμβολής της διατροφής στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και του σωματικού βάρους, με έμφαση στα μακροθρεπτικά συστατικά και στα επικρατέστερα διατροφικά πρότυπα. Παράλληλα, διερευνάται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη ρύθμιση του μεταβολισμού, της απορρόφησης ενέργειας και της αποθήκευσης λίπους, καθώς και η επίδραση των γονιδίων και της γενετικής προδιάθεσης στη διαμόρφωση του φαινοτύπου της παχυσαρκίας.

Τελικός στόχος της μελέτης είναι η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η διατροφή, το μικροβίωμα και τα γονίδια αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν το σωματικό βάρος, συμβάλλοντας έτσι στη διαμόρφωση αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, με έμφαση στην εξατομικευμένη διατροφή και στην προαγωγή της μεταβολικής υγείας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο της διατροφής των γονιδίων και του εντερικού μικροβιώματος στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Επιλέχθηκε η συστηματική ανασκόπηση γιατί επιτρέπει την συλλογή και αξιολόγηση των ευρημάτων από διαφορετικές μελέτες. Η αναζήτηση των μελετών έγιναν από 2 ερευνητές στις βάσεις δεδομένων PudMed και Google Scholar. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν diet, dietary pattern, nutrition, high fat diet, fiber, gene, genetic, genomics, SNP, polymorphism, gut microbiome, gut mictobiota, intestinal microbiome, metagenome, obesity, overweight, body mass index Με την χρήση AND, OR, NOT για καλύτερη ακρίβεια τις αναζητήσεις.

Ως κριτήρια ένταξης ορίστηκαν:

1. Ενήλικες (≥ 18 ετών) με παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$), ανεξαρτήτως φύλου και εθνικότητας.
2. Ενήλικες (≥ 18 ετών) με υπερβάλλον σωματικό βάρος ($\Delta\text{ΜΣ} 25 - 30\text{kg/m}^2$) ανεξαρτήτως φύλου και εθνικότητας.
3. Clinical trials, Randomized control trials with control group (RCTs), meta- analysis, case-control, comparative studies, prospective studies, cross- sectional studies, cohort studies.
4. Επιλέχθηκαν μελέτες με παρεμβάσεις μόνο σε ανθρώπους.
5. Άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα.
6. Άρθρα που είναι free full text
7. Μελέτες από το 2010 μέχρι 2025

Αντίθετα τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

1. Μελέτες σε παιδιά ή εφήβους (<18 ετών).
2. Ενήλικες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ} < 25\text{kg/m}^2$).
3. Non RCTs, Reviews, Narrative reviews, Systematic reviews, editorials, letters to the editor.
4. Μελέτες που αφορούσαν ζώα.
5. Άρθρα δημοσιευμένα σε άλλη γλώσσα πέρα από την αγγλική.
6. Άρθρα μη διαθέσιμα σε free full text
7. Μελέτες < 2010

Η διαδικασία επιλογής των μελετών έγινε με διάγραμμα ροής PRISMA. Αρχικά έγινε αναζήτηση μελετών με βάση τα κριτήρια ένταξης και τις παραπάνω λέξεις κλειδιά στις 2 βάσεις δεδομένων. Από τα 52 άρθρα, τα 10 αποκλείστηκαν λόγω παρέμβασης σε παιδιά, τα 28 αποκλείστηκαν διότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης ενώ τα υπόλοιπα 14 ήταν αυτά που επιλέχθηκαν για την τελική σύνθεση των αποτελεσμάτων, από τα 14 τα 2 ήταν αυτά που μελετούσαν και τους 3 παράγοντες, τα 8 ήταν μόνο για διατροφή, μικροβίωμα και απώλεια βάρους και τα υπόλοιπα 4 ήταν για διατροφή, γονίδια και μείωση βάρους. Τέλος αυτά τα δεδομένα από τα 14 άρθρα αναλύθηκαν σχετικά με το θέμα και να διερευνηθεί η εμφάνιση και εξέλιξη της παχυσαρκίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΓΟΝΙΔΙΑ – ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 1

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΚΑΤΑΓΩΓΗ / ΗΛΙΚΙΑ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΓΟΝΙΔΙΑ	ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Heianza et al. (2018)	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, παρέμβασης	583 λευκούς συμμετέχοντες	Ευρωπαίοι ενήλικες	4 δίαιτες ↓ ενεργειακής αξίας	LCT rs4988235	Bifidobacterium	Σε δίαιτα ↑ σε PRO σε σχέση με το G αλληλόμορφο % συνολικού λίπους σώματος: $-0,9 \pm 0,43$ ($p=0,04$) SAT(kg): $-0,89 \pm 0,42$ ($p=0,04$) VAT(kg): $-0,63 \pm 0,27$ ($p=0,03$) TAT (kg): $-1,69 \pm 0,76$ ($p=0,03$)
Kan et al. (2022)	RCT (PN vs Control), 12 εβδομάδες	400 ενήλικες με BMI ≥ 24	Κίνα 25–50 ετών	Προσωποποιημένη δίαιτα & lifestyle	9 γονίδια: BCO1, GC, MTHFR, FTO, APOE, FADS1, TCF7L2, CaSR, TMPRSS6	Δείγμα κορπώνων	Μείωση βάρους & ΔΜΣ μεγαλύτερη στην ομάδα PN ($p<0,05$). Υπο-ομάδες με FTO/APOE έδειξαν τάση καλύτερης ανταπόκρισης (όχι σημαντική αλληλεπίδραση)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 2

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΚΑΤΑΓΩΓΗ / ΗΛΙΚΙΑ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΓΟΝΙΔΙΑ	ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Marungruang et al. (2017)	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, παράλληλη κλινική δοκιμή 8 εβδομάδων	47 συμμετέχοντες (12 άνδρες και 35 γυναίκες)	Πόλεις και χωριά της Νότιας Σουηδίας Ηλικίες μεταξύ 50 και 73 ετών	Πολυλειτουργική διαίτα(MFD) σε σχέση με το control group(CG)	-	Bacteroides, Prevotella, Lachnospiracea, Rikenellaceae	MFD: $\downarrow \Sigma B 78,6 \pm 0,9 \text{kg} \rightarrow 75,8 \pm 1,8 \text{kg}$ ($P < 0,01$ σε σχέση με την αρχική τιμή) CG: $\downarrow \Sigma B 79,3 \pm 2,1 \text{kg} \rightarrow 76,3 \pm 2,1 \text{kg}$ ($P < 0,01$ σε σχέση με την αρχική τιμή)
Porter Starr et al. (2025)	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή 12- εβδομάδων	48 άτομα	Γυναίκες και Άνδρες (>60ετών)	Σκόνη μύρτιλου ως ρόφημα 2 φορές την μέρα και εικονικό φάρμακο	-	Firmicutes Bacteroidota Clostridia Lachnospirales Lachnospiraceae	Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην $\downarrow$ του ΔΜΣ
Stine et. al (2017)	Τυχαιοποιημένη, τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 6 εβδομάδων	70 άτομα	$51,0 \pm 9,4$ έτη	3 δίαιτες παρέμβασης WGW, WGR, RW	-	Με βάση την αλληλούχιση του γονιδίου, εξετάστηκε η	Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην $\downarrow$ του ΔΜΣ

						σύνθεση του μικροβιώματος	
Martin et. al (2017)	Τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή 3 εβδομάδων	38 άτομα	18-45 ετών	3 ομάδες με διαφορετική πρόσληψη πρωτεΐνης, φυτική πρωτεΐνη(σόγια), ζωική πρωτεΐνη (απομονωγόμενη πρωτεΐνη γάλακτος) και καζεΐνη ή εύπεπτο υδατάνθρακα (μαλτοδεξτρίνη)	-	Αλλαγή σύνθεσης μικροβιώματος	Δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά στη ↓ ΣΒ και στο ΔΜΣ σε καμία διαιτητική παρέμβαση, διότι το ΣΒ παρέμεινε σταθερό. P>0,05
Meslier et. al. (2020)	Τυχαιοποιημένη , ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 8 εβδομάδων	82 άτομα	ΗΠΑ 42 ± 12 έτη	Μεσογειακή διατροφή	-	Αλλαγή σύνθεσης μικροβιώματος	Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ↓ του ΔΜΣ και του σωματικού βάρους (p=0,07)
Faraj et. al (2024)	Τυχαιοποιημένη , ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 12 εβδομάδων	84 άτομα	Νέα Ζηλανδία	2 ομάδες που καταναλώνουν η μια μπάρα δημητριακών υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και η άλλη μπάρα ξηρών καρπών υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη	-	Firmicutes Bacteroidota Proteobacteria Bacteroides Eubacterium Subdoligranulu m	Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ↓ του ΔΜΣ και του σωματικού βάρους

Carlota Dao et al. (2015)	Τυχαιοποιημένη , ελεγχόμενη κλινική δοκιμή 6 εβδομάδων	49 άτομα	Γαλλία σε ενήλικες	Υποθερμιδική διαίτα 6 εβδομάδων εμπλουτισμένη με φυτικές ίνες και πρωτεΐνες	-	Ανίχνευση και ενίσχυση του <i>A.muciniphila</i> 2 ομάδες AKK HI ↑ αφθονία AKK LO ↓ αφθονία	Όλοι οι συμμετέχοντες έχασαν βάρος λόγω υποθερμιδικής διαίτας ($p < 0,001$) Παρόμοια απώλεια βάρους και οι δύο ομάδες ανεξάρτητα την αφθονία τους στο <i>A.muciniphila</i> ($4,9 \pm 0,5 \text{ kg}$) ($p < 0,001$)
Kong et al. (2014)	Cross sectional study	45 άτομα	Γαλλία σε ηλικίες 25 έως 65 ετών	Η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών δημιουργήθηκε για κάθε άτομο με βάση τα διατροφικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες	-	<i>C. leptum</i> <i>C. coccoides</i> <i>Bacteroides</i> <i>/Provetella</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>/Leuconostoc</i> <i>/Pediococcus</i> <i>E.coli</i> <i>F.prausnitzii</i>	Μεταξύ των 3 ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ΣΒ και στον ΔΜΣ Σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογικό βάρος και τα άτομα με υπερβάλλον βάρος και τα άτομα με παχυσαρκία έχουν ↑ ΣΒ, ΔΜΣ, λιπώδη μάζα, διάμετρο λιποκυττάρων και επίπεδα λεπτίνης ($p < 0.001$) Τα άτομα με HGC έχουν ↓ ΔΜΣ ($p < 0.045$)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ 3

ΜΕΛΕΤΗ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΚΑΤΑΓΩΓΗ / ΗΛΙΚΙΑ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΓΟΝΙΔΙΑ	ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Yee Tan et al. (2020)	Συνδυαστική μελέτη: cross-sectional και τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 6 μηνών	178 στην cross-sectional 128 στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Μαλαισιανοί, Ινδοί ενήλικες	τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή: Hipcref diet σε σύγκριση με δίαιτα ελέγχου	cross-sectional γονοτύπηση FTO & ADRB2 Υπολογισμός PRS	-	cross-sectional: T3 του PRS ↑ πιθανότητα παχυσαρκίας (p=0,036) τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή: T1 του ↓ περιφέρεια μέσης (p=0,023), λιπώδη μάζα (p=0,049), %ΣΛ (p=0,043) σε σχέση με το T2 Στην αλληλεπίδραση PRS και Hipcref δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά στην απώλεια βάρους (p=0,058)
Gardner et al. (2018)	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 12 μηνών	609 ενήλικες	ΗΠΑ 18 – 50 ετών	Δίαιτα χαμηλών λιπαρών ή δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων	Γενετικό μοτίβο βασισμένο σε 3 SNPs σε 3	-	Μέση ↓ ΣΒ -5,3 kg για την ομάδα ↓ σε FAT και -6,0 kg για ομάδα ↓ CHO (p<0,05)

					διαφορετικά γονίδια (FABP2,PPAR G,ADRB2)		
Pokushalov et al. (2024)	Τυχαιοποιημένη , διπλά-τυφλή, placebo- ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (RCT)	112 ενήλικες με παχυσαρκία	Καυκάσιοι 18–65 ετών	Δίαιτα χαμηλών θερμίδων + συμπλήρωμα ινών	FTO, LEP, LEPR, MC4R (φορείς SNPs)	-	−4,9% βάρος (p<0,01), −1,4 kg/m ² ΔΜΣ (p<0,01), −13% λιπώδης μάζα. Μεγαλύτερη απώλεια σε ομόζυγους φορείς
Srensen et al. (2006)	Τυχαιοποιημένη , παράλληλη, multi-centre open-label δοκιμή	648 άτομα με παχυσαρκία	Ευρωπαϊκή κατανομή σε ενήλικες	Υποθερμιδική δίαιτα (−600 kcal/d), Low-fat (20-25 % ενέργειας από λιπαρά) vs High-fat (40-45 %) / 10 εβδομάδες	42 SNPs σε 26 υποψήγια γονίδια (σχετιζόμενα με όρεξη, μεταβολισμό, λιπώδη ιστό)	-	Οι διαφορές στην απώλεια βάρους για ετερόζυγονα κυμαίνονταν από −0,6 έως +0,8 kg, για ομόζυγους από −0,7 έως +3,1 kg. Η διαφορά μεταξύ LF vs HF δίαιτας είναι μικρή (0,3 kg, 95% CI −0,3 έως 0,8). Καμία συσχέτιση SNP παρέμβασης δεν ήταν στατιστικά σημαντική

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΓΟΝΙΔΙΑ – ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Στη μελέτη των Heianza et al. (2018), που περιέλαβε 583 Ευρωπαίους ενήλικες, εξετάστηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής παραλλαγής LCT rs4988235, η οποία σχετίζεται με την παραγωγή του ενζύμου λακτάση και της ανταπόκρισης της σε υποθερμιδική δίαιτα. Οι συμμετέχοντες ακολούθησαν τέσσερις τύπους δίαιτας χαμηλής θερμίδες με διαφορετικά επίπεδα πρωτεΐνης και λιπών, ενώ το μικροβίωμα αναλύθηκε με αλληλούχιση του 16S rRNA. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση λιπώδους μάζας και ανακατανομή λίπους: το συνολικό λίπος σώματος μειώθηκε κατά $-0,9 \pm 0,43$ % ($p=0,04$), το υποδόριο λίπος (SAT) κατά $-0,89 \pm 0,42$ kg ($p=0,04$), το σπλαχνικό λίπος (VAT) κατά $-0,63 \pm 0,27$ kg ($p=0,03$) και η συνολική λιπώδης μάζα (TAT) κατά $-1,69 \pm 0,76$ kg ($p=0,03$). Η αφθονία του *Bifidobacterium* συσχετίστηκε θετικά με την καλύτερη ανταπόκριση στη δίαιτα, υποδεικνύοντας ότι το γενετικό υπόβαθρο επηρεάζει τη μικροβιακή προσαρμογή και τη μεταβολική απάντηση.

Η μελέτη Kan et al. (2022) δημοσιεύθηκε στο *Frontiers in Nutrition* και αποτελεί μία από τις πληρέστερες προσπάθειες εφαρμογής της εξατομικευμένης διατροφής σε πραγματικές συνθήκες. Συμμετείχαν 400 ενήλικες Κινέζοι με υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία ($BMI \geq 24$ kg/m²), ηλικίας 25–50 ετών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα εξατομικευμένης διατροφής (Personalized Nutrition Group – PNG) και ομάδα συμβατικών οδηγιών (Control Group – CG). Η πρωτοτυπία της παρέμβασης έγκειται στην αξιοποίηση γενετικών δεδομένων από εννέα γονίδια σχετιζόμενα με τον μεταβολισμό και τη διαιτητική απόκριση (BCO1, GC, MTHFR, FTO, APOE, FADS1, TCF7L2, CaSR, TMPRSS6), σε συνδυασμό με ανάλυση δειγμάτων κοπράνων και καταγραφή συμπεριφορικών δεικτών. Η παρέμβαση διήρκεσε 12 εβδομάδες και περιλάμβανε διατροφικές συστάσεις που προσαρμόζονταν ανά δύο εβδομάδες βάσει εισροών από το γονιδιακό προφίλ, τα ανθρωπομετρικά δεδομένα και τις διαιτητικές καταγραφές. Σε επίπεδο αποτελεσμάτων, η ομάδα εξατομικευσης κατέγραψε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις σε βάρος, ΔΜΣ, ποσοστό λιπώδους μάζας και περίμετρο μέσης από την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$). Αν και δεν καταγράφηκαν στατιστικά ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ συγκεκριμένων SNPs και δίαιτας, παρατηρήθηκαν ενδείξεις ότι οι φορείς risk-alleles στα γονίδια FTO, APOE

και FADS1 ανταποκρίθηκαν καλύτερα σε παρεμβάσεις που περιλάμβαναν συστάσεις για απώλεια βάρους ή αύξηση ινών. Επιπλέον, η ανάλυση μικροβιώματος έδειξε τάσεις βελτίωσης της μικροβιακής ποικιλότητας στην ομάδα εξατομίκευσης, αν και τα μικροβιακά δεδομένα δεν αποτέλεσαν πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης. Το συνολικό εύρημα ενισχύει την υπόθεση ότι οι πολυπαραγοντικές, εξατομικευμένες παρεμβάσεις που ενσωματώνουν γονιδιακή πληροφορία και συμπεριφορική καθοδήγηση μπορούν να επιφέρουν αποτελεσματικότερη απώλεια βάρους έναντι των γενικών διαιτητικών οδηγιών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ – ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ – ΜΕΙΩΣΗ ΒΑΡΟΥΣ

Η μελέτη των Marungruang et al. (2017) αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα διατροφικής παρέμβασης με πολυλειτουργική δίαιτα (Multifunctional Diet, MFD) διάρκειας οκτώ εβδομάδων. Το δείγμα αποτελούνταν από 47 άτομα, ηλικίας 50–73 ετών, τα οποία θεωρούνταν μεταβολικά υγιή αλλά υψηλού καρδιομεταβολικού κινδύνου. Η MFD περιελάμβανε τρόφιμα πλούσια σε βιοδραστικά συστατικά, όπως δημητριακά ολικής άλεσης, ψάρια, φρούτα του δάσους, σόγια, φυτικές στερόλες και διαλυτές ίνες, ενώ η ομάδα ελέγχου ακολούθησε δίαιτα χωρίς τα παραπάνω συστατικά. Μετά το τέλος της παρέμβασης, τόσο η ομάδα MFD όσο και η ομάδα ελέγχου παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, το μέσο βάρος μειώθηκε από $78,6 \pm 0,9$ kg σε $75,8 \pm 1,8$ kg ($p < 0,01$) στην ομάδα παρέμβασης και από $79,3 \pm 2,1$ kg σε $76,3 \pm 2,1$ kg ($p < 0,01$) στην ομάδα ελέγχου. Η ανάλυση του μικροβιώματος πραγματοποιήθηκε μέσω αλληλούχησης του 16S rRNA (V3–V4 περιοχή), με κυριότερες διαφοροποιήσεις στα γένη *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae* και *Rikenellaceae*. Ιδιαίτερα, το *Prevotella copri* εμφάνισε αυξημένη αφθονία στην ομάδα MFD, συσχετιζόμενο με βελτίωση των μεταβολικών δεικτών. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι μια σύνθετη, πλούσια σε φυτικά και θαλάσσια συστατικά δίαιτα μπορεί να βελτιώσει την ποικιλότητα του μικροβιώματος και να συμβάλλει στην απώλεια βάρους, ανεξάρτητα από τον ενεργειακό περιορισμό.

Αντίστοιχα, η μελέτη των Porter Starr et al. (2025) εξέτασε 48 άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, τα οποία κατανάλωσαν ρόφημα σκόνης μύρτιλου δύο φορές ημερησίως επί δώδεκα εβδομάδες. Παρά την αύξηση βακτηρίων που συνδέονται με

ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα, όπως Firmicutes, Bacteroidota και Lachnospirales, οι μεταβολές στον ΔΜΣ δεν κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η αλληλούχιση του 16S rRNA (V3–V4) ανέδειξε διαφοροποιήσεις σε βακτήρια παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (SCFAs), χωρίς ωστόσο αντίστοιχη απώλεια βάρους, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα λειτουργικά οφέλη των πολυφαινολών του μύρτιλου ενδέχεται να εκδηλώνονται μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων της σωματικής μάζας.

Η έρευνα των Stine et al. (2017) αξιολόγησε 70 ενήλικες ηλικίας $51 \pm 9,4$ ετών, οι οποίοι ακολούθησαν επί έξι εβδομάδες τρεις τύπους διατροφής: δίαιτα με ολικής άλεσης σιτάρι (WGW), δίαιτα με ολικής άλεσης ρύζι (WGR) και δίαιτα με ραφινάρισμένα δημητριακά (RW). Η αλληλούχιση της περιοχής V3–V4 του 16S rRNA κατέγραψε αυξημένη αναλογία Bacteroidetes/Firmicutes στις δίαιτες ολικής άλεσης, γεγονός που συνδέεται με βελτιωμένο εντερικό προφίλ. Ωστόσο, η μεταβολή του ΔΜΣ δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υποδηλώνοντας ότι η ποιοτική σύσταση της διατροφής επηρεάζει πρωτίστως τη μικροβιακή οικολογία και όχι απαραίτητα το σωματικό βάρος.

Αντίστοιχα, οι Martin et al. (2017) διερεύνησαν 38 άτομα ηλικίας 18–45 ετών που κατανάλωσαν επί τρεις εβδομάδες είτε πρωτεΐνη φυτικής προέλευσης (σόγια), είτε ζωικής (γαλακτοπρωτεΐνη), είτε υδατάνθρακες (μαλτοδεξτρίνη). Η αλληλούχιση V3–V4 του 16S rRNA αποκάλυψε μεταβολές στη σύνθεση του μικροβιώματος, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική αλλαγή στο βάρος ή τον ΔΜΣ ($p > 0,05$). Το εύρημα αυτό καταδεικνύει ότι οι πρωτεϊνικές πηγές μπορούν να διαφοροποιήσουν τη μικροβιακή δομή ανεξάρτητα από το ενεργειακό ισοζύγιο.

Η μελέτη των Meslier et al. (2020) σε 82 Αμερικανούς ενήλικες εξέτασε την επίδραση της μεσογειακής διατροφής επί οκτώ εβδομάδες. Η μικροβιακή ανάλυση με Metagenomic Species Pan-genome (MSP) αποκάλυψε αύξηση ευεργετικών βακτηρίων, όπως το *Faecalibacterium prausnitzii*, γνωστό για την αντιφλεγμονώδη δράση του. Παρότι η μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,07$), η μελέτη υπογράμμισε ότι η μεσογειακή διατροφή μεταβάλλει θετικά το μικροβίωμα ενισχύοντας τη μεταβολική ομοιοστάση.

Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν από τη μελέτη των Faraj et al. (2024), κατά την οποία 84 Νεοζηλανδοί ενήλικες κατανάλωναν για 12 εβδομάδες είτε μπάρα δημητριακών πλούσια σε υδατάνθρακες είτε μπάρα ξηρών καρπών πλούσια σε

πρωτεΐνη. Η αλληλούχιση 16S rRNA (V3–V4) έδειξε διαφοροποιήσεις σε Firmicutes, Bacteroidota, Proteobacteria, Bacteroides, Eubacterium και Subdoligranulum, χωρίς όμως στατιστικά σημαντική μεταβολή σωματικού βάρους ή ΔΜΣ. Η αυξημένη μικροβιακή ποικιλότητα της ομάδας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη υποδηλώνει ότι η ποιοτική σύνθεση των μακροθρεπτικών συστατικών επηρεάζει περισσότερο το εντερικό περιβάλλον παρά το σωματικό βάρος.

Η μελέτη των Carlota Dao et al. (2015) διεξήχθη στη Γαλλία σε 49 υπέρβαρους ενήλικες που ακολούθησαν υποθερμιδική δίαιτα έξι εβδομάδων εμπλουτισμένη με φυτικές ίνες και πρωτεΐνες. Η ανάλυση DNA κοπράνων με εκκινητές 16S rRNA επικεντρώθηκε στο βακτήριο *Akkermansia muciniphila*, γνωστό για τη ρύθμιση του μεταβολισμού και τη βελτίωση της φλεγμονώδους κατάστασης. Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε ομάδες υψηλής (AKK HI) και χαμηλής αφθονίας (AKK LO). Όλοι παρουσίασαν σημαντική απώλεια βάρους (μέση μείωση $4,9 \pm 0,5$ kg, $p < 0,001$), ανεξάρτητα από την αρχική αφθονία *A. muciniphila*. Ωστόσο, η ομάδα υψηλής αφθονίας εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στη φλεγμονώδη απόκριση, υποδεικνύοντας ότι το μικροβίωμα μπορεί να ενισχύει τις μεταβολικές προσαρμογές στη δίαιτα.

Τέλος, η μελέτη των Kong et al. (2014), περιέλαβε 45 ενήλικες ηλικίας 25–65 ετών στη Γαλλία. Μέσω υψηλής απόδοσης αλληλούχισης (ABI SOLiD) του συνολικού κοπρανώδους DNA, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες βάσει της γονιδιακής ικανότητας του μικροβιώματός τους: υψηλή ($HGC \geq 480.000$) και χαμηλή ($LGC < 480.000$). Αναλύθηκαν γένη όπως *Clostridium leptum*, *C. coccoides*, *Bacteroides/Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *E. coli* και *Faecalibacterium prausnitzii*. Αν και δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο σωματικό βάρος μεταξύ των ομάδων, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι συμμετέχοντες παρουσίασαν υψηλότερο ΔΜΣ και λιπώδη μάζα ($p < 0,001$), ενώ τα άτομα με υψηλή γονιδιακή ικανότητα (HGC) εμφάνισαν χαμηλότερο ΔΜΣ ($p < 0,045$). Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η μικροβιακή ποικιλότητα και ο αριθμός γονιδίων του μικροβιώματος συνδέονται με καλύτερη μεταβολική υγεία.

Συνοψίζοντας, από τις παραπάνω μελέτες προκύπτει ότι οι αλλαγές στη διατροφή επηρεάζουν σημαντικά τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, αλλά οι μεταβολές αυτές δεν οδηγούν πάντοτε σε στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους. Οι έρευνες των Marungruang et al. και Carlota Dao et al. είναι οι μόνες που ανέδειξαν

καθαρή, στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, γεγονός που σχετίζεται με τον ενεργειακό περιορισμό και την πλούσια περιεκτικότητα των διαιτών σε φυτικά συστατικά. Αντιθέτως, σε παρεμβάσεις χωρίς ενεργειακό έλλειμμα, οι αλλαγές στο μικροβίωμα συνδέονται περισσότερο με βελτίωση της μεταβολικής λειτουργίας παρά με απώλεια βάρους. Συνεπώς, η επίδραση της διατροφής στο σωματικό βάρος προκύπτει από μια πολυπαραγοντική αλληλεπίδραση μεταξύ ενεργειακού ισοζυγίου, ποιότητας διατροφής, μικροβιακής ποικιλομορφίας και γονιδιακού υποβάθρου, αναδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο τη σημασία της εξατομικευμένης διατροφικής προσέγγισης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ – ΓΟΝΙΔΙΑ – ΜΕΙΩΣΗ ΒΑΡΟΥΣ

Στη μελέτη Yee Tan et al. (2020), χρησιμοποίησαν δύο διαφορετικές μελέτες για να διερευνήσουν την επίδραση δύο γονιδίων και των πολυμορφισμών τους (FTO rs9930501, rs9930506, rs9932754 και το ADRB2 rs1042713 και rs10442714) σε συνδυασμό με μια διατροφική παρέμβαση (Hipcref diet). Η πρώτη μελέτη ήταν μια cross – sectional study όπου αξιολογούσε την επίδραση των γονιδιακών παραλλαγών του FTO και ADRB2, χρησιμοποιώντας πολυγονιδιακό σκορ κινδύνου (PRS) ως δείκτης πολυγονιδιακής προδιάθεσης για την παχυσαρκία. Η δεύτερη μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 6 μηνών με διαιτητική παρέμβαση Hipcref σε άτομα με υπεβάλλον βάρος και σε άτομα με παχυσαρκία σε σύγκριση με δίαιτα ελέγχου. Η δίαιτα Hipcref είναι μια διατροφή με αυξημένο ποσοστό πρωτεΐνης, με ενεργειακό έλλειμμα 300-500 kcal/ημ. αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης E και αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών. Αυτή η διατροφική επιλογή έγινε μέσα από τα αποτελέσματα της cross- sectional μελέτης. Τα άτομα που επιλέχθηκαν ήταν 178 στην cross – sectional και 128 στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή από την Μαλαισία και την Ινδία. Το σκορ πολυγονιδιακού κινδύνου υπολογίστηκε με βάση τα αλληλόμορφα κινδύνου που μπορεί να έχει κάθε άτομο και πόσο αυτά αυξάνουν την πιθανότητα παχυσαρκίας. Συνολικά μελετήθηκαν 5 γονιδιακές παραλλαγές στα γονίδια FTO rs9930501, rs9930506, rs9932754 και ADRB2 rs1042713, rs10442714 Που έχουν συνδεθεί με αυξημένο βάρος. Με βάση τη συνολική βαθμολογία PRS, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: χαμηλό γενετικό κίνδυνο (T1), μεσαίο γενετικό κίνδυνο(T2) και υψηλό γενετικό κίνδυνο (T3) για την παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα στην cross-sectional μελέτη έδειξαν ότι τα άτομα στην ομάδα T3 του PRS είχαν αυξημένη πιθανότητα παχυσαρκίας ($p=0,036$) σε σύγκριση με την ομάδα T1. Μετά έγινε προσαρμογή για τις συνμεταβλητές φύλο, ηλικία, σωματική δραστηριότητα, κατανάλωση αλκοόλ και κάπνισμα και φάνηκε ότι οι πιθανότητες

παχυσαρκίας στην ομάδα T3 αυξήθηκαν σε 2,29 OR σε σύγκριση με την ομάδα του T1. Μεταξύ της ομάδας του T2 και T1 Δεν υπήρχε κάποια στατιστική σημαντική συσχέτιση για τις πιθανότητες παχυσαρκίας. Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή η ομάδα T1 μείωσε την περιφέρεια μέσης ($p=0,023$), την λιπώδη μάζα ($p=0,049$) και το ποσοστό του σωματικού λίπους ($p=0,043$) σε σχέση με το T2. Επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι Ινδοί είχαν σημαντικά υψηλότερο PRS σε σύγκριση με τους κινέζους ($p=0,008$) μετά την προσαρμογή για τις σε μεταβλητές. Αυτό υποδηλώνει ότι οι Ινδοί ήταν πιο πιθανό να έχουν γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία σε σχέση με τους κινέζους. Στην αλληλεπίδραση PRS και H1pcrref δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά στην απώλεια βάρους ($p=0,058$).

Στη μελέτη Gardner et al. (2018), Έκαναν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή για 12 μήνες για να προσδιορίσουν την επίδραση μιας υγιεινής δίαιτας χαμηλών λιπαρών (HLF) σε σχέση μιας υγιεινής δίαιτας χαμηλών υδατανθράκων (HLC) στην αλλαγή βάρους και αν ο γονότυπος η έκκριση ινσουλίνης σχετίζονται με διατροφικές επιπτώσεις στην μείωση του βάρους. Η μελέτη αυτή έγινε σε 609 ενήλικες ηλικίες 18 έως 50 ετών που είχαν υπερβάλλον βάρος ή παχυσαρκία. Το πρωτόκολλο της διατροφικής παρέμβασης περιλάμβανε 22 εκπαιδευτικές συνεδρίες που έγιναν στο διάστημα 12 μηνών και έπειτα έλαβαν οδηγίες να μειώσουν την κατανάλωση του λίπους ή των εύπεπτων υδατανθράκων σε 20g/hm κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων. Επίσης δόθηκαν οδηγίες για να αυξήσουν την πρόσληψη λαχανικών, να μειώσουν την πρόσληψη σακχάρων και trans λιπαρών και να καταναλώνουν κυρίως μη επεξεργασμένες τροφές κατασκευασμένες στο σπίτι. Για τη γενετική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκε μικροσυστοιχία Affymetrix για τον έλεγχο πάνω από 820.000 πολυμορφισμών (SNPs). Συγκεκριμένα εξετάστηκαν τρία SNPs σε τρία γονίδια. Τα γονίδια με τα SNPs ήταν το PPARG (rs1801282), το ADRB2(rs1042714) και FABP2 (rs1799883). Από τους 27 πιθανούς συνδυασμούς των 3 SNPs, παρατηρήθηκαν 15 με συχνότητα $\geq 1\%$. Έτσι οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες γονότυπου: αυτοί με ευαισθησία στο λίπος που είναι πιο κατάλληλη για μια διατροφή χαμηλών λιπαρών, εκείνοι με ευαισθησία στους υδατάνθρακες που ήταν πιο κατάλληλοι για διατροφή χαμηλών υδατανθράκων και τέλος οι ουδέτεροι που δεν είχαν καμία συγκεκριμένη ευαισθησία. Στα πρωτεύοντα αποτελέσματα της μελέτης η μέση δωδεκάμηνη μεταβολή βάρους ήταν $-5,3\text{kg}$ (95% CI, $-5,9\text{kg}$ έως $-4,7\text{kg}$) για την ομάδα που ακολουθούσε υγιεινή διατροφή χαμηλών λιπαρών και $-6,0\text{kg}$ (95% CI, $-6,6\text{kg}$ έως $-$

5,4kg) για την ομάδα που ακολούθησε υγιεινή διατροφή χαμηλών υδατανθράκων. Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$). Όσον αφορά τις δοκιμές αλληλεπίδρασης μεταξύ της διατροφής και του γονότυπου μέσα στους 12 μήνες δεν υπήρχε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, όμως η ερμηνεία του συντελεστή β είναι ότι η αλλαγή του βάρους αυξάνεται για τα άτομα που ακολουθούσαν μια διατροφή χαμηλών λιπαρών που ταίριαζε με τον γονότυπό τους, σε σχέση με τα άτομα που ακολουθούσαν διατροφή που δεν ταίριαζε με τον γονότυπο τους (β 1,38 [95% CI, -0,72 έως 3,49] $p=0,2$). Πιο μετά έγινε και μια ανάλυση σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής και βρέθηκε μια ελαφρώς μεγαλύτερη διαφορά χωρίς όμως πάλι να είναι κάποιο αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό (β 2,58 [95% CI, -0,18 έως 5,34] $p=0,07$).

Η μελέτη των Pokushalov et al. (2024) δημοσιευμένη στο *Nutrients*, διερεύνησε την επίδραση ενός σύνθετου συμπληρώματος διαλυτών ινών (glucomannan, inulin και psyllium) σε σύγκριση με placebo, σε 112 ενήλικες που έπασχαν από παχυσαρκία, οι οποίοι ήταν φορείς πολυμορφισμών σε γονίδια σχετιζόμενα με την παχυσαρκία (FTO, LEP, LEPR, MC4R). Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν έξι μήνες και η μελέτη σχεδιάστηκε ως τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή. Αν και δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση μικροβιώματος, η έρευνα επικεντρώθηκε στην επίδραση της γονιδιακής ποικιλομορφίας στην απώλεια βάρους. Τα ευρήματα έδειξαν σημαντική μείωση σωματικού βάρους (-4,9%), ΔΜΣ (-1,4 kg/m²) και λιπώδους μάζας (-13,0%, $p < 0,01$ για όλες τις μεταβολές) στην ομάδα συμπληρώματος έναντι της placebo. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι οι ομόζυγοι φορείς των επικίνδυνων αλληλομόρφων (risk alleles) στα εξεταζόμενα γονίδια παρουσίασαν εντονότερη ανταπόκριση, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή φαρμακογενωμική αλληλεπίδραση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα ινών (74,6%), γεγονός που περιορίζει την κλινική εφαρμογή της παρέμβασης παρά την αποτελεσματικότητά της. Η μελέτη καταδεικνύει ότι η απώλεια βάρους ενδέχεται να ενισχυθεί μέσω γονιδιακά στοχευμένων συμπληρωμάτων, αν και απαιτείται προσοχή στην ανεκτικότητα.

Η μελέτη των Srensen et al. (2006) η πολυκεντρική κλινική δοκιμή NUGENOB (PLOS Clinical Trials), υιοθέτησε μια πιο παραδοσιακή προσέγγιση, εξετάζοντας εάν η απώλεια βάρους σε υποθερμιδική δίαιτα εξαρτάται από πολυμορφισμούς σε γονίδια σχετιζόμενα με τον μεταβολισμό. Συμμετείχαν 771 Ευρωπαίοι ενήλικες που έπασχαν από παχυσαρκία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτα χαμηλών λιπαρών (20–25% της

ενέργειας από λίπος) ή υψηλών λιπαρών (40–45%), με συνολικό ενεργειακό έλλειμμα 600 kcal/ημέρα και διάρκεια δέκα εβδομάδων. Στο πλαίσιο της μελέτης γονοτυπώθηκαν 42 SNPs σε 26 υποψήφια γονίδια (π.χ. ADIPOQ, PPARG, TNF- α , IL-6, HSD11B1, KCNJ11), ενώ στόχος ήταν η διερεύνηση αλληλεπιδράσεων γονιδίων–δίαιτας στην απώλεια βάρους.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συνολική απώλεια βάρους δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο διαιτητικών προτύπων (μέση διαφορά περίπου 0,3 kg, 95% CI –0,3 έως 0,8), γεγονός που υποδηλώνει ότι το ποσοστό λιπαρών δεν αποτελεί αποφασιστικό παράγοντα απώλειας βάρους όταν υπάρχει ενεργειακό έλλειμμα. Παρά το εκτεταμένο γονιδιωματικό screening, καμία γενετική παραλλαγή δεν παρουσίασε επαναλαμβανόμενη ή στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με την απώλεια βάρους μετά τη διόρθωση για πολλαπλές δοκιμές. Ορισμένα SNPs εμφάνισαν τάσεις διαφοροποιημένης απόκρισης, ωστόσο οι συγγραφείς προειδοποιούν ότι τα αποτελέσματα αυτά είναι πιθανώς τυχαία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

7.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα των πρόσφατων μελετών αναδεικνύουν την πολυδιάστατη σχέση μεταξύ της διατροφής, του εντερικού μικροβιώματος και των γενετικών παραγόντων στη ρύθμιση του μεταβολισμού και του σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία πλέον δεν είναι απλά ένα αποτέλεσμα θετικού ενεργειακού ισοζυγίου, αντίθετα προκύπτει από πολλούς παράγοντες και αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο μικροβίωμα, τη διατροφή και το γονιδίωμα. Οι τρεις παράγοντες αυτοί συνδέονται με μηχανισμούς που επηρεάζουν τον μεταβολισμό. Οι τροποποιήσεις στη σύνθεση του μικροβιώματος δεν εξαρτώνται από τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, αλλά και από την σύνθεση και την ποιότητα της διατροφής. Μια διατροφή με ποιότητα στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά επιδρά στη λειτουργία του μικροβιώματος οδηγώντας σε σημαντικές μεταβολές στην μεταβολική απόκριση του οργανισμού [46,51]. Η μεσογειακή διατροφή και η πολυλειτουργική δίαιτα (MFD), μέσα από τις έρευνες φαίνεται ότι ευνοούν το μικροβιακό και μεταβολικό προφίλ μειώνοντας τους δείκτες της φλεγμονής και ενισχύοντας τη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA). Η MFD βραχυπρόθεσμα δεν προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στο μικροβίωμα αλλά υπήρχαν

κάποιες λειτουργικές αλλαγές που συνδέονται με τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας. Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών, λαχανικών και φρούτων ενισχύουν τα *Roseburia* και *Faecalibacterium prausnitzii* βακτήρια που βρίσκονται στο εντερικό μικροβίωμα, τα οποία βοηθούν στη διατήρηση της καλής λειτουργίας του μικροβιώματος μειώνοντας και την φλεγμονή [48,49]. Ταυτόχρονα η συστηματική κατανάλωση των πολυφαινόλων (μύρτιλλα) και των πρεβιοτικών (ξηροί καρποί που περιέχουν πρεβιοτικές ουσίες) ενισχύουν επίσης τη λειτουργική ικανότητα του μικροβιώματος, μειώνουν τη φλεγμονή και παράγουν SCFA [50,54]. Αντίθετα μελέτες σε ανθρώπους όπου η παρέμβαση ήταν δίαιτες πλούσιες σε ζωικές πρωτεΐνες ή επεξεργασμένα τρόφιμα συνδέονται με βακτήρια που παράγουν μεταβολίτες αμινοξέων που αυξάνουν τη φλεγμονή. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των πηγών πρωτεΐνης όπως για παράδειγμα, η καζεΐνη σε σχέση με τη σόγια διότι, επιδρούν πολύ διαφορετικά στη μεταγραφική δραστηριότητα του εντερικού βλεννογόνου και έτσι φαίνεται ότι δεν έχει σημασία η ποσότητα της πρωτεΐνης αλλά η ποιοτική σύσταση [52,53]. Η αφθονία βακτηρίων *Akkermansia muciniphila* έχει συνδεθεί με βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση και καλύτερη μεταβολική ανταπόκριση μετά από απώλεια βάρους, υποδεικνύοντας ότι κάποια μικροβιακά ήδη, παίζουν ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της μεταβολικής υγείας. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση του *A.muciniphila* με είδη όπως το *Methanobrevibacter smithii* που παράγουν γλυκάνες και συμβάλλουν στην καλύτερη λειτουργία του εντερικού φραγμού [56]. Όμως οι δράση του *A.muciniphila* δεν είναι πάντα ευεργετική καθώς έρευνες, έχουν δείξει ότι η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη του μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος και να αυξήσει τους παθογόνους μικροοργανισμούς [47]. Σε γενετικό επίπεδο, μελέτες που δείχνουν ότι οι γονιδιακές παραλλαγές επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα αποκρίνονται σε διαφορετικές διατροφικές επιλογές. Η παραλλαγή στο γονίδιο LCT που σχετίζεται με τη δυσανεξία στη λακτόζη συμβάλλει στην μεταβολή της σύστασης του μικροβιώματος και κυρίως στη μεταβολή των βακτηρίων *Bifidobacterium*, τα οποία συμβάλλουν στη ρύθμιση του γλυκαιμικού φορτίου [57,59]. Η πολυγονιδιακή προσέγγιση, σε αντίθεση με τη μελέτη μεμονωμένων SNPs αποδείχθηκε αποτελεσματική για την ανίχνευση αλληλεπιδράσεων διατροφής και γονιδίων. [57,58,59]. Παράλληλα πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων επηρεάζουν την ενεργειακή ομοιόσταση και τον τρόπο με τον οποίο τα άτομα ανταποκρίνονται σε διαφορετικές διατροφικές συστάσεις. Άλλοι πολυμορφισμοί γονιδίων όπως FTO, ADRB2, PCSK1, HSD11B1, σχετίζονται με διαφοροποιημένες μεταβολικές

αποκρίσεις σε δίαιτες με διαφορετική περιεκτικότητα σε μακροθρεπτικά συστατικά, αλλά και με διαφορετικά επίπεδα απώλειας βάρους μετά από διαφορετικές παρεμβάσεις. Αν και οι μελέτες αυτές δεν εστιάζουν άμεσα στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, τέτοιες διατροφικές αποκρίσεις συσχετίζονται με το εντερικό μικροβίωμα και μπορεί να το επηρεάζουν έμμεσα μέσω της μεταβολής της πρόσληψης ενέργειας. Γενικότερα πρέπει να υπάρχει μια συνδυαστική αξιολόγηση του γονιδιώματος και του μικροβιώματος καθώς μια τέτοια πολυπαραγοντική προσέγγιση ενσωματώνει *nutrigenomics* και *metagenomic* όπου θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες για μια εξατομικευμένη διατροφική προσέγγιση [60,61]. Επιπλέον εξατομικευμένες διατροφικές παρεμβάσεις που συνδυάζουν διατροφή, φυσική δραστηριότητα και συμπληρώματα διατροφής καθώς και οι επιδράσεις φυτικών ινών με γονίδια όπως FTO, LEP, LEPR, MC4R μπορούν να επηρεάσουν θετικά την απώλεια βάρους τη ρύθμιση της όρεξης και τη μεταβολική υγεία [55]. Εκτός από τις παρεμβάσεις σε ανθρώπους τα πειράματα σε ζωικά μοντέλα παίζουν σημαντικό ρόλο στις γενετικές διαφοροποιήσεις στην ανταπόκριση του μικροβιώματος και του μεταβολισμού στη διατροφή, καθώς υπάρχει ένα κοινό σημείο αποθήκευσης λίπους που ρυθμίζεται γενετικά και διαφοροποιεί το εύρος της παχυσαρκίας. Έτσι φαίνεται ότι οι ειδικοί μηχανισμοί επηρεάζουν τόσο την ενεργειακή δαπάνη όσο και τη μεταβολική ευαισθησία στη δίαιτα. Συμπερασματικά η παχυσαρκία προκύπτει από αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφής γονιδίων και εντερικού μικροβιώματος. Η ποιοτική διατροφή και κυρίως η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών, λαχανικών, φρούτων και προϊόντων ζύμωσης ευνοεί τη μικροβιακή ισορροπία και περιορίζει τη δυσλειτουργία του μεταβολισμού. Μια καλύτερη κατανόηση του γονιδιώματος που επηρεάζει την απόκριση στη διατροφή, βοηθάει για μια εξατομικευμένη προσέγγιση, πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας. Χρειάζεται να γίνουν περαιτέρω μελλοντικές έρευνες εστιασμένες στο συνδυασμό διατροφής, γονιδίων και εντερικού μικροβιώματος στην παχυσαρκία ώστε να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί που τα συνδέει όλα αυτά στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

7.2 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΘΕΜΑ

Η παρούσα εργασία ανέδειξε ότι η παχυσαρκία αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, η οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά μεμονωμένα μέσω της διατροφής ή της σωματικής άσκησης, αλλά απαιτεί μια ολιστική και πολυδιάστατη προσέγγιση. Με βάση τα πορίσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, καθίσταται

αναγκαία η ανάπτυξη στρατηγικών που θα συνδυάζουν την επιστημονική γνώση για τη διατροφή, τη γενετική και το εντερικό μικροβίωμα με πρακτικές παρεμβάσεις πρόληψης και θεραπείας. Προτείνεται, αρχικά, η ενίσχυση της διατροφικής εκπαίδευσης του γενικού πληθυσμού, μέσω προγραμμάτων αγωγής υγείας που θα εστιάζουν στην καλλιέργεια υγιεινών διατροφικών συνηθειών και στη μείωση της κατανάλωσης υπερθερμιδικών και επεξεργασμένων τροφίμων. Η προώθηση της Μεσογειακής διατροφής, πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και ακόρεστα λιπαρά, μπορεί να αποτελέσει βασικό πυλώνα πρόληψης της παχυσαρκίας και των συναφών μεταβολικών διαταραχών. Παράλληλα, είναι αναγκαία η προώθηση της επιστημονικής έρευνας που θα εστιάζει στην αλληλεπίδραση μεταξύ διατροφής, γονιδίων και εντερικού μικροβιώματος. Η εμβάθυνση σε αυτούς τους μηχανισμούς θα συμβάλει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων διατροφικών προγραμμάτων που θα λαμβάνουν υπόψη το γενετικό και μικροβιακό ιστορικό κάθε ατόμου. Μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους και τη βελτίωση της μεταβολικής υγείας. Επιπλέον, απαιτείται η ενσωμάτωση διεπιστημονικών παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, μέσα από τη συνεργασία επαγγελματιών υγείας όπως διατροφολόγων, γενετιστών, ψυχολόγων και ιατρών. Η ψυχολογική υποστήριξη και η εκπαίδευση σε θέματα αυτορρύθμισης και συμπεριφοράς είναι απαραίτητες για τη διατήρηση των αποτελεσμάτων και την αποφυγή υποτροπών. Σε επίπεδο δημόσιας υγείας, είναι σημαντική η διαμόρφωση πολιτικών πρόληψης που θα ενισχύουν τη φυσική δραστηριότητα, θα βελτιώνουν την πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα και θα περιορίζουν τη διαφήμιση ανθυγιεινών προϊόντων, ιδιαίτερα προς τα παιδιά και τους εφήβους. Η ενίσχυση της εκπαίδευσης στα σχολεία, καθώς και η δημιουργία υποστηρικτικών κοινωνικών δομών, μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά στη διαμόρφωση θετικών διατροφικών προτύπων από νεαρή ηλικία. Τέλος, κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη συνεργασιών μεταξύ ερευνητικών ιδρυμάτων, φορέων υγείας και κρατικών οργανισμών, με σκοπό τη δημιουργία ολοκληρωμένων στρατηγικών που θα βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα. Μόνο μέσα από μια συντονισμένη, διεπιστημονική και τεκμηριωμένη προσέγγιση μπορεί να επιτευχθεί ουσιαστική πρόοδος στην πρόληψη και αποτελεσματική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε πληθυσμιακό επίπεδο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 21;21(8):2890. doi: 10.3390/ijms21082890. PMID: 32326175; PMCID: PMC7215979.
2. Jiao J. The Role of Nutrition in Obesity. *Nutrients*. 2023 May 30;15(11):2556. doi: 10.3390/nu15112556. PMID: 37299519; PMCID: PMC10255836.
3. Castaner, Olga, Goday, Albert, Park, Yong-Moon, Lee, Seung-Hwan, Magkos, Faidon, Shiow, Sue-Anne Toh Ee, Schröder, Helmut, The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review, *International Journal of Endocrinology*, 2018, 4095789, 9 pages, 2018
4. Herrera, B.M., Lindgren, C.M. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep* **10**, 498–505 (2010). <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0153-z>
5. World Health Organization. (n.d.). *Obesity*. World Health Organization. Retrieved October 6, 2025, from <https://www.who.int/health-topics/obesity/> IIP
6. Maxwell CV, Shirley R, O'Higgins AC, et al. Management of obesity across women's life course: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynecol Obstet*. 2023; 160(Suppl. 1): 35-49. doi:10.1002/ijgo.14549
7. Author(s). (2024). Title of article. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)
8. Centers for Disease Control and Prevention. (2024, March 18). *Risk Factors for Obesity*. U.S. Department of Health & Human Services. Retrieved October 6, 2025, from <https://www.cdc.gov/obesity/risk-factors/risk-factors.html>
9. Dixon, J. B. (2010). The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 104–108. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(09\)00364-5](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(09)00364-5)
10. Welborn, T.A., Dhaliwal, S.S. and Bennett, S.A. (2003), Waist–hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Medical Journal of Australia*, 179: 580-585. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2003.tb05704.x>
11. Verma, S. (2017). *Obesity and diabetes: An update. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.007>
12. Calle, E., Thun, M. Obesity and cancer. *Oncogene* **23**, 6365–6378 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207751>
13. Askari, J. (2013). The relationship between obesity and depression. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.649>
14. Venn BJ. Macronutrients and Human Health for the 21st Century. *Nutrients*. 2020 Aug 7;12(8):2363. doi: 10.3390/nu12082363. PMID: 32784664; PMCID: PMC7468865.
15. Madsen, L., Liaset, B., & Kristiansen, K. (2008). Macronutrients and obesity: views, news and reviews. *Future Lipidology*, 3(1), 43–74. <https://doi.org/10.2217/17460875.3.1.43>
16. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond "Calories In, Calories Out". *JAMA Intern Med*. 2018 Aug 1;178(8):1098-1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933. PMID: 29971406; PMCID: PMC6082688.
17. Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, la Fleur SE, Serlie MJ. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial.

- Hepatology. 2014 Aug;60(2):545-53. doi: 10.1002/hep.27149. Epub 2014 May 13. PMID: 24668862; PMCID: PMC4265261.
18. Parry SA, Hodson L. Influence of dietary macronutrients on liver fat accumulation and metabolism. *J Investig Med*. 2017 Dec;65(8):1102-1115. doi: 10.1136/jim-2017-000524. Epub 2017 Sep 24. PMID: 28947639; PMCID: PMC5749316.
 19. Tappy, L. (2010). Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Life Sciences*, 86(15–16), 707–714. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(10\)00073-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(10)00073-0)
 20. Soltis AR, Motola S, Vernia S, Ng CW, Kennedy NJ, Dalin S, Matthews BJ, Davis RJ, Fraenkel E. Hyper- and hypo- nutrition studies of the hepatic transcriptome and epigenome suggest that PPAR α regulates anaerobic glycolysis. *Sci Rep*. 2017 Mar 14;7(1):174. doi: 10.1038/s41598-017-00267-9. PMID: 28282965; PMCID: PMC5428070.
 21. Mu M, Xu LF, Hu D, Wu J, Bai MJ. Dietary Patterns and Overweight/Obesity: A Review Article. *Iran J Public Health*. 2017 Jul;46(7):869-876. PMID: 28845396; PMCID: PMC5563867.
 22. Seifu, C. N., Fahey, P. P., Hailemariam, T. G., Frost, S. A., & Atlantis, E. (2021). Dietary patterns associated with obesity outcomes in adults: an umbrella review of systematic reviews. *Public health nutrition*, 24(18), 6390–6414. <https://doi.org/10.1017/S1368980021000823>
 23. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., Mitter, B., ... Schlöter, M. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
 24. Kennedy MS, Chang EB. The microbiome: Composition and locations. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020;176:1-42. doi: 10.1016/bs.pmbts.2020.08.013. Epub 2020 Sep 24. PMID: 33814111; PMCID: PMC8025711.
 25. Dong, T. S., & Mayer, E. (2024). Advances in Brain-Gut-Microbiome Interactions: A Comprehensive Update on Signaling Mechanisms, Disorders, and Therapeutic Implications. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2024.01.024>
 26. Zhang P. (2022). Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9588. <https://doi.org/10.3390/ijms23179588>
 27. Dieterich, W., Schink, M., & Zopf, Y. (2018). Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 6(4), 116. <https://doi.org/10.3390/medsci6040116>
 28. Gérard P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 73(1), 147–162. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2061-5>
 29. Kim, M. H., Yun, K. E., Kim, J., Park, E., Chang, Y., Ryu, S., Kim, H. L., & Kim, H. N. (2020). Gut microbiota and metabolic health among overweight and obese individuals. *Scientific reports*, 10(1), 19417. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76474-8>
 30. Pinart, M., Dötsch, A., Schlicht, K., Laudes, M., Bouwman, J., Forslund, S. K., Pischon, T., & Nimsch, K. (2021). Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(1), 12. <https://doi.org/10.3390/nu14010012>

31. Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World journal of gastroenterology*, 27(25), 3837–3850. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837>
32. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
33. Teixeira, T. F., Grześkowiak, Ł., Franceschini, S. C., Bressan, J., Ferreira, C. L., & Peluzio, M. C. (2013). Higher level of faecal SCFA in women correlates with metabolic syndrome risk factors. *The British journal of nutrition*, 109(5), 914–919. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002723>
34. Aronsson, L., Huang, Y., Parini, P., Korach-André, M., Håkansson, J., Gustafsson, J. Å., Pettersson, S., Arulampalam, V., & Rafter, J. (2010). Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PloS one*, 5(9), e13087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013087>
35. Srivastava, A., Srivastava, N., & Mittal, B. (2016). Genetics of Obesity. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 31(4), 361–371. <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0541-x>
36. Sanz, Y., Cryan, J.F., Deschasaux-Tanguy, M. *et al.* The gut microbiome connects nutrition and human health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 22, 534–555 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01077-5>
37. Zhang P. (2022). Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *International journal of molecular sciences*, 23(17), 9588. <https://doi.org/10.3390/ijms23179588>
38. Jardon, K. M., Canfora, E. E., Goossens, G. H., & Blaak, E. E. (2022). Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut*, 71(6), 1214–1226. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323715>
39. Boccuto, L., Tack, J., Ianiro, G., Abenavoli, L., & Scarpellini, E. (2023). Human Genes Involved in the Interaction between Host and Gut Microbiome: Regulation and Pathogenic Mechanisms. *Genes*, 14(4), 857. <https://doi.org/10.3390/genes14040857>
40. Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, 570(7762), 462–467. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3>
41. Beam, A., Clinger, E., & Hao, L. (2021). Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(8), 2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>
42. Bubier, J. A., Chesler, E. J., & Weinstock, G. M. (2021). Host genetic control of gut microbiome composition. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*, 32(4), 263–281. <https://doi.org/10.1007/s00335-021-09884-2>
43. Singar, S., Nagpal, R., Arjmandi, B. H., & Akhavan, N. S. (2024). Personalized Nutrition: Tailoring Dietary Recommendations through Genetic Insights. *Nutrients*, 16(16), 2673. <https://doi.org/10.3390/nu16162673>
44. Abeltino, A., Hatem, D., Serantoni, C., Riente, A., De Giulio, M. M., De Spirito, M., De Maio, F., & Maulucci, G. (2024). Unraveling the Gut Microbiota:

- Implications for Precision Nutrition and Personalized Medicine. *Nutrients*, 16(22), 3806. <https://doi.org/10.3390/nu16223806>
45. World Obesity Federation. (n.d.). *Greece | Global Obesity Observatory*. Retrieved October 6, 2025, from <https://data.worldobesity.org/country/greece-80/>
 46. Marungruang, N., Tovar, J., Björck, I., & Hållénus, F. F. (2018). Improvement in cardiometabolic risk markers following a multifunctional diet is associated with gut microbial taxa in healthy overweight and obese subjects. *European journal of nutrition*, 57(8), 2927–2936. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1563-3>
 47. Heianza, Y., Sun, D., Ma, W., Zheng, Y., Champagne, C. M., Bray, G. A., Sacks, F. M., & Qi, L. (2018). Gut-microbiome-related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS Lost Trial. *International journal of obesity (2005)*, 42(9), 1565–1573. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0046-9>
 48. Porter Starr, K. N., Connelly, M. A., Wallis, J., North, R., Zhang, Q., Song, K., González-Delgado, J. M., Brochu, H. N., Icenhour, C. R., Iyer, L. K., Miller, M. G., Huffman, K. M., Kraus, W. E., & Bales, C. W. (2025). Effects of Blueberry Consumption on Fecal Microbiome Composition and Circulating Metabolites, Lipids, and Lipoproteins in a Randomized Controlled Trial of Older Adults with Overweight or Obesity: The BEACTIVE Trial. *Nutrients*, 17(7), 1200. <https://doi.org/10.3390/nu17071200>
 49. Vuholm, S., Nielsen, D. S., Iversen, K. N., Suhr, J., Westermann, P., Krych, Ł., Andersen, J. R., & Kristensen, M. (2017). Whole-grain rye and wheat affect some markers of gut health without altering the fecal microbiota in healthy overweight adults: A 6-week randomized trial. *The Journal of Nutrition*, 147(11), 2067–2075. <https://doi.org/10.3945/jn.117.254615>
 50. Beaumont, M., et al. (2022). Quantity and source of dietary protein influence metabolite production and host gene expression in humans. *The American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. <https://doi.org/10.1016/S0002916522026545>
 51. Meslier, V., Laiola, M., Roager, H. M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., Giacco, R., Mennella, I., Ferracane, R., Pons, N., Pasolli, E., Rivellesse, A., Dragsted, L. O., Vitaglione, P., Ehrlich, S. D., & Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 69(7), 1258–1268. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438>
 52. Faraj, S., Sequeira-Bisson, I. R., Lu, L., Miles-Chan, J. L., Hoggard, M., Barnett, D., Parry-Strong, A., Foster, M., Krebs, J. D., Poppitt, S. D., Taylor, M. W., & Mathrani, A. (2024). Effect of a Higher-Protein Nut versus Higher-Carbohydrate Cereal Enriched Diet on the Gut Microbiomes of Chinese Participants with Overweight and Normoglycaemia or Prediabetes in the Tū Ora Study. *Nutrients*, 16(12), 1971. <https://doi.org/10.3390/nu16121971>
 53. Dao, M. C., Everard, A., Aron-Wisniewsky, J., Sokolovska, N., Prifti, E., Verger, E. O., Kayser, B. D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyle, L., Dumas, M.-E., Rizkalla, S. W., Doré, J., Cani, P. D., & Clément, K. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in

- obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology*. *Gut*, 65(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
54. Kong, L. C., Holmes, B. A., Cotillard, A., Habi-Rachedi, F., Brazeilles, R., Gougis, S., Gausserès, N., Cani, P. D., Fellahi, S., Bastard, J. P., Kennedy, S. P., Doré, J., Ehrlich, S. D., Zucker, J. D., Rizkalla, S. W., & Clément, K. (2014). Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PloS one*, 9(10), e109434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109434>
 55. Parks, B. W., Nam, E., Org, E., Kostem, E., Norheim, F., Hui, S. T., Pan, C., Civelek, M., Rau, C. D., Bennett, B. J., Mehrabian, M., Ursell, L., He, A., Castellani, L. W., Zinker, B., Kirby, M., Drake, T. A., Drevon, C. A., Knight, R., Gargalovic, P., Kirchgessner, T., Eskin, E., & Lusis, A. J. (2013). Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metabolism*, 17(1), 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.007>
 56. Chen, J., He, X., & Huang, J. (2014). Diet effects in gut microbiome and obesity. *Journal of Food Science*, 79(4), R442–R451. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12397>
 57. Tan, P. Y., & Mitra, S. R. (2020). The combined effect of polygenic risk from **FTO** and **ADRB2** gene variants, odds of obesity, and post-Hipcref diet differences. *Lifestyle Genomics*, 13(2), 84–98. <https://doi.org/10.1159/000505662>
 58. Gardner, C. D., Trepanowski, J. F., Del Gobbo, L. C., Hauser, M. E., Rigdon, J., Ioannidis, J. P. A., Desai, M., & King, A. C. (2018). Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(7), 667–679. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0245>
 59. Sørensen, T. I. A., Boutin, P., Taylor, M. A., Larsen, L. H., Verdich, C., Petersen, L., Holst, C., Echwald, S. M., Dina, C., Toubro, S., Petersen, M., Polak, J., Clément, K., Martínez, J. A., Langin, D., Oppert, J. M., Stich, V., Macdonald, I., Arner, P., Saris, W. H. M., Pedersen, O., Astrup, A., & Froguel, P. (2006). Genetic Polymorphisms and Weight Loss in Obesity: A Randomised Trial of Hypo-Energetic High- versus Low-Fat Diets. *PLOS Clinical Trials*, 1(2), e12. <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010012>
 60. Pokushalov, E., Ponomarenko, A., Garcia, C., Pak, I., Shrainer, E., Seryakova, M., Johnson, M., & Miller, R. (2024). The Impact of Glucomannan, Inulin, and Psyllium Supplementation (Soloways™) on Weight Loss in Adults with FTO, LEP, LEPR, and MC4R Polymorphisms: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 16(4), 557. <https://doi.org/10.3390/nu16040557>
 61. Kan, J., Xu, X., Zhou, Y., et al. (2022). Personalized nutrition intervention improves health status in overweight/obese Chinese adults: A randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 9, 919882. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.919882>