



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Έντερικό Μικροβίωμα και Μεταβολικό Σύνδρομο

Κούλας Σπυρίδων

Γενικός Χειρουργός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας - Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων - Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Τεπετές Κωνσταντίνος – Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 11-09-2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



GUT MICROBIOTA AND METABOLIC SYNDROME

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Πρόλογος – Ευχαριστίες – Αφιερώσεις
2. Περίληψη
3. Το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου και των θηλαστικών πειραματόζωων
4. Μικροβιακά μόρια και μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος που επηρεάζουν τον ανθρώπινο μεταβολισμό
5. Το εντερικό μικροβίωμα στην παθολόγο παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο
6. Κλασσικές Μελέτες
7. Σύγχρονα Δεδομένα
8. Το εντερικό μικροβίωμα και η Βαριατρική Χειρουργική
9. Το εντερικό μικροβίωμα κατά την Επιμήκη Γαστρεκτομή
10. Το εντερικό μικροβίωμα και η σύστασή του κατά την Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη.
11. Πιθανοί Μηχανισμοί
12. Συμπεράσματα
13. Βιβλιογραφία

Πρόλογος – Αφιερώσεις – Ευχαριστίες

Αντί προλόγου.....

Το πόνημα τούτο αφιερώνεται, με περίσσεια ευγνωμοσύνη, στον εκλιπόντα πατέρα μου....μαζί και ένα απλό <<ευχαριστώ>>, ύψιστος φόρος τιμής στον Άνδρα, τον Πατέρα, τον Άνθρωπο.

Αφιερώνεται επίσης, στην μία, την μοναδική, την Μάνα, στην μητέρα μου, που ακόμη κοπιάζει αγόγγυστα, για μένα και πάντα, όπου κι αν βρίσκομαι, ότι κι αν κάνω, θα ρωτάει γεμάτη αγωνία: <<Το παιδί, πού είναι το παιδί, είναι καλά?!>>.

Αφιερώνεται τέλος στον άρρωστο, τον πόνο και την οδύνη του οποίου προσπαθώ διαρκώς να εξαλείψω....

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω σε όλους όσοι συνέβαλαν στην συγγραφή αυτού του πονήματος....

Στον Κύριο Τεπετέ Κωνσταντίνο Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Λάρισας που μου έκανε την τιμή να με δεχθεί σε αυτό το εξαιρετικά ενδιαφέρον μεταπτυχιακό πρόγραμμα,

Στον Κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Λάρισας, Επιβλέποντα της Εργασίας καθώς και στον Κύριο Ποταμιάνο Σπυρίδωνα, Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Λάρισας, Μέλος της Τριμελούς Επιτροπής,

Στον Φίλο και Συνάδελφο, Μαργώνη Ευάγγελο, Γενικό Χειρουργό του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων <<Γ. Χατζηκώστα>>, που με παρακίνησε στο να εγγραφώ και να παρακολουθήσω το μεταπτυχιακό πρόγραμμα: <<Χειρουργική Ελάσσοнос Πυέλου και Περινέου>>.

Τέλος, ένα σημαντικό μερίδιο για την συγγραφή αλλά και την ολοκλήρωση του συγκεκριμένου πονήματος ανήκει στον εξαιρετικό Φίλο και Συνάδελφο, Ζήκο Νικόλαο, Γενικό Χειρουργό, Διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων <<Γ. Χατζηκώστα>>.....Ένα ευχαριστώ είναι το λιγότερο που θα μπορούσα να πω για κείνον. Σε ευχαριστώ Αδερφέ!

Πρέπει να ζούμε σαν να πρόκειται να πεθάνουμε αύριο και να μελετάμε
σαν να πρόκειται να ζήσουμε για πάντα

Mahatma Gandhi

Υπάρχουν ασθένειες που περπατάνε στο
σκοτάδι... υπάρχουν Άγγελοι εξολοθρευτές
που δεν μπορούμε να τους δούμε, αλλά
νιώθουμε την δύναμή τους...

Jeremy Teilor

Δεν πρέπει να έχεις πλούτο χωρίς μόχθο, γνώση χωρίς χαρακτήρα,
απόλαυση χωρίς συναίσθημα, αλλά κυρίως δεν πρέπει να έχεις αγάπη
δίχως Θυσία

Mahatma Gandhi

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συμβιωτικές σχέσεις της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και των ξενιστών της ρυθμίζουν μια ποικιλία φυσιολογικών και μεταβολικών λειτουργιών του ξενιστή. Αυτού του είδους οι αμοιβαία επωφελείς αλληλεπιδράσεις διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο και προσφέρουν ποικίλα πλεονεκτήματα για τον συνολικό μεταβολισμό του ξενιστή. Οι μη επωφελείς τροποποιήσεις στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος (dysbiosis) έχουν συνδεθεί με πολλές ασθένειες όπως το μεταβολικό σύνδρομο, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τον διαβήτη τύπου 2, καθώς και τις διαταραχές που επακολουθούν. Συσσωρευτικές πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές στη σύνθεση και τη λειτουργία του της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας επηρεάζουν δραματικά τις μεταβολικές λειτουργίες του μεταβολισμού (οι οποίες προκαλούνται από μεσολαβούντες μικροβιακές επιδράσεις) σε παχύσαρκους ασθενείς, με αποτέλεσμα σημαντική επίπτωση στην ρύθμιση διαφόρων φυσιολογικών λειτουργιών του ξενιστή. Η συντριπτική πλειονότητα των μελετών υπογραμμίζει ότι η διατροφή δυτικού τύπου (η οποία χαρακτηρίζεται από κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές τροφές) οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Η βαθύτερη κατανόηση των προφίλ των μικροβίων του εντέρου που σχετίζονται με αυξημένους κινδύνους παθολογικών καταστάσεων που συνδέονται με την παχυσαρκία θα συνεισφέρει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου και άλλων μεταβολικών νόσων και σχετικών διαταραχών. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αξιολογηθούν τα πρόσφατα πειραματικά στοιχεία που περιγράφουν τις μεταβολές της σύνθεσης και της λειτουργίας του μικροβιώματος του εντέρου, κυρίως μετά από βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις με έμφαση στην επιμήκη γαστρεκτομή και στην γαστρική θολοπτύχωση.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Εντερικό μικροβίωμα, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, μεταβολικές ασθένειες, Χειρουργική Παχυσαρκίας, Βαριατρική Χειρουργική, Επιμήκης Γαστρεκτομή, γαστρική θολοπτύχωση

ABSTRACT

The symbiotic relationships of gut microbiota and their hosts regulate a diverse array of physiological and metabolic functions. These mutualistic interactions are protective and advantageous for overall host metabolism. Deleterious changes in the composition and function of gut microbiome (dysbiosis) have been linked to numerous diseases such as metabolic syndrome, insulin resistance, Type 2 Diabetes mellitus and associated disorders. Accumulating experimental evidence indicate that alterations in the composition and function of gut microbiota dramatically influence microbe-mediated gut metabolic activities in obese patients which results in significant influence of various host physiological functions. The vast majority of the studies highlight that western-style diet (which is characterized by consumption of high fat and low-fiber foods) leads to significant changes on gut microbiota in those subjects with metabolic syndrome. A deeper understanding of gut microbiota profiles which are associated with elevated risks of pathological situations linked with obesity will have a profound contribution in the development of novel therapeutic strategies in the management of metabolic disease and related disorders. The aim of this essay was to evaluate recent experimental evidence outlining the alterations of gut microbiota composition and function in recovery from bariatric surgical operations with emphasis on Sleeve Gastrectomy and Gastric Plication.

Keywords: gut microbiota, dysbiosis, metabolic syndrome, obesity, metabolic diseases, bariatric surgery, Obesity Surgery, Sleeve Gastrectomy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου και των θηλαστικών πειραματόζωων.

Μέχρι πρόσφατα, η κατανόησή μας για το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου και των θηλαστικών πειραματόζωων περιοριζόταν λόγω τεχνικών κυρίως ζητημάτων. Ένα μεγάλο μέρος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου [ιδιαίτερα ένα μεγάλο μέρος της κυρίαρχης (αναερόβιας) χλωρίδας παραμένει αδύνατο να καλλιεργηθεί σε συμβατικά μικροβιακά θρεπτικά μέσα [1-5]. Η ανάπτυξη προσεγγίσεων με βάση την αλληλουχία του γενετικού τόπου του 16S ριβοσώματος διευκόλυναν σε μεγάλο βαθμό την αναγνώριση και την ταξινόμηση των βακτηριδίων [6]. Η έλευση των τεχνολογιών αλληλουχίας επομένης γενιάς επιτάχυνε σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό την μελέτη των μικροβιακών κοινοτήτων συμπεριλαμβανομένης της χλωρίδας του εντέρου [7]. Φαίνεται λοιπόν, ότι το μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται στην διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου σώματος, στη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας, στη ρύθμιση της λιπογένεσης και στη ρύθμιση της οξειδωσης των λιπαρών οξέων [3-7]. Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου. Μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία, τις διαιτητικές συνήθειες, την κατάσταση της υγείας, την φυσική δραστηριότητα, την λήψη αντιβιοτικών, τους γεωγραφικούς παράγοντες και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο μητρικός θηλασμός, ο τρόπος γέννησης (με καισαρική τομή ή με φυσιολογικό τοκετό) [1-3]. Η υγεία του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται από το αν επιτελεί σωστά τις λειτουργίες του. Φαίνεται επίσης ότι ανταποκρίνεται εύκολα στη διατροφή και προσαρμόζεται στις διατροφικές συνήθειες. Με βραχυπρόθεσμη μεταβολή της διατροφής έχει δειχθεί ότι παρ' όλο που το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλει τη σύνθεση του, μπορεί εύκολα να επανέλθει στην προγενέστερη σύνθεση του. Προφανώς και ο κάθε άνθρωπος έχει ένα δικό του πολύ ξεχωριστό, μοναδικό εντερικό μικροβίωμα και για αυτό το λόγο είναι δύσκολο να καθοριστεί ποια είναι η βέλτιστη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος για την

επίτευξη καλής υγείας. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ο αυξημένος λόγος Firmicutes/ Bacteroidetes, φαίνεται να συμβάλει σημαντικά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά τον αποικισμό του μικροβιώματος του εντέρου, καθώς προκύπτει μείωση των Bacteroidetes, αύξηση των Firmicutes και των Proteobacteria, ενώ σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται να προκύπτει αύξηση των Bacteroidetes, μείωση των Firmicutes [5]. Η διατροφή μεσογειακού τύπου θεωρείται ιδιαίτερα ευεργετική καθώς εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης σε αυτή και των αυξημένων επιπέδων των SCFAs των κοπράνων, των βακτηρίων Prevotella και των Firmicutes [4-8].

Το εντερικό μικροβίωμα κυριαρχείται από τουλάχιστον 1014 βακτήρια και αποτελείται από 500 έως 1000 διαφορετικά είδη [1-5]. Παρόλο που υπάρχουν πάνω από 50 διαφορετικά βακτηριδιακά είδη, στο μικροβιακό περιεχόμενο του ανθρώπινου έντερου ανιχνεύονται κυρίως πέντε από αυτά: τα gram-θετικά Firmicutes και Actinobacteria και τα gram-αρνητικά Βακτηριοειδή, Proteobacteria και Verrucomicrobia [8]. Τρία από αυτά τα βακτηριδιακά είδη, τα Firmicutes (θετικά κατά gram), τα βακτηριοειδή (gram-αρνητικά) και τα ακτινοβακτηρίδια (gram-θετικά) κυριαρχούν στην εντερική μικροβιακή χλωρίδα του ενήλικου ανθρώπου. Από τις λιγότερο διαδεδομένες βακτηριδιακές ομάδες ανιχνεύονται Κυανοβακτηρίδια Spirochaetes, Fusobacteria, Lentisphaerae και TM7 [8].

Τα Firmicutes είναι η μεγαλύτερη βακτηριδιακή ομάδα και περιέχει περισσότερα από 200 είδη συμπεριλαμβανομένων των Lactobacillus, Clostridium, Mycoplasma και Bacillus και Ruminococcus και τα Faecalibacterium, Eubacterium, και Roseburia που σχετίζονται με την παραγωγή βουτυρικού οξέος. Τα βακτηριοειδή (συμπεριλαμβάνουν περίπου 20 γένη) και τα ακτινοβακτηρίδια (gram-θετικά) ανήκουν επίσης στο κυρίαρχο μικροβίωμα του έντερου, αλλά τα τελευταία συχνά υπερ-αντιπροσωπεύονται από την αλληλουχία του 16S RNA και μπορούν να ανιχνευτούν μόνο με μεταγενωμικές προσεγγίσεις και με φθορισμό μετά από in situ υβριδισμό (FISH) [1-5].

Το μικροβίωμα του ανθρώπινου έντερου μπορεί να χωριστεί σε τρία συμπλέγματα εντεροτύπων: Ο εντερότυπος 1 (Bacteroides) φαίνεται να παρέχει ενέργεια προερχόμενη κυρίως από πρωτεΐνες και ζωικά λίπη. Ο εντερότυπος 2

(εμπλουτισμένος σε *Prevotella* και *Desulfovibrio*) σχετίζεται με την αξιοποίηση μιας διατροφής πλούσιας σε υδατάνθρακες. Ο εντερότυπος 3 είναι ο συχνότερος και αντιπροσωπεύεται από *Ruminococcus* και *Akkermansia*, τα οποία αποικοδομούν βλεννίνες [9].

Πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν το μικροβίωμα του εντέρου [10]. Σημαντικό ρόλο στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και των αλληλεπιδράσεων του μικροβιώματος με τον ξενιστή διαδραματίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των γεγονότων πρώιμης ζωής, της διατροφής, των παθογόνων παραγόντων και των συμπεριφορών (π.χ. άγχος) [10]. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός ατόμου να αναπτύξει μια νόσο (π.χ. παχυσαρκία ή/και ευερέθιστο έντερο) ή εναλλακτικά, να προστατεύσουν το άτομο από τη νόσο [10]. Περιβαλλοντικοί παράγοντες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (όπως η διατροφή, η έκθεση σε ζώα, το άγχος και το κάπνισμα) μπορούν να μεταβάλλουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών που παράγουν [10]. Επιπλέον, τα φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και η μετορμίνη μπορούν να τροποποιήσουν την μικροβιακή σύνθεση του εντέρου, η οποία μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στις ασθένειες [10]. Ειδικά η χρήση αντιβιοτικών έχει χρησιμοποιηθεί για να μεταβάλλει γενετικά το εντερικό μικροβίωμα σε παχύσαρκα ποντίκια το οποίο οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και βελτίωση στην ανοχή γλυκόζης, υποδηλώνοντας ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου θα μπορούσε να είναι ένας νέος στόχος για τη μεταβολική διαχείριση ασθενειών [11, 12]. Η ταυτόχρονη μείωση των βακτηριδιακά παραγομένων LPS αυξάνουν την ικανότητα μείωσης των επιπέδων γλυκόζης ως αποτελέσματα των αντιβιοτικών.

Μια άλλη προσέγγιση για την προώθηση συγκεκριμένων αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα είναι η από του στόματος χορήγηση στελεχών βακτηρίων (προβιοτικά) που ενσωματώνονται στο οικοσύστημα του εντέρου. Ένας βασικός ρόλος στη σύνθεση της χλωρίδας του εντέρου φαίνεται να αποδίδεται στα προβιοτικά του γένους *Lactobacillus* [13]. Από την άλλη, μια άλλη έρευνα [14] εξέτασε τα αποτελέσματα των πρεβιοτικών (φρουκτάνες τύπου ινουλίνης, 16 g / ημέρα) σε υγιείς εθελοντές. Ως αποτέλεσμα, μετά από 2 εβδομάδες, η πρεβιοτική θεραπεία οδήγησε σε αυξημένη ζύμωση από μικρόβια στο έντερο, μειωμένη όρεξη, και βελτιωμένες

μεταγευματικές απεκκρίσεις γλυκόζης στο πλάσμα. Αυτές οι επιδράσεις συνοδεύονταν από αύξηση GLP-1 του πλάσματος και των συγκεντρώσεων PYY [14].

Μικροβιακά μόρια και μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος που επηρεάζουν τον ανθρώπινο μεταβολισμό

Διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (καθώς και άλλοι τύποι κυττάρων) μπορούν να αναγνωρίσουν μόρια βακτηριδιακής προέλευσης ή μοριακά μοτίβα που χαρακτηρίζονται ως MAMP. Χαρακτηριστικά παραδείγματα MAMP αποτελούν οι καψιδικοί πολυσακχαρίτες και οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), η πεπτιδογλυκάνη, το μουραμικό οξύ, η φλαγγελίνη και τα μη μεθυλωμένα μοτίβα CpG που είναι χαρακτηριστικά του βακτηριδιακού DNA. Είναι ζωτικής σημασίας για την μεταβολική υγεία ότι το μικροβίωμα του εντέρου περιέχει MAMP που μπορεί να δημιουργούν συμβατές αλληλεπιδράσεις με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή [15, 16].

Διάφορες άλλες κατηγορίες μεταβολιτών που παράγονται από το μικροβίωμα του εντέρου συμβάλλουν στη διατήρηση της ανοσοποιητικής και μεταβολικής ομοιόστασης. Ένας κύριος μεταβολικός δρόμος με τον οποίο η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου επηρεάζει την ανοσία και το μεταβολισμό, είναι και η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Πρωταρχικοί ζυμωτές στο έντερο (όπως τα είδη των γενών *Clostridium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, και *Faecalibacterium*, παράγουν μια μεγάλη ποικιλία από ξυλανάσες, υδρολάσες και άλλα ένζυμα πέψης υδατανθράκων που δεν κωδικοποιούνται στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Αυτό τους επιτρέπει να καταναλώνουν μη αφομοιώσιμους διαιτητικούς πολυσακχαρίτες όπως ποικίλες φυτικές ίνες, με αποτέλεσμα την παραγωγή SCFA, κυρίως οξικού, προπιονικού και βουτυρικού [17]. Αλλά πέρα από τις λειτουργίες τους ως πηγές ενέργειας και σαν αποσυνθετικά πρόδρομα, τα SCFA διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως ρυθμιστές της ακεραιότητας και της φυσιολογίας του εντέρου, του μεταβολισμού και της ανοσίας [18, 19].

Επιπλέον, το μικροβίωμα του εντέρου είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των πρωτογενών χολικών οξέων που συντίθενται στο ήπαρ σε δευτερογενή χολικά οξέα, κυρίως δεοξυχολικό οξύ (DCA) και λιθοχολικό οξύ (LCA) [20]. Τα χολικά οξέα είναι

σημαντικά για να διασφαλιστεί ότι, τα επίπεδα χοληστερόλης, διαιτητικών λιπών και λιποδιαλυτών βιταμινών που υπάρχουν στις τροφές είναι διαλυτά και απορροφήσιμα. Επίσης είναι ισχυρά μόρια σηματοδότησης που δρουν ως συνδεδεμένα μόρια δύο διαφορετικών υποδοχέων, του πυρηνικού (FXR) του οποίου η ενεργοποίηση καταλήγει σε μεταγραφή γονιδίων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό γλυκόζης και το μεταβολισμό λιπιδίων (αποθήκευση ηπατικού λίπους και λιπούπεροξειδωση) [8] και ενός άλλου υποδοχέα, που ονομάζεται TGR5 και εκφράζεται ως επί το πλείστον σε εντεροενδοκρινικά L-κύτταρα και ρυθμίζει το μεταβολισμό του ξενιστή αυξάνοντας την έκκριση του GLP-1, βελτιώνοντας έτσι τη λειτουργία του ήπατος και την παγκρεατική λειτουργία [8]. Τα δεδομένα υποδεικνύουν επίσης έναν πιθανό ρόλο της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας που σχετίζεται με την τριμεθυλαμίνη [8].

Το εντερικό μικροβίωμα στην παθολόγο παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο

Κλασσικές Μελέτες

Στη πιο κλασική μελέτη [21] αναλύθηκαν 5.088 αλληλουχίες βακτηριδιακών 16S rRNA γονιδίων από ποντικούς ob / ob ποντικούς, ποντικούς ob / + ποντικούς και σε αρχέγονου τύπου αδέρφια τους. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι τα παχύσαρκα ζώα έχουν κατά 50% μείωση της αφθονίας των βακτηριοειδών και μια αναλογική αύξηση των Firmicutes. Επίσης, τα ob / ob ποντίκια έχουν περισσότερα μεθανογόνα, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της βακτηριδιακής ζύμωσης [22]. Οι μεταγονιδιωματικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι το μικροβίωμα του εντέρου των ob / ob ποντικών παράγαγε περισσότερα SCFA μέσω αύξησης των ζυμώσεων των διαιτητικών πολυσακχαριτών [22]. Τα βακτηριοειδή τείνουν να μειώνονται και τα Firmicutes να αυξάνονται στο περιττώματα παχύσαρκων σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ανθρώπους [21]. Ωστόσο, άλλες μελέτες σε ανθρώπους δεν υποστηρίζουν τις συγκεκριμένες αλλαγές. Η χρησιμοποίηση FISH για την

παρακολούθηση των πληθυσμών βακτηρίων των κοπράνων, δεν κατόρθωσε να επιβεβαιώσει την υπόθεση «υψηλά Firmicutes / χαμηλά βακτηριοειδή [23].

Σύγχρονα Δεδομένα

Συσσωρευόμενα πειραματικά δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους προτείνουν μια σύνδεση μεταξύ της σύνθεσης της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και της παθολογίας του μεταβολικού συνδρόμου. Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου είναι το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ μικροβίων του εντέρου, της γενετικής του ξενιστή και της διατροφής [24]. Για να αναλυθούν αυτές οι αλληλεπιδράσεις, χρησιμοποιήθηκαν τρία συνηθισμένα χρησιμοποιούμενα στελέχη ποντικών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Ποντικοί με προδιάθεση για διαβήτη (C57B1 / 6J), παχύσαρκοι / ανθεκτικοί σε διαβήτη ποντικοί (129S1 / SvImJ) και ποντικοί με προδιάθεση στην παχυσαρκία, αλλά ανθεκτικοί στον διαβήτη 129S6 / SvEvTac [24]. Ανάλυση μεταβολικών παραμέτρων και του μικροβιώματος του εντέρου σε όλα τα στελέχη αποκάλυψε ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μικροβίων, διατροφής, αναπαραγωγής ικανότητας και μεταβολικού φαινοτύπου [24].

Η τροποποιημένη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου έχει επίσης καταδειχθεί στο μοναδικό μοντέλο ποντικών το οποίο προσομοιάζει στο ανθρώπινο μεταβολικό σύνδρομο. Σε μελέτες ποντικών T5KO [ποντίκια που στερούνται TLR5 (Toll 5 υποδοχέα), οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αυτά τα ποντίκια όταν τροφοδοτούνται με HFD αναπτύσσουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της υπερλιπιδαιμίας και της υπέρτασης [25]. Στα ποντίκια T5KO, υπήρξε αλλοιωμένη σύνθεση των μικροβίων του εντέρου παρόμοια με εκείνη που αναφέρεται και σε άλλες μελέτες [25].

Αποδεικτικά στοιχεία για άμεση σύνδεση μεταξύ μικροβίων του εντέρου και του μεταβολικού συνδρόμου έχουν παρασχεθεί και από άλλες μελέτες σε αρουραίους με μεταβολικό σύνδρομο που προκαλείται από φρουκτόζη, δείχνοντας ότι η τροποποιημένη σύνθεση μικροβίων του εντέρου που προκλήθηκε από διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη συσχετίζεται άμεσα με τους δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου [26]. Επιπλέον, πολλές από τις μεταβολικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη φρουκτόζη αντιστράφηκαν από θεραπεία με αντιβιοτικά [26].

Πιο πρόσφατες έρευνες αξιολόγησαν τη σύνθεση των μικροβιωμάτων του εντέρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και βρήκαν διαφορές στην ποσότητα αρκετών βακτηριδιακών ομάδων ή γενών [27]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μεταβολές στο μικροβίωμα εντέρου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο τροποποιήθηκαν με μακροπρόθεσμη κατανάλωση μεσογειακής διατροφής με μερική αποκατάσταση της ομάδας *Bacteroides fragilis* [27]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια υψηλότερη ποσότητα γενών *Lactobacillus*, *Bacteroides* και *Eubacterium* αλλά χαμηλότερη από την ομάδα *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Parabacteroides distasonis*, *Eubacterium rectale*, *Fusobacterium nucleatum*, *Ruminococcus flavefaciens* σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου [27].

Από τον τεράστιο όγκο δεδομένων μιας μελέτης [28] προέκυψε ότι άτομα με μικτή βακτηριδιακή ποικιλία και παχύσαρκο φαινότυπο είχαν (1) μείωση στα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό (2) μείωση στα μεθανογόνα βακτήρια (3) αύξηση στα βακτήρια που σχετίζονται με την αποδόμηση της βλέννας και (4) αύξηση της δυνατότητας διαχείρισης οξειδωτικού στρες. Έτσι, φαίνεται ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερο βακτηριδιακή ποικιλία και φιλοξενούν μικροβιακή χλωρίδα που τους προδιαθέτει σε αυξημένη απάντηση σε φλεγμονώδες ερέθισμα [28].

Είναι σημαντικό, ότι παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον βακτηριδιακό φορτίο και την μικροβιακή χλωρίδα / μεταβολική δραστηριότητα μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων. Οι παρατηρήσεις αυτής της μελέτης βασίστηκαν σε 46 γένη μικροβίων. Οι διαφορές της σύνθεσης της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας είναι εμφανείς στους παχύσαρκους σε σχέση με τους μη παχύσαρκους. Τα *Campylobacter*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Dialister* και οι σταφυλόκοκκοι ήταν περισσότερο κυρίαρχα σε άτομα μικρής βακτηριδιακής ποικιλότητας με παχύσαρκο φαινότυπο, ενώ τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Butyrivibrio*, *Alistipes* και το *Methanobrevibacter* ήταν πιο διαδεδομένα σε άτομα με υψηλή βακτηριδιακή ποικιλότητα και λιποβαρή φαινότυπο [28].

Τα παχύσαρκα άτομα που φιλοξενούν μικρή βακτηριδιακή ποικιλότητα, χαρακτηρίζονται από υψηλό λιπαιμικό προφίλ, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία και υψηλότερα ποσοστά συστηματικής αντίδρασης στη φλεγμονή

(αυξημένη αντιδρώσα πρωτεΐνη C), σε σύγκριση με άτομα υψηλής βακτηριδιακής ποικιλότητας [28].

Αναφορικά με τον διαβήτη, σε μια άλλη έρευνα [29], οι ερευνητές περιέγραψαν τη σημασία της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και τις αλληλεπιδράσεις του μικροβιακού φορτίου του ξενιστή με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή στη διαμόρφωση της έναρξης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (T1D) [29]. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του μικροβιώματος του εντέρου με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2D). Ωστόσο, παρόλο που ο T2D θεωρείται χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας, μελέτες παρατήρησης συνδέοντας τη δυσανεξία στη γλυκόζη και την αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με το T2D και με το μικροβίωμα του εντέρου δεν έχουν καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα. Σε μια έρευνα [30], όπου ολοκληρώθηκε για πρώτη φορά μια σημαντική μελέτη συσχέτισης βακτηριδιακού μεταγονιδιώματος του εντέρου στο T2D, η αλληλουχία γονιδίων επομένης γενιάς υψηλής απόδοσης σε ομάδα ασθενών με T2D έδειξαν ενδιαφέρουσες συσχετίσεις μεταξύ των κλινικών δεδομένων και της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου. Ενώ τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό (μεταξύ άλλων *F. prausnitzii*, *Clostridiales* sp. SS3 / 4, *Roseburia intestinalis*, *E. rectale*) ήταν εμπλουτισμένα σε υγιή άτομα ελέγχου, οι ασθενείς με T2D παρουσίασαν αλλοιωμένο μικροβιακό προφίλ εντέρου που χαρακτηρίστηκε από μειωμένη αντιπροσώπευση βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό όπως το *R. intestinalis* και το *F. prausnitzii* [30]. Είναι ενδιαφέρον το ότι το μικροβιακό προφίλ του εντέρου σε ασθενείς με T2D αποικίστηκε από ευκαιριακά παθογόνα όπως *Bacteroides caccae*, *Escherichia coli*, *Clostridiales* και το θειικό-αναγωγικό είδος *Desulfovibrio* [30]. Η λειτουργική ικανότητα του μικροβιακού προφίλ του εντέρου ασθενών με T2D συνδέθηκε με αποκρίσεις οξειδωτικού στρες, μείωση θειικών αλάτων και μειωμένη βιοσύνθεση βουτυρικού. Συνολικά, > 3% των μικροβιακών γονιδίων του εντέρου διέφεραν μεταξύ υγιών ατόμων της ομάδας ελέγχου και ασθενών με T2D [30].

Το εντερικό μικροβίωμα και η Βαριατρική Χειρουργική

Μέχρι σήμερα, διάφορες μελέτες έχουν επιχειρήσει να διερευνήσουν από δείγματα κοπράνων κατά πόσον ορισμένα είδη βακτηρίων (εντερική μικροβιακή χλωρίδα) μπορούν να επηρεαστούν από συγκεκριμένες χειρουργικές επεμβάσεις [31-36]. Πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους και αρουραίους έχουν αποδείξει ότι η γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y {Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)} ανασχηματίζει την μικροβιακή χλωρίδα [35]. Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι μερικά από τα αποτελέσματα του RYGB προκαλούνται από τις τροποποιημένες αλληλεπιδράσεις μικροβιακής χλωρίδας και ξενιστή [35]. Μάλιστα, θα πρέπει επιπλέον να σημειωθεί ότι μετά από RYGB, η μικροβιακή βιοποικιλότητα του εντέρου μεταβάλλεται διαφορετικά σε κάθε διαφορετική περιοχή του εντέρου [32].

Η σύνθεση των εντερικών μικροοργανισμών θα μπορούσε να επηρεαστεί από την αλλαγή εξωγενών διατροφικών παραγόντων (π.χ. συμπλήρωμα βουτυρικού, ολιγοφρουκτόζη) ή με μεταμόσχευση κοπράνων από ανθρώπινο δότη [22, 37]. Μεταφορά εντερικού μικροβιώματος από ποντίκια μετά από RYGB σε ποντίκια χωρίς βλαστικά κύτταρα προκάλεσε απώλεια βάρους σε σύγκριση με τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου [35]. Τα τρωκτικά που δέχτηκαν μοσχεύματα κοπράνων από τρωκτικά μετά από επέμβαση RYGB παρουσίασαν απώλεια βάρους σε αντίθεση με τα τρωκτικά της ομάδας έλεγχου (τα οποία στην πραγματικότητα απέκτησαν επιπλέον βάρος). Ως πιθανοί διαμεσολαβητές του φαινομένου ενοχοποιήθηκαν μεταβολές στα (μικροβιακά παραγόμενα) λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου [35].

Η επίδραση στην ομοιόσταση της γλυκόζης, της μεταμόσχευσης κοπράνων από μη παχύσαρκους υγιείς δότες σε υγιείς λήπτες με μεταβολικό σύνδρομο, μελετήθηκε σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή για την κατανόηση του μικροβιώματος του ξενιστή και της φυσιολογίας της καθώς και για την αποτελεσματικότητα του χειρισμού μικροβίων στο έντερο του ανθρώπου [38].

Το εντερικό μικροβίωμα κατά την Επιμήκη Γαστρεκτομή

Τόσο η Επιμήκης Γαστρεκτομή (όσο και η RYGB) οδήγησαν σε μακροπρόθεσμες συγκρίσιμες μεταβολές στην σύσταση του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου. Μεταμόσχευση κοπράνων σε ποντίκια-δέκτες από τους ασθενείς μετά από Επιμήκη Γαστρεκτομή (αλλά και RYGB) σχετίστηκε θετικά με αύξηση της παχυσαρκίας των πειραματόζωων [39].

Η Επιμήκης Γαστρεκτομή οδηγεί σε οξείες και παρατεταμένες τροποποιήσεις της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου [36]. Μια εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση, δείγματα κοπράνων από όλα τα πειραματόζωα, έδειξαν μετατοπίσεις στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου που διατηρήθηκαν μόνο σε ποντίκια που χειρουργήθηκαν συγκεκριμένα με Επιμήκης Γαστρεκτομή [36]. Οι συσχετιζόμενες με Επιμήκη Γαστρεκτομή τροποποιήσεις της μικροβιακής βιοποικιλότητας δεν μεταβάλλονται από την εκ νέου έκθεση του πειραματόζωου σε εντερική μικροβιακή χλωρίδα σχετιζόμενη με την παχυσαρκία [36]. Το "Cohousing" των χειρουργημένων πειραματόζωων δεν έχει επίδραση στη μικροβιακή βιοποικιλότητα εντέρου ποντικών που χειρουργήθηκαν με Επιμήκη Γαστρεκτομή.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης, εκτός από το ότι εμπλέκουν την σύσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας ως σημαντικό παράγοντα εσωτερικής ομοιόστασης, υποδεικνύουν ότι η μικροβιακή χλωρίδα είναι ένας δυνητικά τροποποιήσιμος στόχος που επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα μετά από Επιμήκη Γαστρεκτομή [40]. Η Επιμήκης Γαστρεκτομή είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια βάρους και τις μετατοπίσεις στην σύνθεση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας. Χρησιμοποιήθηκαν αντιβιοτικά ceftriaxone (που καταστέλλουν επιλεκτικά κυρίως gram-αρνητικά βακτήρια) και fidaxomicin ή streptomycin (που καταστέλλουν επιλεκτικά κυρίως gram-θετικά βακτήρια). Όλες οι θεραπείες με αντιβιοτικά αποδείχθηκαν επιβλαβείς για τον μεταβολισμό του ξενιστή. Τα μετά από Επιμήκη Γαστρεκτομή άτομα που εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά (ανεξάρτητα από την ειδικότητά τους) είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα υποδόριου λίπους και ελάττωση της ομοιόστασης της γλυκόζης χωρίς αλλαγές στην πρόσληψη τροφής [40]. Η έκθεση σε αντιβιοτικά είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένες μειώσεις της βιοποικιλότητας της μικροβιακής χλωρίδας και μετατοπίσεις στην ποιοτική της σύνθεσή της ανεξάρτητα από την αντιμικροβιακή δράση των αντιβιοτικών [40].

Οι λειτουργικοί μηχανισμοί απώλειας βάρους, σε σχέση με τις μικροβιακές αλλαγές του εντέρου που προκλήθηκε από λαπαροσκοπική γαστρεκτομή με μανίκια (LSG, Laparoscopic sleeve gastrectomy), σε συνδυασμό με δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων μελετήθηκαν σε δέκα παχύσαρκα άτομα [41]. Για την ανάλυση της μικροβιακής βιοκοινότητας του εντέρου πραγματοποιήθηκε ανάλυση με αλληλουχία επόμενης γενιάς και τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή με μανίκια (αλλά όχι ο διαιτολογικός περιορισμός), βελτίωσε τη σύνθεσή του μικροβιώματος του εντέρου που σχετίζεται με την παχυσαρκία [41]. Η μικροβιακή ικανότητα για ζύμωση βουτυρικού μειώθηκε μετά από λαπαροσκοπική γαστρεκτομή με μανίκια ενώ ο λόγος Bacteroidetes / Firmicutes αποκάλυψε ότι το δυναμικό επαναρόφησης ενέργειας του μικροβιώματος του εντέρου μειώθηκε μετά από λαπαροσκοπική γαστρεκτομή με μανίκια [41].

Το εντερικό μικροβίωμα και η σύστασή του κατά την Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη

Η πρώτη μελέτη του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου μετά από βariatρική χειρουργική επέμβαση αναφέρθηκε το 2009 [42]. Στην μελέτη αυτή περιλήφθησαν συνολικά 9 ασθενείς: τρεις με παχυσαρκία, τρεις μετά από Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη και τρεις με φυσιολογικό βάρος [42]. Συνολικά εξετάστηκαν 184.094 αλληλουχίες μικροβιακών 16S rRNA γονιδίων από PCR αμπλικόνια με χρήση του τεχνολογίας 454 pyrosequencing σε κάθε μια από τις κατηγορίες του κανονικού βάρους, της νοσογόνου παχυσαρκίας και της χειρουργικής επέμβασης μετά από γαστρική παράκαμψη. Οι συγγραφείς σημείωσαν μια ξεχωριστή διαφοροποίηση σε αυτές τις ομάδες με υψηλότερη σχετική αφθονία των βακτηριδιακών ομάδων που παράγουν H₂ (όπως Prevotellaceae και Firmicute) [42]. Τα Firmicutes κυριαρχούσαν στα άτομα φυσιολογικού βάρους και στα παχύσαρκα αλλά μειώθηκαν σημαντικά στα άτομα μετά την γαστρική παράκαμψη, τα οποία είχαν αναλογική αύξηση των Gammaproteobacteria [42]. Οι αριθμοί των Prevotellaceae που παράγουν H₂ ήταν εξαιρετικά εμπλουτισμένοι στα παχύσαρκα άτομα. Σε αντίθεση με τα πολύ ετερογενή από φυλογενετική άποψη βακτήρια, τα αρχαία αποτελούσαν κυρίως μέλη της σειράς Methanobacteriales, τα οποία είναι μεθανιογόνα οξειδώσης του H₂ [42]. Τα αρχέγονα μεθανιογόνα ήταν πολυπληθέστερα σε παχύσαρκα άτομα από ό, τι σε φυσιολογικού βάρους άτομα ή άτομα μετά από γαστρική παράκαμψη [42].

Σε μια άλλη μελέτη [43], αξιολογήθηκαν αλλαγές στο μικροβίωμα του έντερου πριν και μετά από εγχείρηση Roux-en-Y γαστρικής παράκαμψης 30 ατόμων με παχυσαρκία. Η μελέτη αυτή ανέλυσε την επίδραση του RYGB στις τροποποιήσεις της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και εξέτασε τις προσαρμογές που σχετίζονται με αυτή τη διαδικασία. Τα βακτηρίδια του γαλακτικού οξέος (που συμπεριλαμβάνουν την ομάδα *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Bifidobacterium* και *Pedococcus* ήταν μειωμένα 3 μήνες μετά την επέμβαση ενώ Το είδος *Escherichia coli* αυξήθηκε 3 μήνες μετά την επέμβαση και συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την περιεκτικότητα λίπους και τα επίπεδα λεπτίνης (ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην πρόσληψη τροφής) [43]. Οι συγγραφείς ανέφεραν μικρότερη αναλογία *Bacteroides* / *Prevotella* σε άτομα με παχυσαρκία πριν τη χειρουργική επέμβαση και την αύξηση αυτού του ποσοστού μετά το χειρουργική επέμβαση [43]. Η αντιπροσώπευση του είδους *Faecalibacterium prausnitzii* ήταν χαμηλότερη σε άτομα με διαβήτη [43].

Η μικροβιακή ποικιλομορφία του εντέρου (θεωρείται πιο υγιής όταν είναι υψηλότερη) αυξήθηκε μετά από RYGB σε αρκετές ανθρώπινες μελέτες [44, 45]. Ομοίως, μία άλλη μελέτη ανέφερε ότι τα άτομα με παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση επέδειξαν βελτιωμένη κατάσταση βακτηριδιακής χλωρίδας ένα χρόνο μετά την επέμβαση [46].

Μια μεταγονιδιωματική μελέτη αλληλουχίας δειγμάτων κοπράνων από έξι ενήλικες με παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 (T2D) (παθολογοανατομική παχυσαρκία με T2D) πριν και 3 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση Roux-en-Y γαστρικής παράκαμψης, αποκάλυψε την συσχέτιση μεταξύ σύνθεσης μικροβίων και μεταβολικών παραμέτρων [47]. Παρά το υψηλό επίπεδο ποικιλομορφία τους, τα βακτηρίδια θα μπορούσαν κυρίως να κατανεμηθούν σε επτά ομάδες. Η συνολική μετατόπιση που προκλήθηκε από RYGB, χαρακτηρίζεται από μείωση των *Firmicutes* και *Bacteroides* και αύξηση των *Proteobacteria* [47]. Παρατηρηθήκαν αυξημένοι αριθμοί του *Proteobacterium Enterobacter cancerogenus* και μειωμένα επίπεδα *Firmicutes*. Τα *Faecalibacterium prausnitzii* και *Coprococcus* αυξήθηκαν. Η αύξηση σε βακτηριδιακά είδη του εντέρου, όπως το *Actinobacter johnsonii* και *F. prausnitzii*, σχετίζεται με βελτίωση στα λιπίδια του ξενιστή και στα επίπεδα γλυκόζης αίματος μετά από γαστρική παράκαμψη [47]. Γενικά, τα αποτελέσματα της έρευνας απέδειξαν ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση της μικροβιακής σύνθεσης και της γονιδιακής

λειτουργίας με παράλληλη βελτίωση των μεταβολικών και φλεγμονωδών παραμέτρων.

Αύξηση των Ακτινοβακτηρίων παρατηρήθηκε ένα χρόνο μετά από απώλεια βάρους που προκαλείται από επέμβαση RYGB σε ενήλικες με παχυσαρκία και T2D [48]. Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο μικροβίωμα του έντερου και τις συναφείς λειτουργίες, όπως η εντερική ζύμωση και ο μεταβολισμός των χολικών οξέων [39]. Μια μελέτη αξιολόγησε το μικροβίωμα του εντέρου σε 14 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση σε διάστημα 9 ετών και τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι το μικροβίωμα των μετεγχειρητικών γυναικών φάνηκε να έχει ευεργετικές επιδράσεις [39].

Στην παχυσαρκία, η αναλογία Firmicutes: Bacteroides είναι υψηλή, ενώ οι ασθενείς μετά από RYGB έχουν αξιοσημείωτη μείωση της ποσότητας των Firmicutes και αύξηση των Bacteroides [32, 49]. Άλλες μελέτες που εξέταζαν το μικροβίωμα του εντέρου μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση RYGB, επίσης απέδειξαν ότι υπάρχει τυπική μείωση του λόγου Firmicutes προς Bacteroides [31, 50]. Στην συγκεκριμένη μελέτη, οι συγγραφείς διαπίστωσαν μια εντυπωσιακή 52-πλάσια αύξηση στον αριθμό των ειδών του φύλου Proteobacteria μετά από RYGB.

Έχουν παρατηρηθεί ταχείες και παρατεταμένες μεταβολές σε ολόκληρη τη μικροβιακή χλωρίδα ποντικού μετά από το RYGB, με ιδιαίτερα αυξημένη ποσότητα Bacteroidetes, Verrucomicrobia (γένος Akkermansia) και Proteobacteria (Escherichia). Ο προσδιορισμός αλληλουχίας 16S γονιδίου ριβοσωματικού RNA δειγμάτων κοπράνων ποντικού που συλλέχθηκαν μετά από χειρουργική επέμβαση RYGB, αποκάλυψαν ότι οι μεταβολές στη μικροβιακή χλωρίδα μετά από RYGB διατηρούνται μεταξύ ανθρώπων, αρουραίων και ποντικών, με αποτέλεσμα την ταχεία και συνεχή αύξηση της σχετικής ποσότητας των Gammaproteobacteria (Escherichia) και των Verrucomicrobia (Akkermansia) [35]. Αυτές οι αλλαγές ήταν ανεξάρτητες από την αλλαγή βάρους και τον θερμιδικό περιορισμό [34, 35].

Μια πρόσφατη μελέτη, αξιολόγησε 30 πειραματόζωα (ποντίκια) με παχυσαρκία και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη [51]. Τα ποντίκια παρουσίαζαν βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με ταυτόχρονη σημαντική υπερεκπροσώπηση των βακτηρίων του φύλου Proteobacteria [51].

Μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου και ιδιαίτερα τα αυξημένα ποσοστά *Akkermansia* spp. (που εμπλέκονται στην πρόσληψη γλυκόζης από το έντερο) και τα μειωμένα ποσοστά *Bifidobacterium* spp. (που εμπλέκονται στην επεξεργασία χολικών οξέων) είναι ιδιαίτερα εμφανείς μετά την RYGB [35, 52, 53].

Μια πρόσφατη δημογραφική μελέτη των κινέζων της φυλής Χαν μετά από μεταβολική χειρουργική επέμβαση περιγράφει τις μετεγχειρητικές μετατοπίσεις στην αφθονία των μικροβιακών πληθυσμών στα κόπρανα με έντονες αυξήσεις στο είδος *Bacteroides thetaiotamicron* [54].

Οι τάσεις που εμφανίζονται σε μεμονωμένες μελέτες επιβεβαιώνονται και από μετά-αναλύσεις των δημοσιευμένων μελετών που αφορούν τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου μετά από πρόσφατη χειρουργική βariatρική επέμβαση [55, 56]. Οι μετά-αναλύσεις αυτές [55, 56] πιστοποιούν ότι αν και η ποικιλομορφία και η φυλογενετική ποικιλότητα του μικροβιώματος ποικίλλουν, αρκετές φυλογενετικές ομάδες (taxa) αποτελούν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για σημαντική μετεγχειρητική μεταβολή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μετεγχειρητικής μεταβολής είναι ο αυξημένος αριθμός των Proteobacteria και ακόμα πιο συγκεκριμένα του γένους *Escherichia*. Πρόσφατα στοιχεία καταδεικνύουν μια σχέση μεταξύ της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας και ιδιαίτερα του *Escherichia coli*, που παρουσιάζει ύφεση αλλά και περιστασιακή επανεμφάνιση μετά από βariatρική χειρουργική επέμβαση [48, 57]. Ορισμένες ομάδες βακτηρίων συνδέονται στενά με τις μεταβολικές παραμέτρους του ασθενούς (για παράδειγμα *Bifidobacteria* και BMI) [55].

Τα συμπληρώματα διατροφής με προβιοτικά γαλακτοβακίλλων (phylum Firmicutes) οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους και λιγότερη βακτηριδιακή υπερανάπτυξη (όπως μετράται από δοκιμές αναπνοής) σε ασθενείς μετά από RYGB σε σχέση με τους ασθενείς με RYGB που λάμβαναν εικονικό φάρμακο [58].

Πιθανοί Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Στη προηγούμενη δεκαετία, δύο φυσιολογικές αλλαγές έχουν εμπλακεί ως κινητήριες δυνάμεις πίσω από την παρατηρούμενη απώλεια βάρους μετά από RYGB: νευρολογικοί μηχανισμοί που επηρεάζουν την πείνα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τροποποιημένα εντερικά μικροβιώματα σε συνδυασμό με τον μεταβολισμό των χολικών οξέων [32, 49].

Η χειρουργική αναδιάταξη του εντέρου μπορεί να αλλάξει θεμελιωδώς το μικροβιακό οικοσύστημα, που με την σειρά του επηρεάζει την πέψη, την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών και το ανοσοποιητική λειτουργία [59, 60].

Αλλαγές στο μήκος του εντέρου ή στον χρόνο διέλευσης των θρεπτικών ουσιών θα μπορούσαν να ευνοήσουν τον αποικισμό των ταχύτερα αναπτυσσόμενων ειδών [42]. Οι χειρουργικές παρεμβάσεις που μεταβάλλουν το θόλο του στομάχου, προκαλούν αλλαγές στο pH ή στα επίπεδα οξυγόνου στην ανώτερη γαστρεντερική οδό αλλάζοντας έτσι την περιβαλλοντική καταλληλότητα για μερικά είδη βακτηρίων, και πιθανόν να συμβάλλουν επίσης στο υψηλό ποσοστό βακτηριδιακής υπερανάπτυξης μετά τη χειρουργική επέμβαση [42, 61].

Σε μια μετά-ανάλυση [55] εντοπίστηκαν έξι μελέτες που αξιολόγησαν τον εμπλουτισμό των διαφόρων μικροβιακών γονιδιωμάτων. Τα αποτελέσματα απέδειξαν γενικό εμπλουτισμό στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με το σύστημα φωσφοτρανσφοράσης (PTS), που είναι ένα βακτηριδιακό σύστημα που αφορά την πρόσληψη υδατανθράκων προς προσπορισμό ενέργειας.

Αρκετή έρευνα κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έχει επικεντρωθεί στο ρόλο της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA, short-chain fatty acids), τα οποία παράγονται κυρίως από βακτηριδιακές ζυμώσεις στο έντερο. Η σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας τροποποιούνται με σύνθετο τρόπο από μεταβολική χειρουργική επέμβαση. Αυξημένα επίπεδα ορισμένων λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας μπορεί να βελτιώσουν τη λειτουργία του εντέρου [62], το οποίο μπορεί να συμβάλει με τη σειρά του στη βελτίωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης [63].

Σε ότι αφορά τους μικροβιακούς μηχανισμούς, οι λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharides, LPS) των βακτηριδιακών κυτταρικών τοιχωμάτων των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλουν στη βελτίωση της μετά το χειρουργείο μεταβολικής δραστηριότητας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαριτών στο πλάσμα και υπάρχουν στοιχεία ότι η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μειώνει αυτά τα επίπεδα [64, 65].

Ο μεταβολισμός των χολικών οξέων και η σηματοδότηση από τον υποδοχέα FXR (farnesoid-x receptor) έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει την σύνθεση των μικροβιακών

κοινοτήτων και την τελική έκβαση της χειρουργικής βαριατρικής επέμβασης [66-68]. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων χολικών οξέων αυξάνονται μετά από RYGB και LSG (στους ανθρώπους και τα τρωκτικά) και συσχετίζονται με βελτιωμένη ανοχή γλυκόζης [35, 39, 66]. Παρομοίως, τα επίπεδα κυκλοφορούντος FGF-19 αυξάνονται μετά από RYGB και LSG, ενώ ο θερμικός περιορισμός δεν μεταβάλλει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων χολικών οξέων ή επίπεδα FGF-19 [69]. Τα Bacteroides διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αποκατάσταση των χολικών οξέων. Η εκτροπή της χολής από RYGB και LSG μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο μικροβίωμα του έντερου. Το βακτηριδιακό προφίλ των παχύσαρκων ατόμων χαρακτηρίζεται από υψηλή αναλογία Bacteroides. Οι αλλαγές από RYGB και VSG χαρακτηρίζονται από ένα πιο αδύναμο βακτηριδιακό προφίλ. Διάφορες πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ένα ρόλο με τον οποίο το μικροβίωμα συμβάλλει στα ευεργετικά αποτελέσματα της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης [35, 39, 66]. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις RYGB και LSG αυξάνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων χολικών οξέων και τα επίπεδα GLP-1 και FGF-19, τροποποιώντας επίσης τη χρήση γλυκόζης και το μικροβίωμα του έντερου [35, 39, 66].

Μελέτες που διενεργήθηκαν χρησιμοποιώντας το knockout ποντίκι για το FXR (FXRKO), υποδεικνύουν έναν βασικό ρόλο των χολικών οξέων, του FXR και του εντερικού μικροβιώματος στη διαμεσολάβηση της μείωσης του βάρους και του γλυκαιμικού αποτελέσματος της επιμήκους γαστρεκτομής [66].

Συμπεράσματα

Με το πέρας της βιβλιογραφικής αυτής έρευνας είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταδειχθεί αν τελικά η διατροφή επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα και με ποιό τρόπο, εάν η παχυσαρκία συνδέεται με το εντερικό μικροβίωμα, και τέλος εάν το μικροβίωμα του εντέρου προδιαθέτει για την εμφάνιση της παχυσαρκίας και ποιες είναι οι βέλτιστες διατροφικές συνήθειες για την καλή λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ο αυξημένος λόγος Firmicutes/ Bacteroidetes, φαίνεται να συμβάλει σημαντικά στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά τον αποικισμό του μικροβιώματος του εντέρου, καθώς προκύπτει μείωση των Bacteroidetes, αύξηση των Firmicutes και των Proteobacteria, ενώ σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά φαίνεται να προκύπτει αύξηση των Bacteroidetes, μείωση των Firmicutes. Η διατροφή μεσογειακού τύπου θεωρείται ιδιαίτερα ευεργετική καθώς εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης σε αυτή και των αυξημένων επιπέδων των SCFAs των κοπράνων, των βακτηρίων Prevotella και των Firmicutes. Τα Bacteroides διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην αποκατάσταση των χολικών οξέων. Η εκτροπή της χολής μετά από επεμβάσεις RYGB και LSG μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο μικροβίωμα του έντερου. Το βακτηριδιακό προφίλ των παχύσαρκων ατόμων χαρακτηρίζεται από υψηλή αναλογία Bacteroides. Διάφορες πειραματικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία μόλις χρόνια, υποδηλώνουν ένα ρόλο με τον οποίο το μικροβίωμα συμβάλλει στα ευεργετικά αποτελέσματα της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις RYGB και LSG αυξάνουν τα επίπεδα των κυκλοφορούντων χολικών οξέων και τα επίπεδα GLP-1 και FGF-19, τροποποιώντας επίσης τη χρήση γλυκόζης και το μικροβίωμα του έντερου.

Είναι τελικά το εντερικό μικροβίωμα που προκαλεί την παχυσαρκία ή η παχυσαρκία λόγω της αυξημένης πρόσληψης τροφής δημιουργεί το πρόβλημα; Ακόμη, δεν είναι ξεκάθαρο εάν υπάρχει κάποιος τύπος μικροβιώματος που να μπορεί ένα άτομο να καταναλώσει περίσσεια ενέργειας από αυτή που δαπανά χωρίς να παχύνει. Ποια είναι η υγιής σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος που ευνοεί την βέλτιστη καλή υγεία και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής; Είναι κάποια από τα ερωτήματα που θα πρέπει

να απαντηθούν και να συνεκτιμηθούν, όταν διερευνάται μια τόσο πολυπαραγοντική και πολυδιάστατη σχέση, καθώς χρειάζεται περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό για να μπορέσει να καλυφθεί το κενό της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, ώστε να εξαχθούν ασφαλή και έγκυρα συμπεράσματα που θα συμβάλουν στην επίτευξη και διατήρηση καλής υγείας και κατ' επέκταση στην επίτευξη και διατήρηση καλής ποιότητας ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Booijink, C.C., et al., Microbial communities in the human small intestine: coupling diversity to metagenomics. 2007.
2. Ventura, M., et al., Microbial diversity in the human intestine and novel insights from metagenomics. 2009.
3. Gosalbes, M.J., et al., Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota. *PloS one*, 2011. 6(3): p. e17447.
4. Turrioni, F., et al., Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2008. 94(1): p. 35-50.
5. Salonen, A., A. Palva, and W.M. de Vos, Microbial functionality in the human intestinal tract. *Front Biosci*, 2009. 14: p. 3074-3084.
6. Fraher, M.H., P.W. O'toole, and E.M. Quigley, Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2012. 9(6): p. 312.
7. Petrosino, J.F., et al., Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clinical chemistry*, 2009. 55(5): p. 856-866.
8. Tremaroli, V. and F. Bäckhed, Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 2012. 489(7415): p. 242.
9. Wu, G.D., et al., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011. 334(6052): p. 105-108.
10. Dong, T.S. and A. Gupta, Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018.
11. Membrez, M., et al., Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *The FASEB Journal*, 2008. 22(7): p. 2416-2426.

12. Cani, P.D., et al., Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 2008. 57(6): p. 1470-1481.
13. Delzenne, N.M., et al., Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011. 7(11): p. 639.
14. Cani, P.D., et al., Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American journal of clinical nutrition*, 2009. 90(5): p. 1236-1243.
15. Rooks, M.G. and W.S. Garrett, Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2016. 16(6): p. 341.
16. Jandhyala, S.M., et al., Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015. 21(29): p. 8787.
17. den Besten, G., et al., The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of lipid research*, 2013. 54(9): p. 2325-2340.
18. Bindels, L.B., et al., Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *British journal of cancer*, 2012. 107(8): p. 1337.
19. Tan, J., et al., The role of short-chain fatty acids in health and disease, in *Advances in immunology*. 2014, Elsevier. p. 91-119.
20. Ridlon, J.M., et al., Bile acids and the gut microbiome. *Current opinion in gastroenterology*, 2014. 30(3): p. 332.
21. Ley, R.E., et al., Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005. 102(31): p. 11070-11075.
22. Turnbaugh, P.J., et al., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 2006. 444(7122): p. 1027.
23. Duncan, S.H., et al., Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*, 2008. 32(11): p. 1720.

24. Ussar, S., et al., Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell metabolism*, 2015. 22(3): p. 516-530.
25. Vijay-Kumar, M., et al., Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, 2010. 328(5975): p. 228-231.
26. Di Luccia, B., et al., Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS One*, 2015. 10(8): p. e0134893.
27. Haro, C., et al., The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2016. 27: p. 27-31.
28. Le Chatelier, E., et al., Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013. 500(7464): p. 541.
29. Wen, L., et al., Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*, 2008. 455(7216): p. 1109.
30. Qin, J., et al., A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 2012. 490(7418): p. 55.
31. Li, J.V., et al., Metabolic surgery profoundly influences gut microbial–host metabolic cross-talk. *Gut*, 2011. 60(9): p. 1214-1223.
32. Osto, M., et al., Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiology & behavior*, 2013. 119: p. 92-96.
33. Guo, Y., et al., Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2017. 33(3): p. e2857.
34. Shao, Y., et al., Alterations of gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in Sprague-Dawley rats. *Obesity surgery*, 2017. 27(2): p. 295-302.

35. Liou, A.P., et al., Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science translational medicine*, 2013. 5(178): p. 178ra41-178ra41.
36. Jahansouz, C., et al., Sleeve gastrectomy drives persistent shifts in the gut microbiome. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2017. 13(6): p. 916-924.
37. Bäckhed, F., et al., Host-bacterial mutualism in the human intestine. *science*, 2005. 307(5717): p. 1915-1920.
38. Vrieze, A., et al., The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *diabetologia*, 2010. 53(4): p. 606-613.
39. Tremaroli, V., et al., Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell metabolism*, 2015. 22(2): p. 228-238.
40. Jahansouz, C., et al., Antibiotic-induced disruption of intestinal microbiota contributes to failure of vertical sleeve gastrectomy. *Annals of surgery*, 2019. 269(6): p. 1092-1100.
41. Damms-Machado, A., et al., Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *BioMed research international*, 2015. 2015.
42. Zhang, H., et al., Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009. 106(7): p. 2365-2370.
43. Furet, J.-P., et al., Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 2010. 59(12): p. 3049-3057.
44. Kong, L.-C., et al., Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *The American journal of clinical nutrition*, 2013. 98(1): p. 16-24.
45. Palleja, A., et al., Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota. *Genome medicine*, 2016. 8(1): p. 67.

46. Aron-Wisnewsky, J., et al., Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*, 2019. 68(1): p. 70-82.
47. Graessler, J., et al., Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *The pharmacogenomics journal*, 2013. 13(6): p. 514.
48. Murphy, R., et al., Differential changes in gut microbiota after gastric bypass and sleeve gastrectomy bariatric surgery vary according to diabetes remission. *Obesity surgery*, 2017. 27(4): p. 917-925.
49. Seeley, R.J., A.P. Chambers, and D.A. Sandoval, The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell metabolism*, 2015. 21(3): p. 369-378.
50. Li, J., et al., Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Frontiers in microbiology*, 2011. 2: p. 183.
51. Carvalho, B., et al., Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*, 2012. 55(10): p. 2823-2834.
52. Jones, M.L., et al., The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert opinion on biological therapy*, 2014. 14(4): p. 467-482.
53. Everard, A., et al., Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013. 110(22): p. 9066-9071.
54. Liu, R., et al., Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature medicine*, 2017. 23(7): p. 859.
55. Guo, Y., et al., Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. *European journal of endocrinology*, 2018. 178(1): p. 43-56.
56. Magouliotis, D.E., et al., Impact of bariatric surgery on metabolic and gut microbiota profile: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*, 2017. 27(5): p. 1345-1357.

57. Zhong, M.-W., et al., Alterations in gut microbiota during remission and recurrence of diabetes after duodenal-jejunal bypass in rats. *World journal of gastroenterology*, 2016. 22(29): p. 6706.
58. Woodard, G.A., et al., Probiotics improve outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2009. 13(7): p. 1198-1204.
59. Heiman, M.L. and F.L. Greenway, A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Molecular metabolism*, 2016. 5(5): p. 317-320.
60. Gralka, E., et al., Metabolomic fingerprint of severe obesity is dynamically affected by bariatric surgery in a procedure-dependent manner. *The American journal of clinical nutrition*, 2015. 102(6): p. 1313-1322.
61. Beasley, D.E., et al., The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. *PloS one*, 2015. 10(7): p. e0134116.
62. Kelly, C.J., et al., Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell host & microbe*, 2015. 17(5): p. 662-671.
63. Saad, M., A. Santos, and P. Prada, Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology*, 2016. 31(4): p. 283-293.
64. Basso, N., et al., Insulin resistance, microbiota, and fat distribution changes by a new model of vertical sleeve gastrectomy in obese rats. *Diabetes*, 2016. 65(10): p. 2990-3001.
65. Clemente-Postigo, M., et al., Lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein levels and their relationship to early metabolic improvement after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2015. 11(4): p. 933-939.
66. Ryan, K.K., et al., FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*, 2014. 509(7499): p. 183.
67. Zhang, X., et al., Duodenal-jejunal bypass preferentially elevates serum taurine-conjugated bile acids and alters gut microbiota in a diabetic rat model. *Obesity surgery*, 2016. 26(8): p. 1890-1899.

68. Baud, G., et al., Bile diversion in Roux-en-Y gastric bypass modulates sodium-dependent glucose intestinal uptake. *Cell metabolism*, 2016. 23(3): p. 547-553.
69. Sachdev, S., et al., FGF 19 and bile acids increase following Roux-en-Y gastric bypass but not after medical management in patients with type 2 diabetes. *Obesity surgery*, 2016. 26(5): p. 957-965.