



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

### Η επίδραση της διατροφής σε νοσήματα που σχετίζονται με τη δυσβίωση

Νακούδη Μαρία

Επιμελήτρια Ά Ε.Σ.Υ. Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής

#### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

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

Ανδρούτσος Οδυσσέας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Διαιτολογίας – Διατροφολογίας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



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

---



## **DIPLOMA THESIS**

**The effect of human nutrition on dysbiosis-related diseases**

## **Ευχαριστίες**

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κύριο Μανωλάκη Αναστάσιο για την άψογη συνεργασία, την καθοδήγηση και τις γνώσεις που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Σας ευχαριστώ θερμά όλους

## Περιεχόμενα

Περίληψη στα Ελληνικά .....	7
Περίληψη στα Αγγλικά .....	8
1. Εισαγωγή .....	9
2. Γενικό μέρος .....	10-28
2.1 Ανθρώπινο μικροβίωμα.....	10-16
2.1.1 Ορισμός.....	10
2.1.2 Ο ρόλος του ανθρώπινου μικροβιώματος.....	10-11
2.1.3 Σύσταση του ανθρώπινου μικροβιώματος.....	11-12
2.1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα.....	11-16
2.1.4.1 Ηλικία.....	12
2.1.4.2 Εντόπιση.....	13
2.1.4.3 Σωματική άσκηση.....	13
2.1.4.4 Αντιβιοτικά.....	13-14
2.1.4.5 Διατροφή.....	14-16
2.1.4.6 Πρεβιοτικά και προβιοτικά.....	16
2.2 Δυσβίωση.....	16-21
2.2.1 Προσδιορισμός και εννοιολογικές προσεγγίσεις.....	16-17

2.2.2 Παθογένεια.....	17-19
2.2.3 Αιτίες και προδιαθεσικοί παράγοντες.....	19-20
2.2.3.1 Ο ρόλος της διατροφής στην δυσβίωση.....	19
2.2.3.2 Αντιβιοτικά και δυσβίωση.....	19-20
2.2.3.3 Άλλοι παράγοντες.....	20
2.2.4 Κατηγοριοποίηση.....	20
2.3 Νοσήματα που σχετίζονται με την δυσβίωση.....	20-28
2.3.1 Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ).....	21
2.3.2 Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ).....	21-23
2.3.3 Παχυσαρκία.....	23
2.3.4 Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ).....	23-24
2.3.5 Αυτισμός.....	24-25
2.3.6 Καρκίνος.....	25-26
2.3.7 Διατροφικές διαταραχές.....	26
2.3.8 Νευροεκφυλιστική νόσος.....	26-27
2.3.9 Κίρρωση ήπατος και ηπατίτιδες.....	27
2.3.10 Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	27-28

3. Μεθοδολογία.....	28-56
3.1 Σκοπός μελέτης.....	28
3.2 Μέθοδος.....	28-29
3.3 Αποτελέσματα.....	29-55
3.3.1 Διατροφή και οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ).....	29-31
3.3.2 Διατροφή και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ).....	31-33
3.3.3 Διατροφή και παχυσαρκία.....	33-35
3.3.4 Διατροφή και σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ).....	35-38
3.3.5 Διατροφή και αυτισμός.....	38-40
3.3.6 Διατροφή και καρκίνος.....	40-43
3.3.7 Διατροφή και διατροφικές διαταραχές.....	44-46
3.3.8 Διατροφή και νευροεκφυλιστικές παθήσεις.....	47
3.3.9 Διατροφή και ηπατοπάθειες.....	48-49
3.3.10 Διατροφή και καρδιαγγειακές παθήσεις.....	50-55
3.4 Συζήτηση.....	55-56
4. Συμπέρασμα.....	57
5. Βιβλιογραφία.....	58-63

## Περίληψη

**Στόχος:** Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αποτελεί η αξιολόγηση της επίδρασης που έχει η διατροφή, τόσο στην έναρξη, όσο και στην έκβαση συγκεκριμένων νοσημάτων, τα οποία θεωρείται ότι προκαλούνται ή επιδεινώνονται από τη δυσβίωση, ήτοι, την διαταραγμένη συνύπαρξη της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου εντέρου με τον ανθρώπινο οργανισμό.

**Πληθυσμός μελέτης/Μεθοδολογία:** Η παρούσα ανασκόπηση στηρίχτηκε σε μελέτες από τη βάση δεδομένων PubMed και από τη μηχανή αναζήτησης Google Scholar. Περιορίστηκε σε μελέτες της τελευταίας εικοσαετίας. Η επιλογή των άρθρων έγινε με βάση λέξεις κλειδιά, σχετικές με το αντικείμενο της διπλωματικής εργασίας. Τα επιλεγμένα, αρχικά 334 άρθρα από κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυσεις και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (reviews), φιλτραρίστηκαν με βάση την σχέση τους με το μελετηθέν αντικείμενο. Μετά τον αποκλεισμό των μη σχετικών άρθρων, παρέμεινε ένα σύνολο από 179 άρθρα, τα οποία αποτέλεσαν την πηγή των πληροφοριών της συγκεκριμένης εργασίας.

**Αποτελέσματα:** Μετά την μελέτη των 179 άρθρων, έγινε κατανοητό πως η διατροφή επιδρά στα νοσήματα που σχετίζονται με τη δυσβίωση, δηλαδή, την Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ), τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ), τις διατροφικές διαταραχές με κύριο εκπρόσωπο την Νευρογενή Ανορεξία (ΝΑ), τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) κυρίως τύπου 2, τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, την παχυσαρκία, τον αυτισμό, ορισμένες ηπατοπάθειες, όπως η κίρρωση ήπατος, και ορισμένες μορφές καρκίνου, κυρίως του γαστρεντερικού, με κύριο εκπρόσωπο τον Ορθοκολικό Καρκίνο (ΟΚΚ).

**Συμπεράσματα:** Η διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε δυσβίωση, η οποία με την σειρά της, μπορεί να δημιουργήσει τις συνθήκες για τη γένεση και τη συντήρηση νοσημάτων. Αυτό που γίνεται ιδιαίτερα κατανοητό είναι ότι, απαιτούνται αρκετές μελέτες ακόμα, καθώς και επιστημονικά πειράματα με ανθρώπινα μοντέλα διατροφής, για την αποσαφήνιση του ρόλου της διατροφής στα παραπάνω νοσήματα και των μηχανισμών που εμπλέκονται, σε σχέση με το ανθρώπινο μικροβίωμα και τη δυσβίωση.

**Λέξεις κλειδιά:** μικροβίωμα, δυσβίωση, διατροφή, εντερική μικροχλωρίδα

## **Abstract**

**Aim:** The aim of this thesis is to evaluate the effect of human nutrition, both on the onset and outcome of specific diseases, which are caused or aggravated by dysbiosis, that is, the disturbed coexistence of the microflora of the human intestine with the human body.

**Subjects/Methodology:** This review was based on studies from the PubMed database and the Google Scholar search engine. It was limited to studies that were published over the past twenty years. The selection of the articles was based on keywords, related to the subject of the thesis. The selected, initially 334 articles from clinical studies, systematic reviews, meta-analyses and bibliographic reviews (reviews), were filtered based on their relationship with the studied object. After exclusion of irrelevant articles, a total of 179 articles remained, which formed the source of information for this paper.

**Results:** After studying the 179 articles, it became apparent that the human nutrition can affect diseases related to dysbiosis. These diseases include osteoarthritis (OA), idiopathic inflammatory bowel disease (IBD), eating disorders, such as anorexia nervosa (AN), cardiovascular diseases, diabetes mellitus (DM), mainly type 2, neurodegenerative diseases, obesity, autism, certain liver diseases, such as liver cirrhosis, and certain types of cancer, mainly of the gastrointestinal tract, such as colorectal cancer (CRC).

**Conclusions:** Human nutrition can lead to dysbiosis, which may contribute to the development and progression of specific pathological conditions. Many studies are still needed, as well as scientific experiments with human nutrition models, for a deeper understanding of the role of human nutrition on the course of different diseases and the pathophysiological pathways that these are influenced by.

**Key words:** microbiome, dysbiosis, nutrition, intestinal microflora



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατροφή του σύγχρονου ανθρώπου και πως αυτή εμπλέκεται στην κατάσταση της υγείας του, αποτελεί αντικείμενο μελέτης από ολοένα και μεγαλύτερο αριθμό επιστημόνων. Ορισμένοι κλάδοι των αμιγώς ανθρωποκεντρικών επιστημών, όπως η Ιατρική και η Διατροφολογία, θέτουν όλο και πιο επισταμένως ως στόχο τους, τη δυναμική της τροφής και τη σχέση της με την ανθρώπινη υγεία, εν γένει. Έχει πλέον μελετηθεί, αλλά και συνεχίζει να μελετάται σε βάθος, ο ρόλος της διατροφής σαν ρυθμιστής της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού, αλλά και ο ρόλος της στην επίδραση μιας νοσογόνου κατάστασης. Η τροφή μπορεί να αλληλεπιδράσει με το σώμα μας, κυρίως με δύο τρόπους, τον άμεσο και τον έμμεσο. Ο άμεσος αφορά στην επίδραση των βρώσιμων στοιχείων στην κατάσταση της υγείας μας. Η διαρκώς εξελισσόμενη επιστήμη, βοηθάει στη βαθύτερη και λεπτομερέστερη κατανόηση αυτής της διαδικασίας. Δεν υπάρχει, για παράδειγμα, κλάδος της Ιατρικής ο οποίος δεν δίνει βαρύτητα στην ποιότητα και στην ποσότητα της τροφής. Η λαϊκότερη ρύση ότι 'η τροφή αποτελεί φάρμακο', επιβεβαιώνεται από σειρά επιστημονικών μελετών.

Οι επιστήμες που ασχολούνται με τη διατροφή, εμβαθύνουν διαρκώς και σε έναν έμμεσο τρόπο με τον οποίο μπορούν οι τροφές να μας επηρεάσουν. Τις τελευταίες δεκαετίες, αναδεικνύεται διαρκώς ο σημαντικός ρόλος του ανθρωπίνου μικροβιώματος, δηλαδή το σύνολο των μικροβίων με το οποίο συγκατοικούμε και αφορά, ως επί το πλείστο, τα μικρόβια του γαστρεντερικού σωλήνα, και η επίδραση που έχει η διατροφή μας επάνω στον μικροβιακό μας πληθυσμό. Πληθώρα επιστημονικών ερευνών και μετα-αναλύσεων έχουν καταγίνει με τη λεγόμενη δυσβίωση, δηλαδή την επιζήμια συγκατοίκηση μεταξύ ανθρωπίνου οργανισμού και ανθρωπίνου μικροβιώματος, το ρόλο αυτής στην γέννηση και στην έκβαση διαφόρων νοσημάτων και τέλος, το ρόλο της διατροφής στην ρύθμιση της συμβίωσης του ανθρωπίνου μικροβιώματος με τον ανθρώπινο οργανισμό.

Η παρούσα μελέτη, μέσα από την σπουδή προηγούμενων ερευνών και μετα-αναλύσεων, στοχεύει στην λεπτομερή καταγραφή και κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο η διατροφή επηρεάζει τις παθήσεις που προκύπτουν από τη λεγόμενη δυσβίωση.

## 2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 Ανθρώπινο μικροβίωμα

#### 2.1.1 Ορισμός

Η συσχέτιση μεταξύ των μικροβίων του εντέρου και της ανθρώπινης υγείας προτάθηκε ήδη από το 1907 από τον Metchnikoff, ο οποίος υποστήριξε ότι η αντικατάσταση των «σηπτικών» βακτηρίων του εντέρου από βακτήρια που παράγουν γαλακτικό οξύ, θα μπορούσε να συμβάλλει στη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, αλλά και στην παράταση του χρόνου ζωής [1]. Ο όρος μικροβίωμα προτάθηκε από τον Αμερικανό μοριακό βιολόγο Joshua Lederberg το 2001 με σκοπό να περιγράψει το σύνολο των μικροοργανισμών που ενδιαιτούν στον οργανισμό μας, και αλληλεπιδρά με αυτόν, παίζοντας πολύ σημαντικό ρόλο σε ζωτικές λειτουργίες, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις [2].

Τα τελευταία χρόνια, η εισαγωγή τεχνολογιών ανάγνωσης της αλληλουχίας του DNA, έχει καταστήσει δυνατό τον λεπτομερή χαρακτηρισμό της μεγάλης βιοποικιλότητας των μικροχλωρίδων, της σύστασής τους, της σχέσης τους με τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, αλλά και της εμπλοκής τους σε παθολογικές καταστάσεις.

Οι οργανισμοί που αποτελούν το επονομαζόμενο ανθρώπινο μικροβίωμα, εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του ανθρώπινου σώματος, αλλά η πλειοψηφία τους εδράζεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και συγκεκριμένα στο παχύ έντερο, καθώς το έντερο αποτελεί το κυρίαρχο όργανο στην περίπτωση του μικροβιώματος, περιέχοντας περίπου το 70% των βακτηρίων του ανθρώπινου σώματος. Σύγχρονοι υπολογισμοί εκτιμούν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου αποτελείται από περισσότερα από 1000 είδη με περίπου 7000 στελέχη, με το μέγεθος του μικροβιώματος να φτάνει τα  $3,8 \times 10^{13}$  βακτήρια [3].

#### 2.1.2 Ο ρόλος του ανθρώπινου μικροβιώματος

Η σχέση του μικροβιώματος με τον ανθρώπινο οργανισμό μπορεί να είναι συμβιωτική και κατά συνέπεια εποικοδομητική για τον άνθρωπο, αλλά μπορεί να είναι και παθογόνος.

Ο ξενιστής προσφέρει τόπο ανάπτυξης αλλά και διατροφής στα συμβιωτικά εντερικά βακτήρια, τα οποία με τη σειρά τους ευνοούν τη λειτουργία του ξενιστή αφ' ενός επάγοντας αντίσταση στις λοιμώξεις και αφ' ετέρου διευκολύνοντας την απορρόφηση των τροφών που έχουν υποστεί πέψη. Επομένως, πρόκειται για μια «συν εξέλιξη» μεταξύ του ανθρώπινου οργανισμού και των βακτηρίων με αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις που βασίζονται σε διατροφικά οφέλη και για τις δύο πλευρές. Όταν η ισορροπία αυτή διαταράσσεται (δυσβίωση) για διάφορους λόγους, μπορεί να δημιουργηθούν παθολογικές καταστάσεις, όπως χρόνια φλεγμονή του εντέρου ή μεταβολικές διαταραχές [4].

Η παρουσία του μικροβιώματος στο έντερο πυροδοτεί ένα μεγάλο φάσμα λειτουργιών. Οι λειτουργίες αυτές είναι πολλές και ποικίλες, όπως η διάσπαση διαφόρων συστατικών της καθημερινής τροφής (για παράδειγμα οι μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες), η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, η παραγωγή αμινοξέων, η παραγωγή βιταμινών Β και Κ, καθώς επίσης και η ρύθμιση του λιπώδους ιστού.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου έχει σημαντική επίδραση πάνω στην ανάπτυξη τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας. Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει εξελιχθεί με τέτοιον τρόπο, ώστε να μπορεί να φιλοξενεί συμβιωτικές βακτηριακές κοινότητες, ενώ παράλληλα να διατηρεί την ικανότητα καταπολέμησης των παθογόνων βακτηρίων. Οι μηχανισμοί πάντως μέσω των οποίων επιδρά το ανθρώπινο μικροβίωμα στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι διαλυτοί παράγοντες από την εντερική χλωρίδα μπορεί να μετακινηθούν από τη γαστρεντερική οδό στην κυκλοφορία του αίματος και να ενεργοποιήσουν τα πρωτογενή ανοσολογικά κύτταρα [5].

Η φλεγμονή μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να επιδρά στο μηχανισμό καρκινογένεσης μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της στο βλεννογόνο του εντέρου. Οι μεταβολές στο ανθρώπινο μικροβίωμα προηγούνται της έναρξης των κακοήθων μετασχηματισμών, αν και παραμένει ασαφές κατά πόσο η «ανωμαλία» στο μικροβίωμα οδηγεί στην καρκινογένεση ή αν οι επαγόμενες από τη δίαιτα ή τον ξενιστή καρκινογόνες αλλοιώσεις επάγουν παράλληλες τροποποιήσεις στην χλωρίδα της εν λόγω περιοχής [6].

### 2.1.3 Σύσταση του ανθρώπινου μικροβιώματος

Η σύσταση του ανθρώπινου μικροβιώματος δεν είναι η ίδια σε κάθε ηλικία και σε κάθε ανθρώπινο οργανισμό.

Μετά τη γέννηση και κατά την διάρκεια του πρώτου έτους της ζωής, σημειώνεται μια ταχεία εξέλιξη στην σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου των βρεφών, με την πλειονότητα των ειδών να ανήκει στην ομάδα *Clostridium coccooides*, την ομάδα *Clostridium botulinum*, και τα γένη *Bacteroides* και *Veillonella*. Στη συνέχεια, είδη κυρίως από το είδος *Bacteroides*, αυξάνουν σε αριθμό, ενώ αντίστοιχα γένη όπως *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Enterobacteriaceae*, μειώνονται. Οι *Bacteroides* είναι gram-αρνητικά, αναερόβια βακτήρια που δεν σχηματίζουν σπόρους και περιέχουν ένζυμα που βοηθούν στην διάσπαση των υδατανθράκων. Μέσω του θηλασμού ή του βρεφικού γάλατος, τα κυρίαρχα γένη μικροβίων αλλάζουν και το έντερο κυριαρχείται από δυνητικά αναερόβιους μικροοργανισμούς. Έπειτα, εισέρχονται στο έντερο και καταναλώνοντας το οξυγόνο τροποποιούν το περιβάλλον ώστε να φιλοξενηθούν αναερόβια βακτήρια [7][8][9][10].

Κατά την διάρκεια του δεύτερου χρόνου της ζωής, λόγω του απογαλακτισμού και της εισαγωγής στερεάς τροφής, το έντερο υφίσταται εκ νέου τροποποιήσεις στο μικροβίωμα του. Μέχρι την ηλικία των τριών ετών, οι μικροοργανισμοί που επικρατούν, αφορούν κυρίως τα γένη *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia* και άλλα *Enterobacteria*. Από τον 18ο έως τον 36ο μήνα της ζωής, το έντερο του νεογνού τροποποιείται προς ένα πιο σταθερό μικροβιακό προφίλ, το οποίο θα αποτελεί και το κυρίαρχο προφίλ κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής [11].

Κομβικό σημείο στον χαρακτηρισμό ενός μικροβιώματος ως «υγιούς», το οποίο δεν προδιαθέτει σε παθήσεις προϋποθέτει την παρουσία, κυρίως τριών βασικών εντερότυπων στο έντερο του ανθρώπινου οργανισμού. Τα γένη που κυριαρχούν στην υγιή ενήλικη μικροχλωρίδα αφορούν τρεις βακτηριακές ομάδες: τα *Firmicutes*, με τις οικογένειες *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*, τα *Bacteroidetes* και συγκεκριμένα τις οικογένειες *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* και *Rikenellaceae* και τα *Actinobacteria*, με τις οικογένειες *Bifidobacteriaceae* και *Coriobacteriaceae* [11].

Μεταξύ των ατόμων παρατηρούνται μεγάλες παραλλαγές στην ποικιλομορφία της μικροχλωρίδας του εντέρου. Μεταβολές στη φυσιολογική μικροβιακή σύνθεση μπορούν να συμβούν ως αποτέλεσμα διαταραχών της υγείας από τη βρεφική ηλικία έως την ενηλικίωση.

#### **2.1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα**

Η σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ανθρώπους. Η σύνθεση και η λειτουργία του μικροβιώματος του εντέρου επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, ο καθιστικός τρόπος ζωής, φάρμακα και διατροφικά πρότυπα.

##### **2.1.4.1. Ηλικία**

Η ηλικία αποτελεί θεμέλιο παράγοντα στην αλλαγή της σύστασης του ανθρώπινου μικροβιώματος. Η μικροβιακή χλωρίδα αλλάζει ουσιαστικά καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής. Αν και οι περισσότερες πρώιμες μελέτες επικεντρώθηκαν στις αλλαγές που συμβαίνουν στη βρεφική ηλικία και κατά την πρώιμη ανάπτυξη, πιο πρόσφατες μελέτες έχουν αρχίσει να αξιολογούν τις αλλαγές που συμβαίνουν στο μικροβίωμα, κατά την διάρκεια της μετέπειτα ζωής και τη συμβολή αυτών των αλλαγών τόσο στη διαδικασία γήρανσης όσο και σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία. Αρκετές σύγχρονες μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν ότι η μικροχλωρίδα των ηλικιωμένων ατόμων χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποικιλότητα, μεγαλύτερη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, μειώσεις στα *Bifidobacterium* και *Firmicutes* και αυξήσεις στα *Bacteroidetes* και *Enterobacteriaceae*. Δεν γνωρίζουμε σε ποιο βαθμό η ίδια η γήρανση από μόνη της, και ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες, τροποποιεί τη μικροχλωρίδα διότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής που συμβαίνουν με τη γήρανση είναι πολυάριθμες.

#### 2.1.4.2 Εντόπιση

Ο βαθμός αποικισμού και το είδος της βακτηριακής κοινότητας ποικίλλουν κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Αυτό είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα των πολύ διαφορετικών περιβαλλοντικών συνθηκών που υπάρχουν στις διάφορες περιοχές του εντέρου. Ο αριθμός των βακτηριακών κυττάρων είναι συγκριτικά χαμηλός στο στομάχι (περίπου  $10^3$  βακτήρια ανά γραμμάριο εντερικών περιεχομένων), όπου το εξαιρετικά χαμηλό pH αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα. Η βακτηριακή πυκνότητα αυξάνεται βαθμιαία διαμέσου της νήστιδας και του ειλεού και τελικά φτάνει το μέγιστο, αντιστοιχώντας σε περίπου  $10^{11}$  βακτήρια ανά γραμμάριο στο ανιόν κόλον. Παράλληλα με την αύξηση της πυκνότητας του πληθυσμού, η σύνθεση της μικροχλωρίδας αλλάζει σε κάθε περιοχή του εντέρου. Ορισμένες ομάδες βακτηρίων συνδέονται με το στομάχι (όπως για παράδειγμα τα βακτήρια του γένους *Lactobacillus*), άλλες με το λεπτό έντερο (όπως για παράδειγμα τα βακτήρια της τάξης *Bacilli*) και άλλες με το παχύ έντερο (όπως για παράδειγμα τα βακτήρια της οικογένειας *Lachnospiraceae*).

#### 2.1.4.3 Σωματική άσκηση

Ένας αριθμός πρόσφατων μελετών υποδηλώνει ότι η άσκηση αυξάνει την μικροβιακή ποικιλότητα του εντέρου και μειώνει τα δυνητικά παθογόνα βακτήρια. Αν και η πλειονότητα των μελετών μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα, αυτά τα προκλινικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα από δοκιμές σε ανθρώπους. Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι η μικροβιακή ποικιλομορφία στους αθλητές συσχετίστηκε με τη διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών, γεγονός που εγείρει ένα παρόμοιο ερώτημα με αυτό που τίθεται με τη γήρανση: ποιος είναι ο βαθμός στον οποίο η ίδια η άσκηση αλλάζει τη μικροχλωρίδα ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής που συχνά την συνοδεύουν;

#### 2.1.4.4 Αντιβιοτικά

Μελέτες σε πειραματόζωα, καθώς και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι τα αντιβιοτικά επηρεάζουν τη σύσταση του μικροβιώματος. Για παράδειγμα, τόσο κατά τη διάρκεια της χορήγησης όσο και 5 ημέρες μετά από τη διακοπή σιπροφλοξασίνης σε ασθενείς, παρατηρήθηκε μείωση της ποικιλομορφίας, του πληθυσμού και της σχετικής ποσότητας στελεχών του ανθρώπινου μικροβιώματος των κοπράνων. Σε μια άλλη μελέτη, όσον αφορά στη λήψη κλινδαμυκίνης, βρέθηκε ότι μετά από 7 ημέρες χορήγησής της, όχι μόνο μειώθηκε η ποικιλότητα του γένους *Bacteroides* στα κόπρανα, αλλά και ότι ο πληθυσμός των *Bacteroides* δεν επέστρεψε στην αρχική του σύνθεση ακόμη και ύστερα από δύο χρόνια διακοπής της χορήγησης του συγκεκριμένου αντιβιοτικού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα για τη σημασία του εντερικού μικροβιώματος αποτελεί η περίπτωση του *C.difficile*. Το *C.difficile* είναι παρόν στο έντερο, στο 5% του ενήλικου πληθυσμού και δεν θεωρείται στέλεχος της μικροβιακής

εντερικής μικροχλωρίδας. Η λοίμωξη από *C.difficile* σχετίζεται με τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών και θεωρείται ότι οφείλεται στην απομάκρυνση των προστατευτικών συμβιωτικών βακτηρίων εξ αιτίας των αντιβιοτικών.

#### 2.1.4.5 Διατροφή

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής και της μικροχλωρίδας του εντέρου λόγω της δυνατότητας διατροφικών παρεμβάσεων να διαμορφώσουν τη σύνθεσή της. Οι αλλαγές παρατηρούνται κυρίως σε μεταβολικό επίπεδο.

Μια διαίτα υψηλή σε πρωτεΐνες είναι συνήθως μια διαίτα χαμηλή σε υδατάνθρακες. Ως εκ τούτου, αυτός ο τύπος διαίτας διεγείρει τη μείωση των ειδών που παράγουν βουτυρικό οξύ και την αύξηση των ειδών με πρωτεολυτικές δραστηριότητες όπως το *Bacteroides*. Η πρόσληψη πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης έχει συσχετιστεί με μειώσεις στα *Bacteroides* και αυξήσεις στα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, τα οποία έχουν συσχετιστεί με θετική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία. Αντίθετα, η πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών, έχει τα αντίθετα αποτελέσματα σε αυτά τα συγκεκριμένα βακτηριακά είδη και έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης, τα οποία, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Οι επιδράσεις του διατροφικού λίπους στη μικροχλωρίδα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο και την πηγή του λίπους. Τα κορεσμένα λίπη μακράς αλυσίδας, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν μεταβολική δυσλειτουργία, σχετίζονται με επιβλαβείς αλλοιώσεις στη μικροχλωρίδα, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στα *Bacteroides* και *Bilophila*. Η κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών οξέων, αυξάνει τα ωφέλιμα βακτήρια του γαλακτικού οξέος και με αυτόν τον τρόπο συμβάλλει στην προστασία από τη μεταβολική δυσλειτουργία.

Οι επιδράσεις των υδατανθράκων στη μικροχλωρίδα εξαρτώνται από τη χημική τους κατηγορία. Οι υδατάνθρακες χωρίζονται σε εύπεπτους (άμυλα και σάκχαρα) και μη εύπεπτους (ίνες και ανθεκτικά άμυλα). Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε μη εύπεπτους υδατάνθρακες, συνδέονται με αφθονία βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ ενώ οι δίαιτες χαμηλές σε μη εύπεπτους υδατάνθρακες συνδέονται με έναν δυσβιοτικό φαινότυπο μικροβιώματος.

Η κατανάλωση διαιτητικών ινών οδηγεί σε αύξηση των ειδών που παράγουν βουτυρικό οξύ (*Roseburia*, *Blautia*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*) και αύξηση του *Actinobacteria* phylum (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*). Ο εντερότυπος *Prevotella* κυριαρχεί όταν υπάρχει αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών ενώ ο εντερότυπος *Bacteroides* επικρατεί σε μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες και λιπαρά [1].

Αναλύσεις που έγιναν στην μικροχλωρίδα κοπράνων από 60 διαφορετικά είδη θηλαστικών, ανέδειξαν το γεγονός ότι η μικροβιακή ποικιλότητα ήταν πλουσιότερη μεταξύ των φυτοφάγων, λιγότερο πλούσια στα παμφάγα και ακόμη πιο πτωχή στα σαρκοφάγα είδη. Αυτά τα δεδομένα

συμφωνούν με πρόσφατες μελέτες που δείχνουν ότι η συνήθης τήρηση της μεσογειακής διατροφής, η οποία είναι υψηλή σε φυτικές ίνες, ακόρεστα λιπαρά οξέα, φρούτα και λαχανικά, συσχετίστηκε με αυξήσεις στα *Prevotella* και *Firmicutes*, ενώ η χαμηλή τήρηση της συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα του βλαβερού N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης. Σε αντίθεση με τη μεσογειακή διατροφή, οι δυτικές δίαιτες (που είναι πλούσιες σε ζωικές πρωτεΐνες, κορεσμένα λιπαρά, χαμηλές σε φυτικές ίνες και είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου) μειώνουν δραματικά τη μικροβιακή ποικιλότητα και τα ευεργετικά βακτηριακά είδη, όπως το *Bifidobacterium* και το *Eubacterium*.

Στην βρεφική ηλικία, η ανάπτυξη των μικροοργανισμών οφείλεται στον τύπο τροφής δηλαδή είτε στον μητρικό θηλασμό είτε στην πρόσληψη μη μητρικού γάλακτος. Στην περίπτωση του μη μητρικού γάλακτος, το βρέφος αναπτύσσει βακτήρια, κυρίως από τα γένη *Enterococcus*, *Enterobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* και *Streptococcus*, ενώ στην περίπτωση του μητρικού θηλασμού τα γένη που κυριαρχούν είναι τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* τα οποία είναι γνωστά για την καλή επίδραση που έχουν στην ανθρώπινη υγεία. Το μητρικό γάλα περιέχει άπεπτες γλυκάνες που ονομάζονται ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος, οι οποίοι λόγω της δομής τους δεν υδρολύονται από τα πεπτικά ένζυμα, δεν αφομοιώνονται στο λεπτό έντερο με αποτέλεσμα να αποτελούν υποστρώματα για μικροοργανισμούς στο παχύ έντερο, προωθώντας έτσι την ανάπτυξη του εντερικού μικροβιώματος των βρεφών. Τα αρχικά βακτήρια που αποικίζουν το έντερο, εμπλέκονται στην δημιουργία της έμφυτης-φυσικής ανοσίας κατά την ανάπτυξη. Συνεπώς ο μη φυσιολογικός αποικισμός του εντέρου, μπορεί να αποτελέσει την βάση για μια προδιάθεση σε παιδιατρικές παθήσεις.

Στα μετέπειτα στάδια της ζωής του ανθρώπου οι διατροφικές συνήθειες, αποτελούν καθοριστικό παράγοντα, ικανό για την διαμόρφωση της σύστασης του ανθρώπινου μικροβιώματος. Μελέτες πάνω σε πληθυσμούς με διαφορετικό πρότυπο διατροφής, έδειξαν διαφορές στην σύσταση του εντερικού μικροβιώματος. Αυτή η σύσταση, είναι δυνατό να τροποποιηθεί μέσα σε μόλις μερικές ημέρες μετά την αλλαγή του ατόμου στις διατροφικές του συνήθειες. Εντούτοις, το υγιές εντερικό μικροβίωμα είναι αρκετά ανθεκτικό στις αλλαγές των διατροφικών συνηθειών που μπορεί να παρατηρηθούν ανά διαστήματα.

Οι δίαιτες με βάση κυρίως το κρέας και η παμφαγία, έχοντας υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λίπος και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, συνδέονται με αύξηση κυρίως των *Bacteroides*, *Alistipes* και *Bilophila*. Οι χορτοφαγικές δίαιτες, έχοντας υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και χαμηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες και λίπος, συνδέονται με μια μικροχλωρίδα του εντέρου στην οποία κυριαρχούν βακτήρια όπως το *Prevotella*, το *Clostridium clostridioforme* και το *Faecalibacterium prausnitzii*.

Οι δυτικές δίαιτες συνήθως περιέχουν υψηλές ποσότητες λίπους, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και χαμηλές ποσότητες φυτικών ινών. Ως εκ τούτου, σχετίζονται με μια χαμηλότερη ποικιλομορφία στη μικροχλωρίδα του εντέρου, αύξηση των *Bacteroides* και μείωση *Prevotella* σε

σύγκριση με τις μη δυτικές δίαιτες. Η μη δυτικές δίαιτες, ειδικά στις αγροτικές περιοχές, χαρακτηρίζονται από υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και σύνθετους υδατάνθρακες και, ως εκ τούτου, συνδέονται με πληθώρα βακτηρίων ζύμωσης υψηλών πολυσακχαριτών, όπως το *Prevotella*, το *Succinivibrio* και το *Treponema*.

#### **2.1.4.6 Πρεβιοτικά και προβιοτικά**

Τα προβιοτικά, είναι είδη βακτηρίων με αναγνωρισμένη ευεργετική επίδραση στην υγεία. Συχνά τα προβιοτικά συνδέονται και με τα λεγόμενα πρεβιοτικά. Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμοι υδατάνθρακες των οποίων ο μεταβολισμός διεγείρει συγκεκριμένα είδη βακτηρίων, μεταξύ των οποίων και τα προβιοτικά. Ο συνδυασμός προβιοτικού και πρεβιοτικού ονομάζεται συμβιοτικό. Τα πρεβιοτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη συγκεκριμένων ειδών με προβιοτικά χαρακτηριστικά, τροποποιώντας έτσι τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να επηρεάσουν την υγεία.

Στα βρέφη που θηλάζουν, τα πρεβιοτικά προέρχονται από το μητρικό γάλα, και προάγουν τον αποικισμό από τα είδη *Bifidobacterium*. Με τη σειρά τους, τα είδη *Bifidobacterium* ζυμώνοντας τα πρεβιοτικά, συμμετέχουν στη διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα πρεβιοτικά που αφορούν στους ενήλικες, προάγουν την αύξηση των *Lactobacilli*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* και *F.prausnitzii* [14][15].

## **2.2 Δυσβίωση**

### **2.2.1 Προσδιορισμός και εννοιολογικές προσεγγίσεις**

Οι άνθρωποι, όπως και όλα τα ζώα, κατά τη διάρκεια των εκατομμυρίων ετών της εξέλιξης, εκτίθενται συνεχώς σε ένα ευρύ φάσμα εντερικών μικροβίων, το οποίο συμπεριλαμβάνει τα βακτήρια, τους ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς, τους ιούς και τα αρχαιοβακτήρια ή αρχαία. Διάφορες μελέτες αλληλουχίας DNA, έχουν απεικονίσει τη βακτηριακή ποικιλομορφία της ανθρώπινης μικροχλωρίδας και έχουν δείξει ότι τα υγιή άτομα φιλοξενούν διαφορετικές κοινότητες βακτηρίων, τα οποία συνιστούν το υγιές μικροβίωμα. Η μικροχλωρίδα του εντέρου επιτελεί διάφορες μεταβολικές λειτουργίες, όπως την παραγωγή βιταμινών, τη σύνθεση αμινοξέων, τη βιομετατροπή του χολικού οξέος, υδρολύσεις, και ζυμώσεις μη αφομοιώσιμων υποστρωμάτων κ.α.

Η δυσβίωση (ονομάζεται επίσης δυσβακτηρίωση) χαρακτηρίζεται από διαταραχή στο μικροβίωμα που οδηγεί σε ανισορροπία στη μικροχλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού, αλλαγές στη λειτουργία της, στην σύνθεση και στις μεταβολικές της δραστηριότητες ή μια αλλαγή στην τοπική κατανομή των βακτηρίων που την αποτελούν. Η δυσβίωση αναφέρεται συχνότερα και ως πάθηση στη



γαστρεντερική οδό, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της υπερανάπτυξης βακτηρίων του λεπτού εντέρου ή της υπερανάπτυξης μυκήτων του λεπτού εντέρου.

Η απώλεια της ποικιλομορφίας έχει επικαλεστεί ως κριτήριο για τη δυσβίωση, υποδηλώνοντας μειωμένη αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβίων και ξενιστή και, επομένως, μικρότερη παρουσία ωφέλιμης και υγιούς μικροχλωρίδας.

### 2.2.2 Παθογένεια

Αν και δεν έχουμε ακόμη σαφή κατανόηση του τι συνιστά μια «υγιή» μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου, πολλές πρόσφατες μελέτες εντοπίζουν συγκεκριμένα βακτηριακά είδη που σχετίζονται με μια υγιή μικροχλωρίδα. Ειδικότερα, τα βακτηριακά είδη που κατοικούν εντός της βλεννώδους στιβάδας του παχέος εντέρου, είτε μέσω άμεσης επαφής με τα κύτταρα-ξενιστές, είτε μέσω έμμεσης επικοινωνίας μέσω βακτηριακών μεταβολιτών, μπορεί να επηρεάσουν τη διατήρηση της ομοιόστασης του ξενιστή ή την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών.

Οι τυπικές μικροβιακές αποικίες που βρίσκονται πάνω ή μέσα στο ανθρώπινο σώμα είναι συνήθως επωφελείς. Αυτές οι μικροβιακές αποικίες εκτελούν μια σειρά από χρήσιμες και απαραίτητες λειτουργίες, για παράδειγμα επικουρούν στην πέψη. Βοηθούν επίσης στην προστασία του οργανισμού από τη διείσδυση παθογόνων μικροβίων. Αυτές οι ωφέλιμες μικροβιακές αποικίες ανταγωνίζονται μεταξύ τους για χώρο και πόρους. Ωστόσο, όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία, αυτές οι αποικίες παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα να ελέγχουν η μία την ανάπτυξη της άλλης, η οποία μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε υπερανάπτυξη μίας ή περισσότερων από τις διαταραγμένες αποικίες που μπορεί να βλάψουν περαιτέρω ορισμένες από τις άλλες μικρότερες ωφέλιμες αποικίες και έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος. Καθώς καταστρέφονται περισσότερες ωφέλιμες αποικίες, καθιστώντας την ανισορροπία πιο έντονη, εμφανίζονται περισσότερα προβλήματα υπερανάπτυξης επειδή οι κατεστραμμένες αποικίες είναι λιγότερο ικανές να ελέγξουν την ανάπτυξη των υπερανάπτυξης. Εάν αυτό παραμείνει ανεξέλεγκτο για αρκετό καιρό, θα εμφανιστεί μια διάχυτη και χρόνια ανισορροπία μεταξύ των αποικιών, η οποία τελικά ελαχιστοποιεί την ευεργετική φύση αυτών των αποικιών στο σύνολό τους [12].

Η παρουσία προφλεγμονωδών μορίων στον εντερικό αυλό, ωθεί το εντερικό επιθήλιο να παράγει αντιδραστικά κάποιες ουσίες, όπως υπεροξείδιο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ), ρίζες υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) και ρίζες νιτρικού οξειδίου, αλλάζοντας έτσι δραματικά το περιβάλλον του αυλού. Καθώς οι ενεργές ρίζες αζώτου και οξυγόνου μετατρέπονται σε τοξικά προϊόντα, τα υποπροϊόντα τους, τα S-οξειδία, τα N-οξειδία και τα νιτρικά άλατα ανοίγουν νέες μεταβολικές εναλλακτικές, ευνοώντας την ανάπτυξη δυνητικά αναερόβιων μικροβίων όπως τα *Enterobacteriaceae*. Ως εκ τούτου, το οικοσύστημα της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να μεταπέσει σε μια κατάσταση δυσβίωσης, στην οποία η συγγενής προστατευτική λειτουργία, ο δομικός και ιστολογικός ρόλος και οι μεταβολικές

δραστηριότητες παρουσιάζονται εξασθενημένες. Ακολουθεί μια υπερανάπτυξη δυναμικά επιβλαβών βακτηρίων (παθογόνων), που προκαλείται από εισβολή ή εξαφάνιση μεμονωμένων μελών.

Οι βακτηριακές κοινότητες που κατοικούν στα άπω τμήματα του παχέος εντέρου, βρίσκονται σε διαρκή ανταγωνισμό για τις περιορισμένες ποσότητες υδατανθράκων που προέρχονται από τη διατροφή ή βρίσκονται στην βλέννα του ξενιστή. Οι τροποποιήσεις της διατροφής αλλάζουν τη δομή της μικροβιακής κοινότητας, ενώ διατηρούν την κυριαρχία των αναερόβιων *Clostridiaceae* και *Bacteroidaceae*. Τα εντεροβακτηρίδια δεν είναι σε θέση να ανταγωνιστούν τα παραπάνω αναερόβια βακτήρια για θρεπτικά συστατικά.

Η δυσβιοτική μικροβιακή χλωρίδα χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη βακτηρίων με αυξημένη ικανότητα προσκόλλησης στον εντερικό βλεννογόνο και από ελαττωματική λειτουργία του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου.

Η φυσιολογική μικροχλωρίδα προστατεύει τις επιφάνειες του επιθηλίου. Η απώλειά της δημιουργεί ένα οικολογικό κενό το οποίο επιτρέπει σε άλλους οργανισμούς να δημιουργήσουν αποικισμό καταλαμβάνοντας τις κενές κυτταρικές επιφάνειες και εκμεταλλευόμενοι την υπερβολική ποσότητα θρεπτικών συστατικών. Η κατάρρευση της φυσιολογικής χλωρίδας εκδηλώνεται πάντα με υπερανάπτυξη ζυμομύκητων και αποικισμό με νοσοκομειακά βακτήρια όπως η *Klebsiella pneumoniae* και *P.aeruginosa*.

Η δυσβίωση μπορεί να εμφανιστεί σε πολλά στάδια κατά την διάρκεια της ζωής και μπορεί να προκληθεί από πολλές διαφορετικές πηγές. Τα αντιβιοτικά, για παράδειγμα, συχνά συμβάλλουν σημαντικά στις διαταραχές του μικροβιώματος. Δεν θα επηρεαστούν όλα τα μικρόβια με τον ίδιο τρόπο εξαιτίας των αντιβιοτικών, και έτσι μπορεί να αλλάξει η ισορροπία διαφορετικών τύπων μικροβίων καθώς και ο συνολικός τους αριθμός.

Οι μικροοργανισμοί του εντερικού αυλού, αποτρέπουν τον παθογόνο αποικισμό, ανταγωνιζόμενοι για σημεία προσκόλλησης και θρεπτικά συστατικά και εκκρίνοντας αντιμικροβιακές ουσίες. Η έκκριση αυτών των ουσιών προκαλεί αφενός, μείωση του επιπέδου διαφόρων βακτηριακών προϊόντων που είναι επιβλαβή τον ξενιστή (λιποπολυσακχαρίτες, πεπτιδογλυκάνες και υπεραντιγόνα) και αφετέρου ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση. Η έκκριση στρώματος βλέννας από τον εντερικό αυλό περιορίζει την έκθεση των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου σε βακτήρια. Στα υγιή άτομα, το χόριο περιέχει φυσιολογικά μια ποικιλία από ανοσοκύτταρα που εκκρίνουν κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένων των αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών TGF-β και IL-10 που ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Επιπλέον, μεσολαβητές με αντιφλεγμονώδη δράση, περιορίζουν την υπερβολική είσοδο εντερικής μικροχλωρίδας και προστατεύουν επιπλέον από τα παθογόνα βακτήρια. Η φαγοκυττάρωση που επιτελείται από τα μακροφάγα, συνεπικουρεί στην αποτροπή εισόδου των βακτηρίων στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου, ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο μια πιθανή βλάβη των ιστών [13].

Το στόμα εκτίθεται συχνά σε νέα μικρόβια από το περιβάλλον και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιακές διαταραχές της στοματικής κοιλότητας καθώς επίσης του στομάχου και των εντέρων. Οι μεγάλες ποσότητες βλέννας ως αποτέλεσμα σοβαρής βλεννογονίτιδας, σε συνδυασμό με την απώλεια του γαστρικού φραγμού, επεκτείνει την περιοχή των πιθανών θέσεων για αποικισμό σε όλο το μήκος της πεπτικής οδού.

### **2.2.3 Αιτίες και προδιαθεσικοί παράγοντες**

Η δυσβίωση μπορεί να προκληθεί από διάφορες αιτίες, όπως τη χρήση των αντιβιοτικών, την ηπατική νόσο, τη διατροφή, την κατάχρηση αλκοόλ.

Οι διάφοροι παράγοντες, όπως τα φάρμακα, το ψυχολογικό και σωματικό στρες, η ακτινοβολία και ο τύπος της διαίτας, αλλοιώνουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας, επηρεάζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την βακτηριακή μεταβολική δραστηριότητα και την κατανομή της τοπικής χλωρίδας, θέτοντας τις βάσεις για την δημιουργία φλεγμονής. Αλλάζοντας οι ισορροπίες μεταξύ παθογόνων και μη, ενισχύεται ο αποικισμός του εντέρου από επιβλαβή βακτήρια. Η φλεγμονώδης απόκριση στην εισβολή των παθογόνων, μπορεί να λειτουργήσει υπέρ του αποικισμού τους, ενισχύοντας περαιτέρω τη μολυσματικότητά τους. Έτσι, μια μεταβολή της μικροχλωρίδας του εντέρου, που ξεκινά από ξενιστές και περιβαλλοντικούς παράγοντες, μπορεί να συμμετέχει στην έναρξη ασθενειών που προκαλούνται από μολυσματικούς παράγοντες.

#### **2.2.3.1 Ο ρόλος της διατροφής στην δυσβίωση**

Η μικροχλωρίδα διαμορφώνεται μέσω της διατροφής και των διατροφικών συνηθειών. Μια διαίτα, για παράδειγμα, υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, αυξάνει την ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος, καθώς ενισχύει τον εντερότυπο *Bacteroides*, και *Ruminococcus*. Οι δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες και επεξεργασμένα σάκχαρα, συνδέονται πολύ συχνά με τη δυσβίωση στον εντερικό αυλό. Η κατανάλωση σύνθετων υδατανθράκων ενισχύει την ανάπτυξη του εντερότυπου της *Prevotella* στην μικροχλωρίδα του εντέρου. Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά και ιχθυέλαια θεωρούνται πιο ευνοϊκές για το έντερο λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Τα βρέφη που τρέφονται με εξωγενές γάλα, εμφανίζουν σταθερά μια πιο διαφοροποιημένη μικροχλωρίδα του εντέρου σε σχέση με τα βρέφη που θηλάζουν.

#### **2.2.3.2 Αντιβιοτικά και δυσβίωση**

Πολλά αντιβιοτικά ασκούν επίσης αρνητική επίδραση στη γενική μικροχλωρίδα. Πολύ ευαίσθητα βακτήρια όπως η *Neisseria spp.* καταστέλλονται από ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακών παραγόντων, ενώ οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας *Viridans*, όπως ο *Streptococcus mitis* και ο *Streptococcus oralis*, και άλλα σπάνια συγγενικά βακτήρια, όπως το *Rothia mucilaginosa* και το

*Carnocytophaga*, είναι οριακά ευαίσθητα έως και καθόλου. Ειδικότερα για τα αντιβιοτικά, οι πενικιλίνες, η ριφαμπίνη, η κλινδαμυκίνη, οι μακρολίδες, η βακτριρακίνη και η βανκομυκίνη επηρεάζουν σημαντικά την αντίσταση στον αποικισμό, πιθανώς επειδή αναστέλλουν τους θετικούς κατά Gram μη σποριογόνους βακίλους που παράγουν γαλακτικό οξύ, όπως τα *Bifidobacteria*. Ορισμένες κεφαλοσπορίνες είναι επίσης επιζήμιες, ενώ η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και οι κινολόνες έχουν χαρακτηριστεί «φιλικές».

### 2.2.3.3 Άλλοι παράγοντες

Τα αντιόξινα όπως οι αναστολείς της ισταμίνης-2 (H2) και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, προκαλούν μειωμένη γαστρική οξύτητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του φυσικού φραγμού που αποτρέπει τον γαστρικό και εντερικό αποικισμό από παθογόνο μικροχλωρίδα στοματικής προελεύσεως, η οποία είναι ανθεκτική στους περισσότερους από τους αντιμικροβιακούς παράγοντες.

Τα στοματικά διαλύματα χλωρεξιδίνης που χρησιμοποιούνται για την ελαχιστοποίηση της οδοντικής πλάκας και της ουλίτιδας επηρεάζουν επίσης τη μικροχλωρίδα.

### 2.2.4 Κατηγοριοποίηση

Ο Maayan Levy (2017) διέκρινε τρεις τύπους δυσβίωσης: την απώλεια των ωφέλιμων βακτηρίων, την υπερανάπτυξη των δυνητικά παθογόνων βακτηρίων και την απώλεια της συνολικής βακτηριακής ποικιλότητας.

Υπάρχουν διάφοροι τύποι μικροοργανισμών που βρίσκονται μέσα και πάνω στο ανθρώπινο δέρμα, γνωστοί ως χλωρίδα του δέρματος. Η δυσβίωση μπορεί να αφορά και αυτές τις μικροβιακές κοινότητες.

Ο γυναικείος κόλπος περιέχει το δικό του μικροβίωμα, την λεγόμενη κολπική χλωρίδα, η οποία μπορεί να διαταραχθεί και να οδηγήσει σε κατάσταση δυσβίωσης στην συγκεκριμένη περιοχή. Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην προαγωγή της δυσβίωσης του γυναικείου κόλπου είναι πολύ σημαντικός.

## 2.3 Νοσήματα που σχετίζονται με την δυσβίωση

Για αρκετά χρόνια, ο πιθανός ρόλος του μικροβιώματος στην υγεία και τις ασθένειες παρέμενε χωρίς μελέτη και παρατήρηση. Με την εισαγωγή νέων βιοτεχνολογιών κατέστη δυνατή η κατανόηση της σύνθεσης και των λειτουργιών του μικροβιώματος. Σε κάθε δεδομένη στιγμή, φέρουμε 3 έως 6 κιλά βακτηρίων, που περιέχουν περίπου 3 εκατομμύρια γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες. Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν αρκετές μικροβιακές κοινότητες που βρίσκονται σε μια ισορροπία.

Ένας σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει το μικροβίωμα του εντέρου, είναι η διατήρηση της ομοιόστασης με τον ξενιστή. Το μικροβίωμα του εντέρου είναι θεμελιώδες για την ανθρώπινη

φυσιολογία, την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, την πέψη, την αποθήκευση λίπους, τη ρύθμιση της αγγειογένεσης και άλλων διεργασιών. Μερικοί από τους μικροοργανισμούς του μικροβιώματος του εντέρου κωδικοποιούν πρωτεΐνες, όπως ένζυμα που απαιτούνται για την υδρόλυση ουσιών ή τη σύνθεση βιταμινών.

Προαναφέρθηκε ότι τα πιο κοινά βακτήρια που ζουν στο υγιές έντερο είναι τα *Firmicutes*, τα *Bacteroidetes* και τα *Actinobacteria*, ενώ τα *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* και *Verrucomicrobia* είναι συνήθως πιο σπάνια. Έχει επίσης αναφερθεί η παρουσία αρχαίων (ειδικά *Methanobrevibacter smithii*), ζυμομυκήτων και φάγων. Η περιεκτικότητα σε μικροβίωμα ποικίλλει πάρα πολύ από το ένα άτομο στο άλλο και μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, η διατροφή, ορμονικοί κύκλοι, φάρμακα και ασθένειες.

Η αλλοίωση του μικροβιώματος του εντέρου έχει την ικανότητα να επηρεάζει δραματικά τα αποτελέσματα της υγείας. Έχει αποδειχθεί ότι σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, η αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του αλλοιωμένου μικροβιώματος του εντέρου, επηρεάζει την παθογένεση αρκετών παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος, το μεταβολικό σύνδρομο, το σύνδρομο φλεγμονώδους εντέρου, τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και πολλές αυτοάνοσες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, του διαβήτη τύπου 1, της σπονδυλαρθρίτιδας, της σκλήρυνσης κατά πλάκας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

### 2.3.1 Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ)

Οι αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως πιθανοί παράγοντες πυροδότησης για την εμφάνιση μυοσκελετικών διαταραχών όπως η ΟΑ. Ο πιο αναγνωρισμένος συνδετικός παράγοντας μεταξύ αυτών των δύο διαταραχών μπορεί να αντιπροσωπεύεται από την κοινή εμφάνιση μιας χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Η ΟΑ και η δυσβίωση του εντέρου μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως η γήρανση, το φύλο, η παχυσαρκία και η διατροφή. Δεδομένου ότι η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να αλλάξει από διάφορους παράγοντες όπως η καθιστική ζωή, η χρήση φαρμάκων, το κάπνισμα, το στρες, τα ταξίδια, οι λανθασμένες διατροφικές συνήθειες κ.λπ., η διατήρηση της κατάστασης της υγείας της εντερικής χλωρίδας είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόληψη της εμφάνισης της ΟΑ [12][13].

### 2.3.2. Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Έχουν πλέον εντοπιστεί 3 κύρια παθογόνα που σχετίζονται κυρίως με τα ΙΦΝΕ. Πρόκειται για τα παθογόνα *Mycobacterium avium paratuberculosis*, την διηθητική *Escherichia coli*, που έχει βρεθεί συχνά σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και το *Clostridium difficile*, το οποίο έχει ανιχνευθεί επίσης και σε ασθενείς με υποτροπή και ύφεση της ελκώδους κολίτιδας. Η διαταραχή της μικροχλωρίδας, η λεγόμενη δυσβίωση, φαίνεται να αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες της παθογένεσης των ΙΦΝΕ. Η εντερική

δυσβίωση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να έχει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο μείωσης της ποικιλομορφίας των βακτηρίων, με εντονότερη την μείωση των *Firmicutes* και *Bacteroides* στην εντερική μικροχλωρίδα, που είναι οι 2 πιο άφθονες ομάδες του φυσιολογικού εντερικού μικροβιώματος. Η δυσβίωση στα ΙΦΝΕ, έχει επίσης συσχετιστεί με μικρή αύξηση της οικογένειας των Εντεροβακτηριδίων.1,3,6,8,9, καθώς και με αύξηση 5 άλλων βακτηριακών ειδών: το *Ruminococcus gnavus*, το *Faecalibacterium prausnitzii*, το *Bifidobacterium adolescentis*, το *Dialister invisus* και το *Clostridium cluster* [22].

Το αλλοιωμένο εντερικό μικροβίωμα έχει επίσης συσχετιστεί με μια αυξημένη αποδόμηση της βλεννίνης και με αυξημένη επιθηλιακή διαπερατότητα. Επειδή ο φραγμός του εντερικού βλεννογόνου είναι η πρώτη γραμμή άμυνας έναντι της παθογόνου μικροχλωρίδας του αυλού, αυτή η αποδόμηση μπορεί να είναι ένα ενδιάμεσο βήμα προς τη δυσβίωση και την έναρξη της νόσου. Με αυτό το σκεπτικό, η δυσβίωση θα μπορούσε να είναι πρόδρομος για τα ΙΦΝΕ.

Μελετώνται και πολλοί άλλοι μηχανισμοί που μπορούν να περιγράψουν το ρόλο της δυσβίωσης στην παθογένεση των ΙΦΝΕ. Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς περιλαμβάνει τη μείωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ μαζί με την αύξηση των βακτηρίων που μειώνουν τα θειικά, η οποία παρατηρείται συχνά σε δυσβίωση ασθενών με ΙΦΝΕ. Το βουτυρικό οξύ αποτελεί μια πηγή ενέργειας για τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και είναι απαραίτητο για την προστασία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού έναντι σε δυνητικά παθογόνα. Η μείωση, συνεπώς, των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του επιθηλίου του παχέος εντέρου, που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη βακτηριακή μετατόπιση μέσω των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και του χορίου. Η καταστροφή των εισερχόμενων βακτηρίων που φτάνουν στο χόριο μέσω του διαπερατού επιθηλιακού φραγμού, οδηγεί σε έκκριση φλεγμονωδών ουσιών και κυτοκινών και στην ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης.

Ένα άλλο μοτίβο που παρατηρείται από τη μελέτη της σύνθεσης της μικροχλωρίδας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η απώλεια αμιγώς αναερόβιων όπως τα *Bifidobacteria* και η αύξηση των εν δυνάμει αναερόβιων όπως η *E. Coli*. Αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι το οξυγόνο μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην πρόκληση δυσβίωσης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Στο υγιές έντερο, υπάρχει συνήθως χαμηλό επίπεδο οξυγόνου και μεγάλος πληθυσμός αμιγώς αναερόβιων. Ωστόσο, στη δυσβίωση, υπάρχει μείωση στα *Firmicutes*, τα οποία είναι αμιγώς αναερόβια, και μια αύξηση στα εν δυνάμει αναερόβια όπως τα *Enterobacteriaceae*. Αυτή η αλλαγή στο έντερο από αμιγώς σε εν δυνάμει αναερόβια υποδηλώνει ότι υπάρχει διαταραχή στα επίπεδα οξυγόνου στο έντερο, το οποίο μπορεί να αποτελεί έναν από τους αιτιολογικούς παράγοντες της δυσβίωσης [25][27].

Διερευνώντας τον ρόλο της δυσβίωσης ως αιτιολογικού παράγοντα των ΙΦΝΕ, έχει πιθανολογηθεί ότι ο μεταβολισμός του χολικού οξέος μπορεί επίσης να παίζει σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό της σχετιζόμενης με τη δυσβίωση εμφάνισης των ΙΦΝΕ. Μέσα στον εντερικό αυλό, τα

βακτήρια παίζουν ρόλο στις αντιδράσεις που είναι υπεύθυνες για τον μετασχηματισμό του χολικού οξέος. Τα χολικά οξέα έχουν πολλές μεταβολικές λειτουργίες όπως η απορρόφηση λιπιδίων, η διατήρηση της ομοιόστασης της χοληστερόλης και δρουν ως αντιφλεγμονώδη μόρια που είναι ικανά να μειώσουν την προφλεγμονώδη σύνθεση κυτοκίνης στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα. Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με ΙΦΝΕ εμφανίζουν το χαρακτηριστικό πρότυπο δυσβίωσης και τον ελαττωματικό μεταβολισμό χολικού οξέος στο έντερο, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μιας έξαρσης των ΙΦΝΕ.

### 2.3.3. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια ασθένεια που βρίσκεται σε έξαρση σε πολλές χώρες σε όλο τον κόσμο. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του 2022, περίπου 1 δισεκατομμύριο ενήλικες και 39 εκατομμύρια παιδιά είναι παχύσαρκοι παγκοσμίως. Η παχυσαρκία είναι μια μεταβολική διαταραχή που περιλαμβάνει υπερβολική ποσότητα αποθήκευσης σωματικού λίπους και θεωρείται πως προκαλείται από διαταραχή ενέργειας η οποία εκφράζεται με χαμηλή ενεργειακή δαπάνη και αυξανόμενη θερμιδική πρόσληψη. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η παχυσαρκία είναι μια πιο περίπλοκη ασθένεια που σχετίζεται με εντερική δυσβίωση [29].

Στα παχύσαρκα άτομα, υπάρχει συνολική μείωση της βακτηριακής ποικιλότητας του εντέρου. Σε μια πλειονότητα μελετών, η παχυσαρκία φαίνεται να σχετίζεται με μια αλλοιωμένη αναλογία μεταξύ *Bacteroidetes* και *Firmicutes*, η οποία δείχνει μείωση του *Bacteroidetes* και αύξηση των *Firmicutes*. Αυτή η αναλογία συσχετίζεται με το σωματικό βάρος και τη συσσώρευση σωματικού λίπους, αποδεικνύοντας ότι τα πιο παχύσαρκα άτομα έχουν μια πιο δυσανάλογη αναλογία αυτών των βακτηρίων. Η ποσότητα των *Bacteroidetes* φαίνεται να είναι σημαντική στην παχυσαρκία, καθώς τα παχύσαρκα άτομα που ακολουθούν δίαιτα περιορισμένων θερμίδων με απώλεια σωματικού βάρους δείχνουν ότι υπάρχει αυξημένη αναλογία ειδών *Bacteroidetes* στην εντερική μικροχλωρίδα [30][34].

Η παχυσαρκία πιθανολογείται ότι επηρεάζει την ισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη μετατόπιση βακτηριακού αντιγόνου, με αποτέλεσμα μια χρόνια φλεγμονή και συνοδές μειωμένες μεταβολικές λειτουργίες όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη.

### 2.3.4 Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία (2022), 130 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ). Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή παραγωγή ή χρήση ινσουλίνης, η οποία απαιτείται για τη μετατροπή των σακχάρων και των αμύλων σε ενέργεια για τη λειτουργία του οργανισμού. Υπάρχουν 2 κύριοι τύποι ΣΔ: ο τύπος 1 και ο τύπος 2. Ο ΣΔ τύπου 1 ή ο ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, είναι μια αυτοάνοση νόσος που συνήθως διαγιγνώσκεται σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες και προκαλείται

από διαταραχή της παραγωγής ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα στο πάγκρεας. Ο ΣΔ τύπου 2 ή ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, συνήθως διαγιγνώσκεται σε ενήλικες και χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα το σώμα να μην ανταποκρίνεται στην παραχθείσα ποσότητα [30].

Ο ΣΔ τύπου 2 μπορεί να επιδεινωθεί από την παχυσαρκία, καθώς αποτελεί την πιο συχνή μορφή διαβήτη που διαγιγνώσκεται. Αν και ο τύπου 1 και ο τύπου 2, προκαλούνται από διαφορετικούς μηχανισμούς, μελέτες έχουν δείξει ότι και οι δύο τύποι συνοδεύονται από μια δυσβιοτική εντερική μικροχλωρίδα, η οποία μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου.

Όπως και σε άλλες ασθένειες που σχετίζονται με εντερική δυσβίωση, δεν είναι σαφές εάν η μη ισορροπημένη μικροχλωρίδα είναι αιτιολογικός παράγοντας ή αποτέλεσμα του διαβήτη. Ωστόσο, διάφορες μελέτες υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 [31].

### 2.3.5 Αυτισμός

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ΔΑΦ), είναι μια ομάδα διαταραχών που περιλαμβάνουν τον αυτισμό και το σύνδρομο Asperger που χαρακτηρίζονται από κοινωνικά και επικοινωνιακά ελλείμματα, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και μερικές φορές γνωστικές καθυστερήσεις.

Η ακριβής αιτία της ΔΑΦ είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ωστόσο, υπάρχουν ισχυρές υπόνοιες ότι η εντερική δυσβίωση μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεση της ΔΑΦ, ιδιαίτερα στον αυτισμό. Αυτή η σύνδεση μεταξύ της ΔΑΦ και της δυσβίωσης ενισχύεται από διάφορες μελέτες που δείχνουν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου και οι μεταβολίτες της φαίνεται να επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του άξονα εντέρου-εγκεφάλου, ο οποίος μπορεί να επικοινωνήσει με το κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω νευρικών, ενδοκρινικών και ανοσολογικών οδών, επηρεάζοντας τις λειτουργίες του εγκεφάλου.

Η αλλοιωμένη μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να προκαλέσει τη σύνθεση νευροτοξινών, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη νευροανάπτυξη, προκαλώντας αλλαγές στη χημεία και τη συμπεριφορά του εγκεφάλου. Στη συνέχεια, αυτές οι νευρωνικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη δυσβίωση οδηγούν στην πρόκληση αλλαγών συμπεριφοράς όπως αυξημένο άγχος, κατάθλιψη και γνωστική δυσλειτουργία, τα οποία είναι όλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της ΔΑΦ.

Σε παιδιά με αυτισμό, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου και των γαστρεντερικών διαταραχών. Τα κοινά γαστρεντερικά προβλήματα σε αυτιστικά παιδιά περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροια, κοιλιακό φούσκωμα, εντερική δυσβίωση και αυξημένη διαπερατότητα της εντερικής μεμβράνης. Μελέτες διαπίστωσαν ότι υπήρξε μείωση στα *Firmicutes* και σε ωφέλιμα βακτήρια όπως τα *Bifidobacteria* και το *Prevotella*, και αύξηση των *Bacteroidetes* και δυνητικά



παθογόνων βακτηρίων όπως τα *Proteobacteria* και τα *Clostridiales*. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο το *Clostridiales* μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση του αυτισμού είναι η παραγωγή προπιονικού οξέος, το οποίο μπορεί να διαπεράσει το φυσιολογικό φραγμό μεταξύ του εντέρου και του αίματος και να διεισδύσει στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπου μπορεί να αλλοιώσει πολλές από τις λειτουργίες του εγκεφάλου, προκαλώντας γνωστικές βλάβες και συμπτώματα που συνήθως αποδίδονται στον αυτισμό [35].

### 2.3.6 Καρκίνος

Η εντερική δυσβίωση έχει επίσης συνδεθεί με τον Ορθοκολικό Καρκίνο (ΟΚΚ), ο οποίος αποτελεί τον τρίτο πιο συχνό καρκίνος και η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Οι παράγοντες κινδύνου του ΟΚΚ περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τον ΣΔ, την διατροφή που αποτελείται από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και πρωτεΐνες, τα οποία συνδέονται επίσης με την εντερική δυσβίωση. Αυτό υποδηλώνει ότι η δυσβίωση μπορεί επίσης να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην παθογένεση του ΟΚΚ. Ένα γενικό μοτίβο δυσβίωσης έχει βρεθεί σε ασθενείς σε ΟΚΚ που περιλαμβάνει μείωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ μαζί με αύξηση της αναλογίας αρκετών δυνητικά παθογόνων βακτηρίων. Έτσι, βρέθηκε ότι υπάρχει μείωση στα *Proteobacteria*, *Bifidobacteria* και *Prevotella*, ενώ υπάρχει αύξηση στα *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae* και *Fusobacteria* [41].

Διάφορες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι 2 συγκεκριμένα είδη βακτηρίων, *Akkermansia muciniphila* και *Fusobacterium nucleatum*, είναι αυξημένα στους ιστούς ασθενών με ΟΚΚ. Και τα δύο αυτά βακτηριακά είδη σχετίζονται με ισχυρές τοπικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις, οι οποίες μπορεί να εμπλέκονται σε ασθένειες που σχετίζονται με φλεγμονή και θα ήταν αντιπροσωπευτικές υψηλού κινδύνου για ΟΚΚ. Βρέθηκε επίσης ότι η σύνθεση και ο αριθμός του αυλού των κυρίαρχων μικροβιακών ειδών που παρατηρούνται στη δυσβίωση που σχετίζεται με το ΟΚΚ, διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και το στάδιο του όγκου. Οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου κατά τη διάρκεια της δυσβίωσης σχετίζονται με την ογκογένεση και φαίνεται να συμβάλλουν σε αυτή τη διαδικασία. Διάφορες μελέτες που διερευνούν το ρόλο της δυσβίωσης στην ανάπτυξη του ΟΚΚ έχουν προτείνει πολλαπλούς μηχανισμούς για το πώς μπορεί να συμβεί αυτό. Ένας τέτοιος μηχανισμός περιλαμβάνει την απουσία κορεσμένων λιπαρών οξέων, τα οποία μειώνονται σημαντικά στη μικροχλωρίδα των κοπράνων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του ΟΚΚ, υποδηλώνοντας ότι είναι σημαντικά για την προστασία από την ογκογένεση. Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει την υπερπαραγωγή ειδικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την έμφυτη ανοσία και είναι σημαντικές για την προστασία από παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων πολλών gram-αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων, μυκήτων και ιών με περίβλημα. Σε σποραδικούς ασθενείς με ΟΚΚ με αδενωματώδεις πολύποδες, η υπερπαραγωγή αυτών των πρωτεϊνών, μπορεί να προκαλέσει δυσβίωση,

επειδή υπάρχει συσχέτιση της αύξησής τους με την μείωση των ωφέλιμων βακτηριδίων, συμπεριλαμβανομένου του *Bifidobacterium infantis* [42].

Ο αλλοιωμένος μεταβολισμός της μικροχλωρίδας που υπάρχει στη δυσβίωση θεωρείται επίσης ότι απελευθερώνει τοξικούς μεταβολίτες, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται με νεοπλασματικές αλλαγές στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Η εντερική δυσβίωση πιστεύεται ότι συμβάλλει στην επιδείνωση της χρόνιας φλεγμονής, η οποία πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης ΟΚΚ των περιπτώσεων που σχετίζεται με την κολίτιδα.

### 2.3.7 Διατροφικές διαταραχές

Έχει αποδειχθεί πως οι διατροφικές διαταραχές συνδέονται με διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου, με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στη μετατόπιση της βακτηριακής ποικιλομορφίας για καθεμία διαταραχή.

Η μικροχλωρίδα του εντέρου εμπλέκεται στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού μέσω της πέψης δύσπεπτων πολυσακχαριτών για τον ξενιστή. Η μικροχλωρίδα οδηγεί στην παραγωγή προπιονικού, βουτυρικού και οξικού οξέος. Τα οξέα αυτά αντιπροσωπεύουν το 10% της ημερήσιας παροχής ενέργειας στον άνθρωπο. Επίσης, επηρεάζουν την ευαισθησία του οργανισμού στην ινσουλίνη, μειώνουν την συσσώρευση λίπους, βελτιώνουν την κινητικότητα του εντέρου και την απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και ενεργοποιούν την ανοσία του ξενιστή. Η μικροχλωρίδα του εντέρου ρυθμίζει επίσης τον ενεργειακό μεταβολισμό διεγείροντας την εναπόθεση τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα καθώς και τη σύνθεση και λιπογένεση τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης. Αντίθετα, αναστέλλει την οξείδωση των λιπαρών οξέων, την κετογένεση και την κατανάλωση γλυκόζης. Ως εκ τούτου, μια αλλαγή στην μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να συνδεθεί με μια ενεργειακή ανωμαλία.

Σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία, μελέτες έχουν δείξει πολλαπλασιασμό του *M. smithii* και μείωση των ειδών *Lactobacillus*, ιδίως μείωση του *Lactobacillus plantarum*. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα του εντέρου των ατόμων με ανορεξία φαίνεται να παρουσιάζει χαμηλότερη συνολική ποικιλομορφία [47].

### 2.3.8 Νευροεκφυλιστική νόσος

Μελέτες έχουν επισημάνει τη σχέση μεταξύ της ρυθμιστικής επίδρασης της διαίτας στη γνωστική λειτουργία και τη συμπεριφορά με τις αλλαγές σύνθεσης στον μικροβιακό πληθυσμό του εντέρου. Η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Οι γνωστικές βλάβες και η αυξημένη νευροφλεγμονή που προκαλείται από δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά φαίνεται ότι εξαρτώνται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Επιπλέον, οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά

αυξάνουν συμπεριφορές που μοιάζουν με άγχος και αυτή η συσχέτιση φαίνεται επίσης να εξαρτάται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου.

Υπάρχουν πρόσθετες μελέτες που υπογραμμίζουν το ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στη μεσολάβηση των επιδράσεων των προαναφερθέντων διατροφικών προτύπων. Μια δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες θα είχε ως αποτέλεσμα αύξηση των μικροβιακών παραπροϊόντων, ωφέλιμων για την γνωστική λειτουργία [50][51][52].

### **2.3.9 Κίρρωση ήπατος και ηπατίτιδες**

Σε μελέτες από ευρήματα μετά από μέτρηση της μικροχλωρίδας των κοπράνων, των οργανικών οξέων και των λιπιδίων του πλάσματος σε ασθενείς με ηπατικό καρκίνο, τα επίπεδα στον ορό των φωσφολιπιδίων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, του εικοσαπεντανοϊκού οξέος, του αραχιδονικού οξέος και του εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος, είχαν σημαντικές συσχετίσεις με συγκεκριμένη χλωρίδα των κοπράνων, όπως *Bifidobacterium*, *Bacteroillus*, *Lactoocter*, *Enterobacteriaceae* και *Candida*. Αυτές οι συσχετίσεις έδειξαν ότι η ίδια η χρόνια ηπατική νόσος τροποποιεί τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων που προκαλείται από την εντερική χλωρίδα. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου και του μεταβολισμού του ξενιστή διαφέρει ανάλογα με τη μεταβολική δραστηριότητα του ήπατος, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει μεμονωμένο «δίκτυο εντέρου-μικροβίωσης-ήπατος» σε κάθε κλινική οντότητα ασθένειας [36].

Όσον αφορά την ηπατική βλάβη και το μεταβολισμό σε ασθενείς με ηπατίτιδα C, η λοίμωξη γονότυπου 3 από τον ιό της ηπατίτιδας C διατάραξε την ομοιόσταση της γλυκόζης μέσω αρκετών άμεσων και έμμεσων μηχανισμών, οδηγώντας τόσο σε ηπατική όσο και σε εξωηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και επιτάχυνση της εξέλιξης της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, οι αλλαγές στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και στον μεταβολισμό των λιπιδίων που προκαλούνται από την πρωτεΐνη του πυρήνα της ηπατίτιδας C πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων [38].

Ο σχετιζόμενο με την παχυσαρκία ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποδόθηκε πρόσφατα σε μοριακούς μηχανισμούς όπως η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από την αναδιαμόρφωση του λιπώδους ιστού, την έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων, τη μεταβολή της μικροχλωρίδας του εντέρου και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

### **2.3.10 Καρδιαγγειακές παθήσεις**

Η καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει πολλαπλές νοσολογικές οντότητες, όπως τη στεφανιαία νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την αρτηριακή υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια. Των κλινικών εκδηλώσεων της καρδιαγγειακής νόσου, προηγούνται υποκλινικές διαταραχές στα αγγεία, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αρτηριακή δυσκαμψία. Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκαν

σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση του ρόλου του μικροβιώματος στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής φυσιολογίας και της εξέλιξης της νόσου.

Έχει ήδη επιβεβαιωθεί η υψηλή βακτηριακή ποικιλομορφία στις αθηρωματικές πλάκες και η σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας και της σταθερότητας της πλάκας. Η παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης χαρακτηρίζεται από μια αρχική προσβολή του ενδοθηλίου, ακολουθούμενη από συσσώρευση λιπιδίων και προσκόλληση μακροφάγων και άλλων ανοσοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα. Η αθηροσκλήρωση έχει τόσο μεταβολικά όσο και φλεγμονώδη συστατικά, καθένα από τα οποία μπορεί να επηρεαστεί από αλλοιώσεις στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Τα στοιχεία που συνδέουν τη μικροχλωρίδα με την αθηροσκλήρωση έγιναν αντιληπτά για πρώτη φορά από την παρατήρηση ότι οι αθηρωματικές πλάκες περιέχουν διάφορα είδη βακτηριακού DNA. Το *Chryseomonas* ήταν παρόν σε όλες τις ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές πλάκες που εξετάστηκαν και ο *Streptococcus* ήταν παρών στην πλειονότητα των δειγμάτων. Αρκετοί από τους βακτηριακούς φυλλότυπους που εντοπίστηκαν στις αθηρωματικές πλάκες εντοπίστηκαν και σε δείγματα μικροχλωρίδας του στόματος και του εντέρου των ίδιων ατόμων, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι απομακρυσμένες μικροβιακές κοινότητες μπορεί να είναι η αρχική πηγή των αθηροσκληρωτικών βακτηρίων [48].

### 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

#### 3.1 Σκοπός μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να κατανοήσουμε εάν η διατροφή του ανθρώπου μπορεί να ασκήσει οποιαδήποτε δράση πάνω σε μια συγκεκριμένη κατηγορία νοσημάτων, τα οποία μπορεί να προκαλούνται ή/και να επηρεάζονται από τη δυσβίωση, δηλαδή την επιβλαβή συνύπαρξη του ανθρώπινου μικροβιώματος με τον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπλέον, έγινε προσπάθεια ανάλυσης και αποσαφήνισης των στοιχείων που εμπλέκονται στο εξεταζόμενο αντικείμενο, όπως ανθρώπινο μικροβίωμα, δυσβίωση και η σχέση τους με τα υπό μελέτη νοσήματα.

#### 3.2 Μέθοδος

Η παρούσα ανασκόπηση στηρίχτηκε σε μελέτες από τη βάση δεδομένων PubMed και από τη μηχανή αναζήτησης Google Scholar. Περιορίστηκε σε μελέτες από το 2000 και έπειτα. Χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα αναζήτησης ώστε να περιληφθούν άρθρα από κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (reviews). Κριτήριο επιλογής των μελετών ήταν να έχουν άμεσα σχετιζόμενο περιεχόμενο με το προς συζήτηση θέμα. Αναζητήθηκαν κείμενα με λέξεις-κλειδιά όπως «gut microbiota» or «gut microbiome» or «beneficial microbiome» or «dysbiosis» AND «disease» or «diet influence» AND «gut microbiota» AND «dysbiosis related» or «nutritional disorders» AND «dysbiosis». Μελετήθηκε ξεχωριστά η επίδραση

της διατροφής σε συγκεκριμένες παθήσεις (στον ΣΔ τύπου 2, στα ΙΦΝΕ, στην ΟΑ, στην παχυσαρκία, στον αυτισμό, στον καρκίνο, στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, στις καρδιαγγειακές παθήσεις και στις παθήσεις του ήπατος) και στον εντερικό μικροβίωμα, επομένως έγινε ξεχωριστή αναζήτηση με λέξεις κλειδιά «inflammatory bowel diseases» AND «gut microbiota» or «exercise diet» AND «neurodegenerative disease» AND «gut microbiome» or «dysbiosis» AND «liver cirrhosis» or «dysbiosis» AND «IBD and IBS» or «intestinal dysbiosis» or «gut microbiota dysbiosis» AND «metabolic disease» or «gut microbiota modulation» or «nutrition» AND «gut microbiota» or «microbiota» AND «cardiovascular function» or «diabetes mellitus» or «type 2 diabetes» AND «diet» or «nutrition» or «dietary patterns» και «gut microbiome» or «gut microbiota» AND «diet» or «dietary patterns». Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ολοκληρώθηκε τον Δεκέμβριο του 2022, επομένως σχετικές μελέτες που αναρτήθηκαν αργότερα δεν συμπεριελήφθησαν.

### **3.3 Αποτελέσματα**

#### **3.3.1 Διατροφή- και οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ)**

Αρκετοί διατροφικοί παράγοντες, έχει αναφερθεί ότι εμπλέκονται στην παθογένεση της ΟΑ. Μεταξύ αυτών που παίζουν βασικό ρόλο, είναι οι βιταμίνες, τα λιπαρά οξέα και το μαγνήσιο [12][13]. Έχει αποδειχθεί ότι η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D και βιταμίνης C είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για την ΟΑ του γόνατος, ενώ ορισμένες ομάδες τροφίμων, όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κρέας και τα πουλερικά είναι ευεργετικές για την ΟΑ του γόνατος [14]. Η βιταμίνη D ρυθμίζει την ομοιόσταση του ασβεστίου στο έντερο, τα νεφρά και τα οστά. Έχει αποδειχθεί ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D συμβάλλει στην παθογένεση της νόσου του Crohn και της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) και η αναπλήρωσή της έχει δείξει θετική επίδραση σε αυτούς τους ασθενείς και μέσω της ρύθμισης του μικροβιώματος [15]. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά μειώνει τον αριθμό των βακτηριακών ειδών στο μικροβίωμα του εντέρου. Επιπλέον, μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετική για την υγεία επειδή ρυθμίζει θετικά το μικροβίωμα του εντέρου [64]. Μια θεωρία που εξηγεί τις αλλαγές του μικροβιώματος του εντέρου που προκαλούνται από τα θρεπτικά συστατικά είναι ότι τα διατροφικά θρεπτικά συστατικά μεταβάλλουν το μικροπεριβάλλον του μικροβιώματος του εντέρου όσον αφορά την ικανότητα πέψης, τη δομή και τις ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα θρεπτικά συστατικά επηρεάζουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του ξενιστή ανάλογα με το μικροβίωμα του εντέρου [16][17]. Οι τροποποιήσεις της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών, και συνεπώς του μικροπεριβάλλοντος του μικροβιώματος του εντέρου, μπορεί να είναι μια ενδιαφέρουσα στρατηγική για την πρόληψη της ΟΑ [18]. Ωστόσο, αυτή η πτυχή πρέπει να τεκμηριωθεί με πρόσθετες μελέτες.

Το μικροβίωμα του εντέρου καθορίζει τη ζύμωση των πρεβιοτικών και τον επακόλουθο μετασχηματισμό τους σε κορεσμένα λιπαρά οξέα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πηγή ενέργειας. Κατά τη διαδικασία αυτής της ζύμωσης παράγονται αρκετοί μεταβολίτες, πολλοί από τους οποίους προκαλούν μια σειρά από βιολογικές δραστηριότητες [19]. Τα πρεβιοτικά αποτελούνται κυρίως από φυτικές ίνες, που υπάρχουν σε μια ποικιλία τροφών όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά ρίζας και όσπρια. Οι φρουκτάνες, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες και ο γαλακτο-ολιγοσακχαρίτης γαλακτάνης ανήκουν στις ομάδες πρεβιοτικών. Έχει αποδειχθεί ότι η ζύμωση πρεβιοτικών όπως οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη ασθενειών όπως η οστεοπόρωση και η ΟΑ. Η κατανάλωση ζυμώσιμων ινών ή οι συνδυασμοί πρεβιοτικών αντιπροσωπεύουν μια καλή στρατηγική για την ενεργοποίηση των μικροβίων του εντέρου και τη βελτίωση των οφελών για την υγεία. Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με μυοσκελετικές παθήσεις αναφέρεται ότι έχουν προδιάθεση για γαστρεντερικές διαταραχές που περιλαμβάνουν δυσπεψία, ναυτία, φούσκωμα στην κοιλιά και ακανόνιστες συνήθειες του εντέρου [20]. Η λήψη υψηλών δόσεων αναλγητικών φαρμακευτικών σκευασμάτων για τον μυοσκελετικό πόνο έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη φυσιολογία και τη μορφολογία του γαστρεντερικού συστήματος προκαλώντας περαιτέρω απώλεια ακεραιότητας του εντερικού φραγμού αλλά και φλεγμονή. Η βιωσιμότητα και η ανάπτυξη του μικροβιώματος του εντέρου ενδέχεται να διαταραχθεί με τη χρήση αυτών των φαρμάκων. Τα πρεβιοτικά και τα πρεβιοτικά μπορεί να έχουν την ικανότητα να αποκαταστήσουν τη λειτουργικότητα του γαστρεντερικού φραγμού και να ρυθμίσουν ευεργετικά την έκκριση προφλεγμονωδών μεσολαβητών ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα, για παράδειγμα, των ειδών *Clostridia*, που είναι γνωστό ότι προκαλούν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών [21]. Η οστεοαρθρίτιδα που σχετίζεται με την παχυσαρκία δυνητικά προκαλείται από μια επίμονη φλεγμονή χαμηλού βαθμού.

Αν και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες, τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η πάθηση μπορεί να προληφθεί ή και να θεραπευθεί με την αποκατάσταση μιας υγιούς μικροβιακής κοινότητας ορισμένων πρεβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της δύσπεπτης πρεβιοτικής ίνας ολιγοφρουκτόζης. Το τελευταίο μπορεί να μειώσει τη συστηματική φλεγμονή και, πιθανώς, να συνεισφέρει στη μείωση της βλάβης του αρθρικού χόνδρου και της εμφάνισης ΟΑ σε παχύσαρκα άτομα.

Η εμφάνιση μιας χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού προηγείται των αλλαγών του μικροβιώματος του εντέρου και της εμφάνισης μυοσκελετικών διαταραχών, όπως η ΟΑ. Η ΟΑ και η δυσβίωση του εντέρου μοιράζονται πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως η γήρανση, το φύλο, η παχυσαρκία και η διατροφή. Δεδομένου ότι η σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να αλλάξει από παράγοντες όπως η καθιστική ζωή, η χρήση φαρμάκων, το κάπνισμα, το στρες, τις λανθασμένες διατροφικές συνήθειες (δυτική διατροφή), κ.λπ., η διατήρηση της κατάστασης της υγείας της εντερικής χλωρίδας, είναι θεμελιώδους σημασίας για την πρόληψη της εμφάνισης ΟΑ. Ο χειρισμός

της εντερικής μικροχλωρίδας, μαζί με τα σχετικά θετικά αποτελέσματα, μπορεί να επιτευχθεί με τη μετάβαση σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής, βασισμένο σε τακτική σωματική δραστηριότητα, υγιεινή διατροφή εμπλουτισμένη με βιταμίνες, μέταλλα και ενισχυτές διατροφής όπως πρεβιοτικά και προβιοτικά και τακτικές συνήθειες ύπνου. Επιπλέον, ο χειρισμός του μικροβιώματος του εντέρου θα μπορούσε να είναι μια δυνητικά νέα παρέμβαση για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη της μεταβολικής ΟΑ. Ωστόσο, αυτό το πεδίο πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

### **3.3.2 Διατροφή και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ)**

Η μικροχλωρίδα διαμορφώνεται μέσω της διατροφής και των διατροφικών συνηθειών. Σε ασθενείς με ΣΕΕ διαπιστώθηκε χαμηλή ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος αναφοράς επέτρεψε την αξιολόγηση της διαφορετικής φυλογενετικής σύνθεσης των μικροβιακών κοινοτήτων, παρέχοντας έτσι την περιγραφή ατόμων με χαμηλό και άτομα με υψηλό περιεχόμενο γονιδίων, αλλά και πληροφορίες όπως ότι τα άτομα με χαμηλό περιεχόμενο γονιδίων παρουσιάζουν φλεγμονή η οποία σχετίζεται με τη μικροχλωρίδα. Σε μια άλλη μελέτη διερευνήθηκε ο αντίκτυπος μιας δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες στο μικροβίωμα του εντέρου. Μετά την κατανάλωση μιας δίαιτας περιορισμένης ενέργειας, ο γονιδιακός πλούτος αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα με χαμηλή μικροβιοματική ποικιλομορφία, ενώ στην ομάδα με υψηλή μικροβιοματική ποικιλομορφία, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι αυξήσεις στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος συσχετίστηκαν σημαντικά με μειώσεις της συνολικής λιπώδους μάζας, της περιφέρειας του ισχίου, της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η διόρθωση του μικροβιακού πλούτου μπορεί να οδηγήσει σε βελτιώσεις στις μεταβολικές διαταραχές [22]. Συνεπώς προκύπτει το ερώτημα ότι, δεδομένου ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα επηρεάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών, θα μπορούσαμε διαμορφώνοντας το μικροβίωμα και κατευθύνοντας το προς ένα βασικό πρότυπο υγείας, να μειώσουμε και τον ατομικό κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών.

Η έρευνα σχετικά με τη σχέση μεταξύ μικροβιώματος και ασθένειας, θα μπορούσε να φέρει μια επανάσταση στον τρόπο ελέγχου, διάγνωσης και θεραπείας ασθενών στο εγγύς μέλλον. Φαίνεται ότι οι μικροβιακές κοινότητες του εντέρου και το ανοσοποιητικό σύστημα, συν-εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της ζωής μας. Οι επιστήμονες συλλέγουν πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο οι μεταβολικοί φαινότυποι αντανακλούν λειτουργίες που κωδικοποιούνται στα γονιδιώματα του ξενιστή και στα μικροβιώματα του εντέρου. Η διαιτητική πρόσληψη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών διαμορφώνει τη δομή της μικροβιακής κοινότητας, η οποία, με τη σειρά της, αλλάζει τη θρεπτική αξία της τροφής που καταναλώνεται. Η σύνδεση μεταξύ του μεταβολισμού των θρεπτικών συστατικών και του ανοσοποιητικού εμφανίζεται σε διάφορα επίπεδα, που κυμαίνονται από την ενδοκρινική σηματοδότηση έως την άμεση αίσθηση των θρεπτικών συστατικών από τα κύτταρα του

ανοσοποιητικού. Για παράδειγμα, η λεπτίνη, μια πλειοτροπική κυτοκίνη, ρυθμίζει την όρεξη, ρυθμίζοντας τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία [24] ενώ τα χαμηλά επίπεδα βουτυρικού οξέος προάγουν την ακεραιότητα του φραγμού του εντερικού επιθηλίου. Μερικοί ανοσολογικοί αισθητήρες αλληλεπιδρούν με κύτταρα του ανοσοποιητικού ή ενεργούν ως μικροβιακά σήματα με τη μορφή μοριακών μοτίβων που σχετίζονται με μικρόβια που τροποποιούν τις τοπικές ανοσολογικές αποκρίσεις του βλεννογόνου μέσω έμφυτων μονοπατιών σηματοδότησης, όπως οι φλεγμονώδεις υποδοχείς, παρέχοντας σήματα με τα οποία το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να παρακολουθεί τις μεταβολικές δραστηριότητες της μικροχλωρίδας.

Μια σειρά διατροφικών προτύπων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, έχει μελετηθεί. Χαρακτηριστική είναι η χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και η επάρκεια σε φυτικές ίνες, με περιορισμένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων. Η υιοθέτηση αυτών των διατροφικών προτύπων συνδέεται γενικά με μειωμένους φλεγμονώδεις δείκτες αίματος σε υγιείς ανθρώπους και μπορεί επίσης να δρουν προστατευτικά όσον αφορά την ανάπτυξη των ΙΦΝΕ. Σε βιοψίες του παχέος εντέρου που ελήφθησαν από γηγενείς Αφρικανούς μετά από 29 ημέρες κατανάλωσης δίαιτας δυτικού τύπου [25], παρατηρήθηκαν αυξημένα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα του βλεννογόνου και μακροφάγα στο χόριο. Αυτή η μελέτη υποστηρίζει την ιδέα μιας ταχέως επαγόμενης μεταβολής της ανοσίας του βλεννογόνου μετά από μια σημαντική αλλαγή στη διατροφή, με ιδιαίτερα ισχυρό αντίκτυπο στο κόλον.

Ωστόσο, κάποιες πτυχές αυτών των διατροφικών προτύπων μπορεί επίσης να προάγουν τη φλεγμονή εάν καταναλωθούν σε υπερβολική ποσότητα. Για παράδειγμα, η κατανάλωση αλκοόλ πάνω από 30 g/ημέρα βρέθηκε ότι συσχετίζεται σημαντικά με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες ορού σε όσους ακολούθησαν την λεγόμενη μεσογειακή διατροφή. Τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης νατρίου (>3200 mcg/ημέρα) μπορεί επίσης να προάγουν τη φλεγμονή. Οι φυτικές δίαιτες μπορεί επίσης να απαιτούν πρόσθετα συμπληρώματα για να διασφαλιστεί η επαρκής πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών όπως η βιταμίνη Β12, το ασβέστιο, ο ψευδάργυρος και η νιασίνη που είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού [26]. Επιπλέον, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των εναλλακτικών διατροφικών προτύπων πιθανότατα περιλαμβάνουν πρόσθετους μη διατροφικούς παράγοντες, όπως η ώρα του γεύματος. Το κικκάδιο ρολόι ασκεί επιρροή στο ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι για παράδειγμα, άνθρωποι με πρότυπα τρόπου ζωής που προκαλούν χρόνια διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού (π.χ. εργαζόμενοι σε βάρδιες) έχουν αυξημένη ευαισθησία σε φλεγμονώδεις και μεταβολικές ασθένειες [27].

Εκτός από την άμεση αλληλεπίδραση με τα κύτταρα και τους υποδοχείς του ανοσοποιητικού, η διατροφή επηρεάζει έμμεσα τη φλεγμονή μέσω της ρύθμισης της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τη φλεγμονή. Τα διαιτητικά λίπη, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και άλλα μικροθρεπτικά συστατικά περιέχουν όλα τα συστατικά τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως υποστρώματα για τη μικροχλωρίδα. Οι μη αφομοίωσιμοι υδατάνθρακες (δηλαδή οι διαιτητικές ίνες)



είναι μια σημαντική πηγή ενέργειας για τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Οι αλλαγές στην κατανάλωση διαιτητικών ινών, παρατηρείται ότι αλλάζουν τη δομή και τη λειτουργία της μικροχλωρίδας του εντέρου εντός ημερών. Πολλές από αυτές τις αλλαγές συμβαίνουν τοπικά κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού ως απόκριση στα γεύματα. Η κατανάλωση ενός γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά θα έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση χολικού οξέος, το οποίο έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες, ιδιαίτερα σε θετικά κατά Gram βακτήρια όπως τα *Bacteroidetes* και τα *Actinobacteria*. Η έκκριση χολικού οξέος και ο επακόλουθος μεταβολισμός του σε ταυροχολικά οξέα, πλούσια σε θείο προάγουν την ανάπτυξη του *Bilophila wadsworthia*, ενός gram-αρνητικού είδους που έχει συσχετιστεί με φλεγμονή του εντέρου [28].

Οι διατροφικές παρεμβάσεις με αποκλεισμό συγκεκριμένων τροφών, έχουν διερευνηθεί ως εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Έτσι λοιπόν, μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε ολιγοσακχαρίτες, δισακχαρίτες, μονοσακχαρίτες και πολυόλες, χρησιμοποιείται παραδοσιακά για τη θεραπεία ασθενών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου για την ανακούφιση των γαστρεντερικών συμπτωμάτων (π.χ. φούσκωμα) και έχει διερευνηθεί πρόσφατα για τα πιθανά οφέλη της και στη διαχείριση της νόσου του Crohn.

### 3.3.3 Διατροφή και παχυσαρκία

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις δυτικές χώρες, αγγίζει τα επιδημικά όρια και ταυτόχρονα παρατηρείται μια δραματική αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για τη διατήρηση της σωματικής μάζας, η πρόσληψη της καθημερινής ενέργειας θα πρέπει να είναι σε ισορροπία με την ενεργειακή δαπάνη μέσω του βασικού μεταβολισμού και της σωματικής δραστηριότητας. Τα τριγλυκερίδια, αποτελούν το πιο αποτελεσματικό μέσο αποθήκευσης ενέργειας. Τα αίτια της παχυσαρκίας ελλείπει παθολογικών καταστάσεων που μπορεί να προκαλέσουν παχυσαρκία (π.χ. υποθυρεοειδισμός, φάρμακα, γενετικοί παράγοντες), μπορούν να αποδοθούν στην αυξημένη κατανάλωση περισσότερων τροφών με υψηλά επίπεδα σακχάρων και κορεσμένων λιπαρών με ταυτόχρονα ελαττωμένη σωματική δραστηριότητα.

Οι Berkow & Barnard, έπειτα από ανασκόπηση 87 μελετών (Vegetarian diets and weight status 2006 PMID: 16673753), ανέφεραν ότι μια χορτοφαγική δίαιτα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την απώλεια βάρους. Διαπίστωσαν επίσης ότι οι χορτοφάγοι έχουν χαμηλότερα ποσοστά καρδιακών παθήσεων, υψηλής αρτηριακής πίεσης, διαβήτη και παχυσαρκίας, επίσης, η απώλεια βάρους σε χορτοφάγους δεν εξαρτάται από την άσκηση. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης ότι μια αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα συνδέεται με μεγαλύτερη δαπάνη θερμίδων μετά από τα γεύματα. Οι χορτοφαγικές δίαιτες μπορεί να είναι καλύτερες για τη διαχείριση του σωματικού βάρους. Επίσης, οι χορτοφάγοι αφενός, καταναλώνουν περισσότερο μαγνήσιο, κάλιο, σίδηρο, θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, φολικό οξύ και βιταμίνες και αφετέρου, καταναλώνουν λιγότερο συνολικό λίπος. Κατά τη διάρκεια μιας πενταετούς

μελέτης στο Ηνωμένο Βασίλειο (Oxford component of the European Prospective Investigation, Tuso et al., 2013), βρέθηκε ότι η μέση ετήσια αύξηση βάρους ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ατόμων που είχαν υιοθετήσει μια διατροφή με λιγότερες ζωικές τροφές. Η μελέτη ανέφερε επίσης ότι τα άτομα που καταναλώναν κρέας είχαν υψηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με αυστηρά χορτοφάγους. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι χορτοφαγικές δίαιτες συνδέονται με χαμηλότερο ΔΜΣ και χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας μεταξύ ενηλίκων και παιδιών [29].

Οι δίαιτες που βασίζονται στα φυτικά τρόφιμα έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες σε σύγκριση με τις δίαιτες που βασίζονται σε ζωικά τρόφιμα. Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες ενεργοποιεί μεταβολές στο εντερικό μικροβίωμα ως προς την εκτέλεση ευεργετικών δράσεων όπως η προστασία από την φλεγμονή, την παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη και τις καρδιακές παθήσεις. Μια συγκριτική μελέτη (Turnbaugh et al. Influence of the Microbiome on the Metabolism of Diet and Dietary Components. 2009b) για τον προσδιορισμό της επίδρασης της διατροφής στη φυσιολογία του ξενιστή μετά από αλλαγή διαίτας χαμηλής σε λιπαρά και πλούσια σε φυτικούς πολυσακχαρίτες σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε ζάχαρη, σε ποντίκια, κατέδειξε αλλαγή στην έκφραση των γονιδίων του εντερικού μικροβιώματος και τις μεταβολικές οδούς, μέσα σε μια μόνο ημέρα. Έχει αναφερθεί επίσης, ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες εμπλουτίζουν την αφθονία των *Bacteroidetes* και μειώνουν την αφθονία των *Firmicutes*.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυνατότητα θεραπευτικής στόχευσης του εντερικού μικροβιώματος για τη μείωση της παχυσαρκίας. Η πλειοψηφία των μελετών μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιήσει προβιοτικά για την αντιστροφή της δυσβίωσης που προκαλείται από διατροφή πλούσια σε λιπαρά. Διαπιστώθηκε μείωση της λιπώδους μάζας ταυτόχρονα με βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ελάττωση της φλεγμονής.

Οι κοινές βραχυπρόθεσμες περιοριστικές δίαιτες που εστιάζουν στον περιορισμό του μεγέθους των μερίδων ή στον περιορισμό των ίδιων των θερμίδων σπάνια προκαλούν μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους και μπορεί να έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία. Η κατανάλωση άφθονου νερού και αρκετών φυτικών ινών οδηγεί σε απώλεια βάρους σε αρκετές κλινικές μελέτες [33]. Τα άτομα που ακολουθούν δίαιτες vegan τείνουν να είναι πιο αδύνατα από αυτά που ακολουθούν την παμφαγία, κάτι που δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένου ότι τα δημητριακά, τα όσπρια, τα λαχανικά και τα φρούτα είναι χαμηλά σε λιπαρά και πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες και φυτικές ίνες. Τυχαιοποιημένες δοκιμές δείχνουν ότι οι δίαιτες χαμηλών λιπαρών vegan προάγουν μεγαλύτερη απώλεια βάρους από τις τυπικές δίαιτες χαμηλών λιπαρών και βελτιώνουν τα λιπίδια του πλάσματος και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, και σε συνδυασμό με την άσκηση, οδηγούν σε παρατεταμένη απώλεια βάρους.

Η επίδραση μιας χορτοφαγικής διαίτας χαμηλών λιπαρών στο σωματικό βάρος αποδίδεται κυρίως στη χαμηλή ενεργειακή της πυκνότητα. Δηλαδή, επειδή η δίαιτα είναι πολύ χαμηλή σε λιπαρά και υψηλή σε φυτικές ίνες (που ουσιαστικά δεν έχουν θερμίδες), η ενεργειακή πρόσληψη πέφτει χωρίς

να χρειάζεται κάποιος να μειώσει σκόπιμα τις θερμίδες. Ένας δευτερεύων παράγοντας που συμβάλλει στην απώλεια βάρους είναι η τάση μιας vegan διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά να αυξάνει τη μεταγευματική ενεργειακή δαπάνη. Κατά την περίοδο μετά το γεύμα, καθώς τα τρόφιμα αφομοιώνονται και τα θρεπτικά συστατικά τους απορροφώνται, η ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται - μια επίδραση που ονομάζεται θερμική επίδραση της τροφής. Αυτή η επίδραση μπορεί να είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη ανάλογα με τα τρόφιμα που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου γεύματος και επίσης ανάλογα με τη συνήθη διατροφή. Η μετάβαση σε μια χορτοφαγική διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προκαλεί αύξηση της θερμικής επίδρασης των τροφίμων κατά περίπου 15% [34]. Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων αυξάνουν τις συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο πλάσμα, μερικές φορές σοβαρά, σε περίπου το ένα τρίτο των χρηστών. Προκαλούν επίσης μια διαρκή αύξηση των απωλειών ασβεστίου στα ούρα [45]. Στη Δοκιμή Τροποποίησης Διατροφικής Πρωτοβουλίας Women's Health, η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες που μείωσαν την πρόσληψη λίπους και καταλάβαιναν περισσότερα φρούτα και λαχανικά. Τα βήματα για την πρόληψη της παχυσαρκίας θα πρέπει να ξεκινούν από την πρώιμη παιδική ηλικία — συμπεριλαμβανομένης της εγκυμοσύνης. Είναι σημαντικό να επιλέγονται τροφές που βοηθούν στη διατήρηση του ιδανικού βάρους και να υιοθετούνται πρότυπα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας.

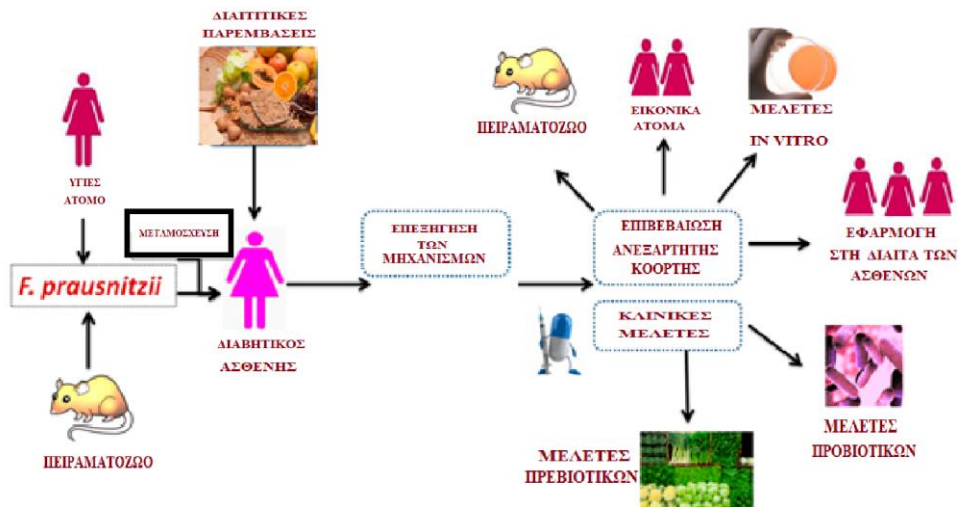
### 3.3.4 Διατροφή και σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)

Η διαίτα παρέχει όχι μόνο ενέργεια στον ξενιστή, αλλά και ρυθμίζει και διατηρεί τη συμβιωτική μικροχλωρίδα του εντέρου. Η πρόσληψη μιας σύνθετης διαίτας και ινών, βοηθά στη διατήρηση διαφόρων μικροβιακών πληθυσμών και επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις ξενιστή-μικροβίου. Η παραγωγή κορεσμένων λιπαρών οξέων συνήθως συνδέεται με τον μεγαλύτερο αριθμό *Bacteroides* και *F.prausnitzii*, που είναι ο σταθερός κατασκευαστής προπιονικού και βουτυρικού οξέος αντιστοίχως. Και τα δύο προστατεύουν από την χρόνια φλεγμονή στο έντερο και έτσι αποτρέπουν μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη. Μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υδατάνθρακες προκαλεί ενδοτοξαιμία και φλεγμονή στο έντερο. Ωστόσο, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και φυτικές ίνες ή η χορτοφαγική διατροφή ρυθμίζει ευεργετικά την μικροβιακή μικροχλωρίδα και μειώνει την φλεγμονή. Συνεπώς, οι παραπάνω διαιτητικές παρεμβάσεις θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτική επιλογή για πολλές μεταβολικές ασθένειες που σχετίζονται με τη διατροφή. Οι πληροφορίες σχετικά με το ρόλο που παίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου (*F. prausnitzii*) στον ΣΔ τύπου 2 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την προώθηση στρατηγικών παρέμβασης για την αποτροπή ή/και τη θεραπεία της φλεγμονής που προηγείται των εμφανών εκδηλώσεων των μεταβολικών διαταραχών. Η μεταμόσχευση του *F.prausnitzii* είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση για τον διαβήτη και τις επιπλοκές του [31]. Έχει επίσης

προταθεί το *F.prausnitzii* ως ισχυρό προβιοτικό και η κατανάλωση αυτού, θα μπορούσε να βοηθήσει σε θεραπευτικές προσεγγίσεις όσον αφορά τον ΣΔ τύπου 2.

Η κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας ζωικού κρέατος, ζωικού λίπους, ζάχαρης και επεξεργασμένων τροφίμων καθώς και η δίαιτα πτωχή σε ίνες (η τυπική δυτική δίαιτα) μειώνει τον αριθμό του *F.prausnitzii*, ενώ μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες (λαχανικά και φρούτα) και χαμηλή σε κρέας αυξάνει τον πληθυσμό του *F.prausnitzii*. Είναι γνωστό ότι οι πολυσακχαρίτες γενικά χρησιμεύουν ως οι κύριοι ρυθμιστές της λειτουργίας και της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Καταναλώνονται κυρίως στα τρόφιμα λόγω της σχετικής ασφάλειας, της διαθεσιμότητας και του χαμηλού κόστους. Η αυξημένη κατανάλωση πολυσακχαριτών είναι πιθανό να ωφελήσει τα άτομα που ακολουθούν μια τυπική δυτικού τύπου δίαιτα, τα περισσότερα από τα οποία καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες διαιτητικών ινών.

Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν επίσης ότι η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας. Η μελέτη ανέφερε ότι η κατανάλωση δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, με υψηλή περιεκτικότητα σε σύνθετους υδατάνθρακες αυξάνει την αφθονία του *F.prausnitzii* και τις προστατευτικές επιδράσεις κατά του διαβήτη (αξιολογήθηκε με το από του στόματος Τεστ Ανοχής Γλυκόζης), όπως προτείνεται από τα ευρήματα βελτίωσης του ευαισθησία στην ινσουλίνη [30]. Τα δεδομένα καταλήγουν ότι η μακροχρόνια κατανάλωση της μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να είναι ένα θεραπευτικό και προληπτικό εργαλείο για τον διαβήτη και να αυξήσει την αφθονία του *F.prausnitzii*. Οι τροποποιήσεις και η αφθονία του *F.prausnitzii* συμβαίνουν μέσω της κατανάλωσης πρεβιοτικών ή/και προβιοτικών. Η μακροχρόνια κατανάλωσή τους μπορεί να βοηθήσει προφυλακτικές ή θεραπευτικές εφαρμογές για μεταβολικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου και του διαβήτη. Αυτό θα μπορούσε να δοκιμαστεί στο μέλλον σε μεγαλύτερους πληθυσμούς σχετικά με το εάν η κατανάλωση υγιεινής διατροφής μειώνει τον κίνδυνο διαβήτη επηρεάζοντας το προφίλ του *F.prausnitzii* (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Νέες στρατηγικές για την πρόληψη του διαβήτη με διατροφική παρέμβαση και μεταμόσχευση *F. prausnitzii* σε διαβητικό άτομο — Η απομόνωση του *F. prausnitzii* προέρχεται είτε από πειραματόζωα είτε από υγιές άτομο και εισάγεται σε διαβητικά άτομα μέσω της έγχυσης των κοπράνων ή από το στόμα με τη μορφή μιας κάψουλας. Το αρχικό βήμα για τον προσδιορισμό μιας στρατηγικής προσαρμογής της χλωρίδας του εντέρου είναι μέσω των συστατικών των διατροφικών παρεμβάσεων. (Πηγή: Ganesan K, Chung SK, Vanamala J, Xu B. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant Faecalibacterium prausnitzii in Preventing Diabetes. Int J Mol Sci. 2018 Nov 22;19(12):3720. doi: 10.3390/ijms19123720. PMID: 30467295; PMCID: PMC6320976.)

Μια δίαιτα εμπλουτισμένη με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είχε διαφορετική επίδραση στην εντερική μικροχλωρίδα σε σύγκριση με μια δίαιτα εμπλουτισμένου βούτυρου. Πειραματόζωα που τράφηκαν με εμπλουτισμένο βούτυρο εμφάνισαν υψηλότερες τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης και αύξηση του πλυθισμού *Desulfovibrio* ενώ αυτά που τράφηκαν με ελαιόλαδο, εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές πλασματικής ινσουλίνης και λεπτίνης και σημαντική αύξηση στο *B.fragilis* [32].

Η διατροφή στον ΣΔ τύπου 2 πρέπει να περιλαμβάνει αποφυγή των τηγανητών και τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και τρανς λιπαρά, αποφυγή τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, αποφυγή τροφών με υψηλό ποσοστό μη σύνθετων υδατανθράκων όπως αρτοσκευάσματα, καραμέλες, παγωτά και αλκοολούχα ποτά με πρόσθετα σάκχαρα, όπως χυμός, σόδα ενεργειακά ποτά. Προτιμάται η κατανάλωση νερού. Επίσης, προτιμότερο να γίνεται χρήση υποκατάστατων ζάχαρης στον καφέ ή το τσάι. Ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ, γενικότερα. Περιορισμός τροφών.

### 3.3.5 Διατροφή και αυτισμός

Τα άτομα με αυτισμό υιοθετούν ασυνήθιστα διατροφικά μοντέλα και χαρακτηρίζονται από χαμηλή όρεξη, ενώ συνυπάρχουν και οι πεπτικές ανωμαλίες εξαιτίας διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα του αυτισμού, θα μπορούσαν να μετριαστούν με κάποιες διατροφικές παρεμβάσεις.

Η δίαιτα χωρίς γλουτένη και καζεΐνη, αποτελεί μια περιοριστικού τύπου διατροφή. Αφαιρούνται όλα τα τρόφιμα που περιέχουν γλουτένη (σιτάρι, το κριθάρι, σίκαλη, βρώμη) καθώς και όλα τα προϊόντα τους. Αποφεύγεται το λευκό ψωμί, τα προϊόντα δημητριακών και γενικότερα το κλασικό λευκό αλεύρι. Τα παραπάνω τρόφιμα, μπορούν να αντικατασταθούν από παρεμφερή όπως καλαμπόκι, ρύζι, φαγόπυρο και ζέα. Αποφεύγουμε την καζεΐνη η οποία βρίσκεται στο γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και ορισμένα προϊόντα σόγιας τα οποία τυγχάνει να περιέχουν καζεΐνη, λόγω της επεξεργασίας και παρασκευής τους. Ως πηγή της βιταμίνης D, πρέπει να χρησιμοποιούνται τρόφιμα όπως οι σαρδέλες, το σουσάμι και τα όσπρια. Μετά από την εφαρμογή της συγκεκριμένης δίαιτας στην διατροφή των αυτιστικών παιδιών, παρουσιάζεται βελτίωση της διάρροιας, της δυσκοιλιότητας και του αυτοτραυματισμού. Τα άτομα με αυτισμό, μεταβολίζουν τα πεπτίδια των πρωτεϊνών των τροφίμων που περιέχουν γλουτένη και καζεΐνη διαφορετικά από τους υπόλοιπους ανθρώπους με αποτέλεσμα συγκέντρωση επιβλαβών πεπτιδίων σε μη φυσιολογικά επίπεδα στον ορό των αυτιστικών ατόμων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την επιδείνωση των συμπτωμάτων του αυτισμού [35].

Μια άλλη διατροφική προσέγγιση στον αυτισμό, είναι η δίαιτα Feingold. Αποφεύγουμε τις τεχνητές χρωστικές και αρωματικές ουσίες, την ασπαρτάμη, τα κονσερβοποιημένα φαγητά και τα τεχνητά συντηρητικά τα οποία ενισχύουν την υπερκινητικότητα και τις διαταραχές συμπεριφοράς. Με

την εφαρμογή της δίαιτας Feingold στην διατροφή των αυτιστικών παιδιών, παρουσιάζεται βελτίωση στην συμπεριφορά, την προσοχή και στις εντερικές διαταραχές.

Κετογονική Δίαιτα, γνωστή και ως δίαιτα των τριγλυκεριδίων. Το λίπος παρέχει τον κύριο όγκο των θερμίδων, ενώ οι πρωτεΐνες μειώνονται στο ελάχιστο των ημερήσιων απαιτήσεων με παράλληλα, αυστηρό περιορισμό των υδατανθράκων. Τροφές που επιτρέπονται είναι το κρέας, το ψάρι, τα αυγά, τα λαχανικά και το ελαιόλαδο. Αποφεύγονται το άμυλο, τα όσπρια, τα σιτηρά, τα ζυμαρικά και τα προϊόντα ψωμιού. Με την συγκεκριμένη δίαιτα, στοχεύουμε στην αποκατάσταση της δομής των εντερικών τοιχωμάτων, που έχει προκληθεί από μικροοργανισμούς οι οποίοι τρέφονται από άμυλο και σύνθετους υδατάνθρακες.

Ο ρόλος των Ω3-λιπαρών οξέων στον αυτισμό, ερευνάται ολοένα και βαθύτερα. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη και τη λειτουργία του εγκεφάλου και πιστεύεται πως είναι σε θέση να μεταβάλλουν την αναπτυξιακή πορεία στις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος. Ολοένα και περισσότερες ενδείξεις καταδεικνύουν ότι ελλείψεις ή ανισορροπίες των λιπαρών οξέων μπορεί να συμβάλλουν σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές στην παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της διαταραχής συγκέντρωσης, της υπερκινητικότητας, της δυσλεξίας, της δυσπραξίας, καθώς και του αυτισμού. Τα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων ανιχνεύονται σημαντικά χαμηλά σε παιδιά με αυτιστικές διαταραχές. Πιθανόν τα Ω3 λιπαρά οξέα μπορεί να βελτιώνουν τα συμπτώματα που σχετίζονται με τον αυτισμό, όπως η επαναλαμβανόμενη συμπεριφορά και η υπερκινητικότητα, ίσως μέσω της ισορροπίας των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολύ λίγα επιστημονικά στοιχεία μέχρι στιγμής σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ω-3 λιπαρών οξέων και απαιτείται περαιτέρω μελέτη ώστε να γίνουν αξιόπιστες συστάσεις.

Εκτός από τις μορφοποιημένες διατροφικές παρεμβάσεις, μπορούν να υιοθετηθούν και γενικότερες τροφικές τακτικές. Έτσι λοιπόν μπορούμε να ενισχύσουμε την διατροφή με βιταμίνες του συμπλέγματος Β, και ειδικά Β6, Β12 με φυλλικό οξύ (βελτίωση του λόγου και του ύπνου), με βιταμίνη Α (εντόσθια, κρόκος αυγού, γάλα, βούτυρο, φρούτα και λαχανικά με πράσινο και πορτοκαλί χρώμα), με μαγνήσιο (μπανάνες, σύκα, ξηροί καρποί, πράσινα λαχανικά, μπαχαρικά, θαλασσινά, κακάο), με βιταμίνη C (εσπεριδοειδή, ακτινίδια, φράουλες, ροδάκινα, πιπεριές, μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο, μαϊντανός), με ψευδάργυρο (εντόσθια, κρέας, σύκα, μανιτάρια, φυτό δημητριακών, μη αποφλοιωμένα δημητριακά, ξηροί καρποί), με πρεβιοτικά τα οποία ευνοούν την ανάπτυξη των ωφέλιμων βακτηρίων στο έντερο (σπαράγγια, μπανάνες, όσπρια, σκόρδο, μέλι, κρεμμύδι, αρακάς, πράσο). Στον αντίποδα, βρίσκονται συστάσεις για την αποφυγή ζάχαρης, χημικών γλυκαντικών, αλκοόλ, σοκολάτας και μαύρου τσαγιού.

Τέλος, σημαντική συνεισφορά στην διαχείριση του αυτισμού, θα μπορούσε να έχει η υιοθέτηση στρατηγικών συμπεριφοράς όσον αφορά στην διατροφή, όπως για παράδειγμα προκαθορισμένα ωράρια

γευμάτων με δομημένη διατροφική επαναληψιμότητα χρησιμοποιώντας λεπτομερή οπτικά προγράμματα για το που και το ποτέ θα πραγματοποιηθεί το γεύμα αλλά και τι θα περιλαμβάνει, με εικονογραφημένους πίνακες που εμφανίζουν με λεπτομέρειες το τι πρόκειται να συμβεί κατά τη διάρκεια του γεύματος, ή τις τροφές που θα δοκιμαστούν σε αυτό. Συχνά, τα άτομα που βρίσκονται εντός του αυτιστικού φάσματος, ανταποκρίνονται καλύτερα στις οπτικές πληροφορίες (κείμενο, σύμβολα, φωτογραφίες, σχέδια) από ότι στις προφορικές.

### 3.3.6 Διατροφή και καρκίνος

Ορισμένα διαιτητικά συστατικά όπως οι φυτικές ίνες, το λίπος και οι πρωτεΐνες τροφοδοτούν συγκεκριμένους βακτηριακούς μεταβολισμούς που όχι μόνο βοηθούν στην πεπτική διαδικασία αλλά συνθέτουν και υποπροϊόντα που έχουν τεράστια λειτουργική σημασία για τον ξενιστή. Ωστόσο, όταν αυτή η ισορροπία διαταράσσεται, παράγονται τοξικοί μεταβολίτες από τα μικρόβια του εντέρου με αποτέλεσμα κυτταροτοξικές επιδράσεις.

Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε πρεβιοτικά και σε προβιοτικά, μπορούν να αυξήσουν την ποικιλομορφία του ανθρώπινου μικροβιώματος και έτσι να έχουμε τα βέλτιστα οφέλη για την υγεία. Τα επεξεργασμένα τρόφιμα, επηρεάζουν την εντερική βιοποικιλότητα και την χημική σύνθεση, οδηγώντας σε χρόνια φλεγμονή του παχέος εντέρου, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για ορθοκολικό καρκίνο (ΟΚΚ). Η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών του παχέος εντέρου, το οποίο σε συνδυασμό με τις ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, την παχυσαρκία, και τις αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου, ενισχύουν τις ογκογόνες αλλαγές στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου.

Η μακροχρόνια κατανάλωση γαλακτωματοποιητών όπως η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη και το πολυσορβικό 80, αύξησε τα επίπεδα στα κόπρανα βιοδραστικών προϊόντων, όπως ο προφλεγμονώδης λιποπολυσακχαρίτης και η μαστιγίνη που προάγει την κινητικότητα. Η κατανάλωση γαλακτωματοποιητών τροφίμων αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και παχυσαρκίας, που αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΟΚΚ. Αυτό υποδηλώνει ότι η αποφυγή της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων θα μπορούσε να αποτρέψει τον αποικισμό από επιβλαβείς μικροοργανισμούς, να βοηθήσει στη διατήρηση ενός υγιούς βλεννογόνου του παχέος εντέρου και να μειώσει τον κίνδυνο για ογκογόνες αλλαγές [41].

Διατροφικοί παράγοντες, όπως υψηλότερα επίπεδα κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος, ραφιναρισμένης ζάχαρης, αλκοόλ και διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα διαιτητικών ινών, εμπλέκονται σε μεταλλάξεις που προκαλούνται από το ανθυγιεινό μικροβίωμα και τους μεταβολίτες τους. Το κόκκινο κρέας είναι πλούσιο σε σιαλικό οξύ (N-glycolylneuraminic acid - Neu5Gc), το οποίο μετά την κατανάλωση ενσωματώνεται στις γλυκάνες της κυτταρικής επιφάνειας των ενδοθηλίων και των επιθηλίων και συμπεριφέρεται ως «αυτοαντιγόνο». Το



ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα παράγει αντισώματα anti-Neu5Gc εναντίον αυτού του αντιγόνου, πυροδοτώντας μια χρόνια φλεγμονή, η οποία θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε καρκίνο. Υπάρχουν βέβαια ορισμένα ευρήματα σύμφωνα με τα οποία, τα βακτηριακά ένζυμα που υπάρχουν στο μικροβίωμα θα μπορούσαν δυνητικά να μεταβολίσουν προφλεγμονώδεις ουσίες και επιβλαβείς τοξίνες σε λιγότερο τοξικούς μεταβολίτες, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για φλεγμονή και καρκινογένεση [42].

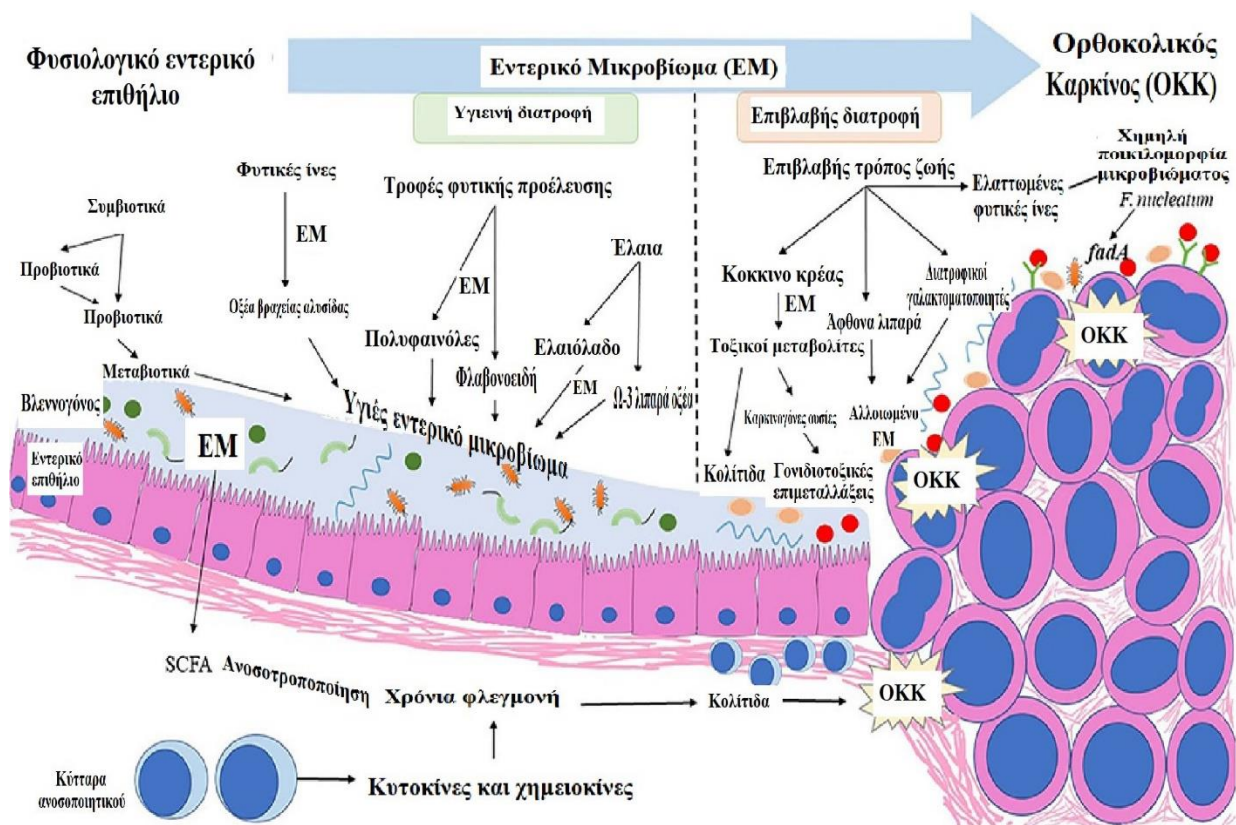
Αν και τα στοιχεία δείχνουν ότι το κόκκινο κρέας μπορεί να συμβάλλει στην καρκινογένεση μέσω μικροβιακών αλλοιώσεων, οι συσχετισμοί είναι αδύναμοι. Μια ανασκόπηση 35 προοπτικών μελετών έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ κόκκινου κρέατος και καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν ελάχιστη και ο υψηλότερος σχετικός κίνδυνος ήταν κάτω από 1,50 και όχι στατιστικά σημαντικός. Μια εναλλακτική εξήγηση είναι ότι συγκεκριμένοι συνδυασμοί τροφίμων μπορεί να αλλάξουν τις ευεργετικές επιδράσεις έναντι των επιβλαβών που σχετίζονται με το μικροβίωμα του παχέος εντέρου. Η στροφή σε μια χορτοφαγική διαίτα που περιλαμβάνει ψάρια (ή διαίτα pescovegetarian) μπορεί να έχει δυνητικό όφελος σε σχέση με μια τυπική δυτική διατροφή λόγω ευνοϊκών αλλαγών στα χαρακτηριστικά του μικροβιώματος του εντέρου. Ομοίως, μεταξύ όλων των μορφών μικτής χορτοφαγικής και μη χορτοφαγικής διαίτας, η pescovegetarian διαίτα ενέχει τον μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΟΚΚ. Συλλογικά, μπορεί να συνοψιστεί ότι η κατανάλωση συγκεκριμένου συνδυασμού τροφών θα μπορούσε να μειώσει το επίπεδο τοξικότητας στο επιθήλιο του παχέος εντέρου και αντίστοιχα να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΟΚΚ [43].

Τα διατροφικά συστατικά ρυθμίζουν σημαντικά τη χρόνια φλεγμονή ρυθμίζοντας την ανοσολογική απόκριση. Η δυνατότητα πυροδότησης φλεγμονής 18 τροφίμων υπολογίστηκε με βάση το εμπειρικό σύστημα βαθμολόγησης διαιτητικών φλεγμονωδών προτύπων (EDIP), το οποίο βασίζεται στα επίπεδα πλάσματος της IL-6, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και του υποδοχέα TNF. Οι υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν φλεγμονώδη δράση, ενώ οι χαμηλότερες βαθμολογίες υποδεικνύουν αντιφλεγμονώδη. Τρόφιμα με υψηλότερο EDIP όπως επεξεργασμένα δημητριακά, κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα και ανθρακούχα ποτά σχετίστηκαν με θετικό ΟΚΚ. Αντίθετα, η κατανάλωση αντιφλεγμονωδών τροφίμων όπως τα δημητριακά ολικής αλέσεως και οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες, συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θετικού ΟΚΚ. Τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως τα γιαούρτια, είναι προστατευτικά για τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και διατηρούν τη μικροβιακή ποικιλομορφία, γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο για ΟΚΚ. Τα γιαούρτια εμπλουτισμένα με ισχυρά πρεβιοτικά, βελτίωσαν την ποιότητα του μικροβιώματος του εντέρου και αύξησαν την ανοσολογική απόκριση και τις κυτταροτοξικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Αυτό υποδηλώνει ότι το γιαούρτι και άλλα προβιοτικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν υγιεινά συμπληρώματα για το έντερο και το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα [44].

Η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αλλοίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου που δυνητικά επιταχύνει την καρκινογένεση και εμφάνιση του ΟΚΚ. Το αλκοόλ μεταβολίζεται από τη μικροχλωρίδα

του εντέρου σε τοξικά ενδιάμεσα που οδηγούν σε καρκινογένεση του παχέος εντέρου μέσω προσαγωγών DNA, οξειδωτικού στρες, απώλειας λειτουργιών επιθηλιακού φραγμού και ανοσοτροποποιήσεων. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ενισχυθούν και να επιδεινωθούν από την κακή διατροφή και την κατάσταση χρόνιου καπνίσματος [45].

Οι διαιτητικές ίνες που παρέχονται από τις φυτικές δίαιτες δεν αφομοιώνονται από τα ένζυμα του εντέρου του ανθρώπου και φτάνουν στο κόλον αμετάβλητες. Τα βακτήρια του παχέος εντέρου, μεταβολίζουν και ζυμώνουν τις διαλυτές διαιτητικές ίνες σε χρήσιμους μεταβολίτες που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της φλεγμονής του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και στη μείωση του κινδύνου για ΟΚΚ. Τα φυτοχημικά που προέρχονται από τη διατροφή, όπως οι πολυφαινόλες και τα φλαβονοειδή, έχουν προστατευτικά αποτελέσματα στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Οι περισσότερες από τις πολυφαινόλες που υπάρχουν στις φυτικές δίαιτες και τα παράγωγά τους φτάνουν στο κόλον αναλλοίωτα και μεταβολίζονται από τα βακτήρια του εντέρου σε πιο δραστικές ουσίες που μειώνουν το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την ογκογένεση. Οι πολυφαινόλες δρουν επίσης στη μικροχλωρίδα του εντέρου για να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό των ευεργετικών στελεχών και να αναστέλλουν τα παθογόνα στελέχη. Οι πολυφαινόλες αυξάνουν την ανάπτυξη προβιοτικών και μικροβίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, όπως ο *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium*, τα οποία αναστέλλουν τη φλεγμονή, ανακουφίζουν την κολίτιδα και μειώνουν τον κίνδυνο για ΟΚΚ [46]. Η κουρκουμίνη, ένα φυσικό προϊόν από το φυτό *Curcuma longa*, αποτελεί μια πολυφαινόλη με σημαντικό ρόλο στη μείωση της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και των αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου. Παρόμοια με άλλες πολυφαινόλες, η κουρκουμίνη υπόκειται επίσης σε βακτηριακό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα την παραγωγή χρήσιμων μεταβολιτών που έχουν προστατευτικά αποτελέσματα στον ΟΚΚ. Τα φλαβονοειδή αποτελούν επίσης πολυφαινόλες που υπάρχουν σε αφθονία στα φρούτα και τα λαχανικά και προσδίδουν τα φυσικά τους χρώματα. Η μικροχλωρίδα του εντέρου και τα σχετικά ένζυμα μετατρέπουν τα φλαβονοειδή σε βιοενεργούς μεταβολίτες, με αποτέλεσμα αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτικά και αντικαρκινικά αποτελέσματα. Το ελαιόλαδο, βασικό συστατικό της μεσογειακής διατροφής, είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτοστερόλες και φαινόλες. Η κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιόλαδου έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα κύτταρα του βλεννογόνου, σε σύγκριση με το ηλιέλαιο και το λάδι καρύδας. Ο συνδυασμός πρεβιοτικών και προβιοτικών είναι γνωστός ως συνβιοτικά. Η κατανάλωση συνβιοτικών θεωρείται ενεργή παρέμβαση για τη βελτίωση της ποιότητας του μικροβιώματος του εντέρου για την πρόληψη του ΟΚΚ. Τα συνβιοτικά δρουν εμπλουτίζοντας το μικροβίωμα του εντέρου και τα μικροβιακά στελέχη (Εικόνα 2).

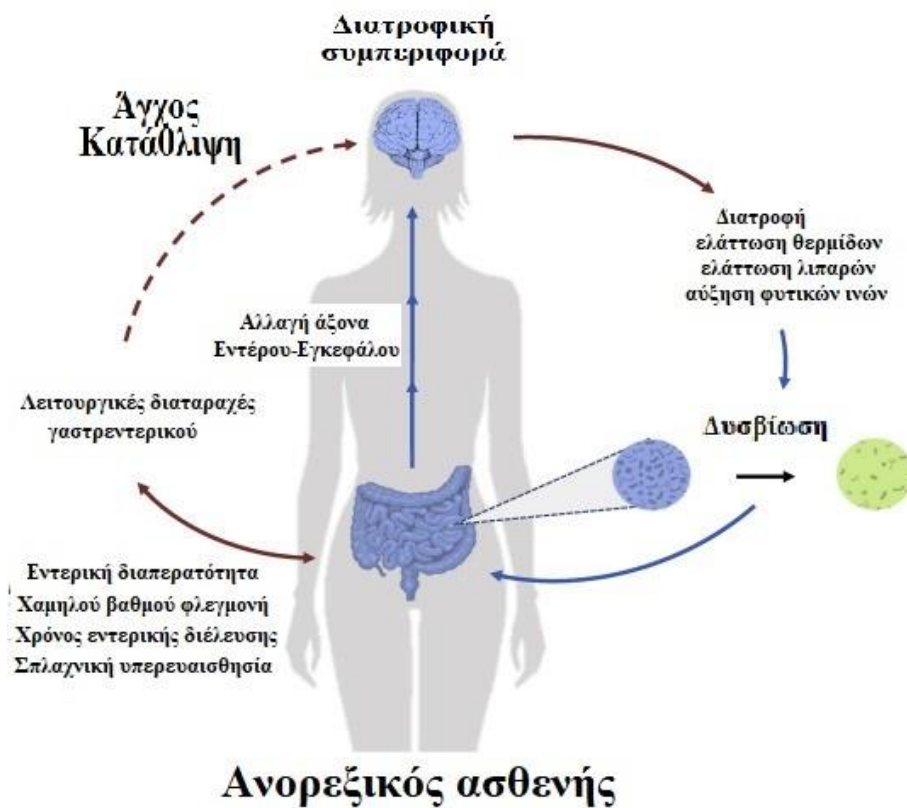


Εικόνα 2

Επίδραση διαητικών παραγόντων στο μικροβίωμα του εντέρου και η επίδρασή του στην ανάπτυξη του OKK. (Πηγή: Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Tonse R, Saxena A, McGranaghan P, Kaiser A, Kotecha R. Emerging Evidence on the Effects of Dietary Factors on the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. Front Nutr. 2021 Oct 11;8:718389. doi: 10.3389/fnut.2021.718389. PMID: 34708063; PMCID: PMC8542705. )

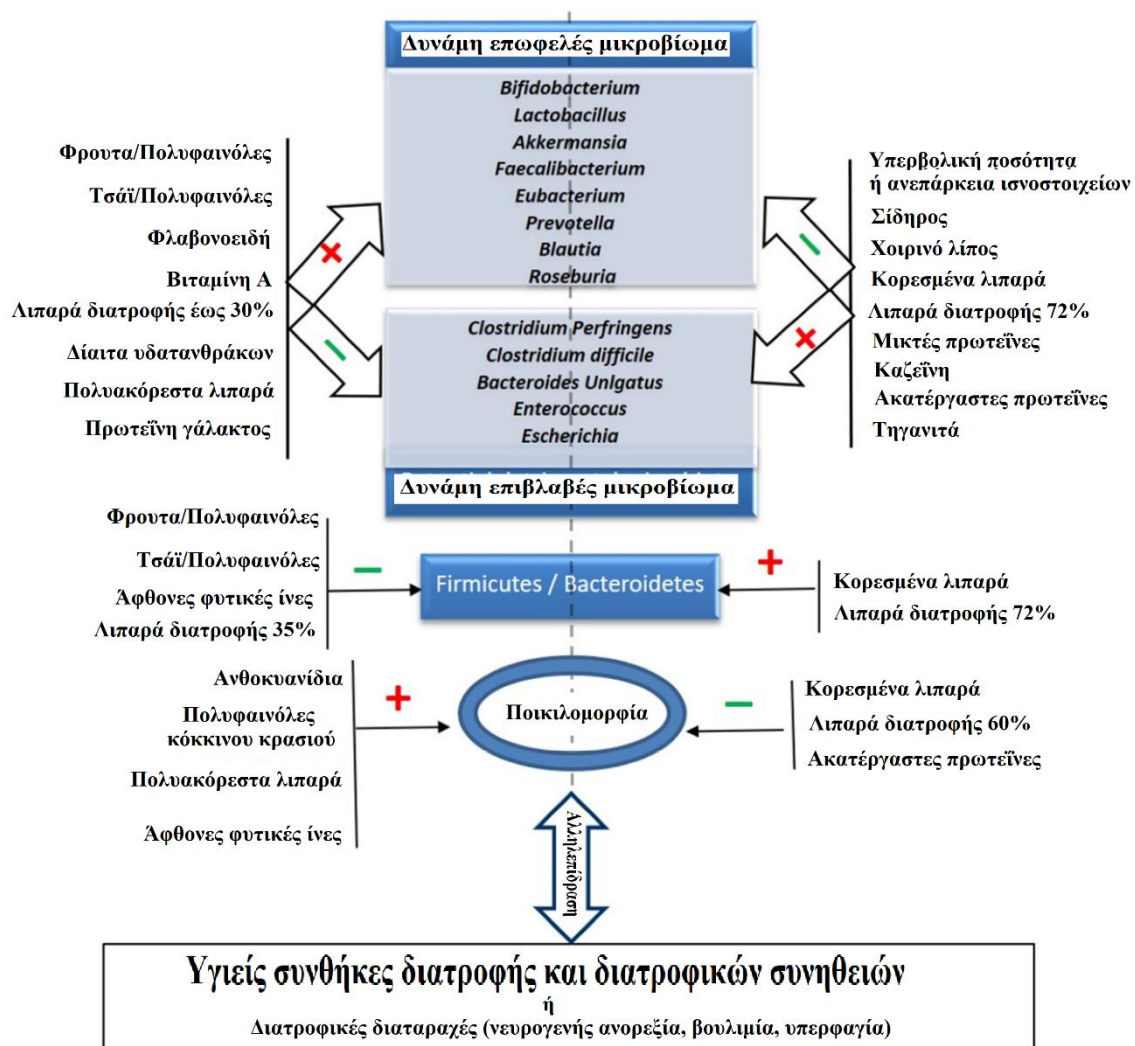
### 3.3.7 Διατροφή και διατροφικές διαταραχές

Ο πρωταρχικός στόχος της διατροφικής αποκατάστασης στις διατροφικές διαταραχές, είναι η διατήρηση της αποκατάστασης του βάρους και η βελτίωση της διατροφικής κατάστασης. Ωστόσο, η κατανόηση των επιπτώσεων των τρεχουσών διαδικασιών διατροφικής αποκατάστασης στο μικροβίωμα του εντέρου υποδηλώνει την ανάγκη να ληφθούν υπόψη πρόσθετοι παράγοντες για τη βέλτιστη θεραπεία. Για παράδειγμα, οι γνωστές επιδράσεις μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά ή με υψηλή περιεκτικότητα σε πρεβιοτικές ίνες στη μικροβιακή σύσταση του εντέρου και την επακόλουθη φυσιολογική λειτουργία μπορεί να χρησιμεύουν καλύτερα στη σύνθεση των διατροφικών διαιτών αποκατάστασης στη νευρογενή ανορεξία. Είναι σημαντικός, επίσης, ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι διαφορετικές ποσότητες πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών, καθώς και η σχετική αναλογία τους στη συνολική διαίτα, μπορούν να ασκήσουν διαφορετικές επιδράσεις στη μικροβιακή σύνθεση (Εικόνα 3, Εικόνα 4).



Εικόνα 3

Υποτιθέμενος ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου στην εμφάνιση και διατήρηση της νευρικής ανορεξίας. Οι δραματικές αλλαγές στη διατροφή μπορεί να επηρεάσουν βαθιά τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Η προκύπτουσα δυσβίωση μπορεί να συμμετάσχει στην εμφάνιση και/ή διατήρηση διαταραχών που σχετίζονται συχνά με τη νευρική ανορεξία, όπως λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές που σχετίζονται με το άγχος και την κατάθλιψη, καθώς και στη δυσρύθμιση της όρεξης (Πηγή: Intestinal microbiota and Anorexia Nervosa Author links open overlay panel Jonathan Breton<sup>a</sup> Pierre Déchelotte<sup>ab</sup> David Ribet<sup>a</sup> <sup>a</sup> Nutrition, Inflammation et Dysfonction de l' Axe Intestin-Cerveau, INSERM U1073, Institute for Research and Innovation in Biomedicine (IRIB), Normandy University, Rouen University, Rouen, France <sup>b</sup> Rouen University Hospital, Nutrition Department, Rouen, France Received 13 December 2018, Accepted 9 May 2019, Available online 17 May 2019, Version of Record 16 December 2019)



Εικόνα 4

Οι επίδραση της τροφής στις διατροφικές διαταραχές, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο επηρεάζονται οι διατροφικές διαταραχές από την καθημερινή τροφή και αντίστροφα (Πηγή: Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020 Jan 31;12(2):381. doi: 10.3390/nu12020381. PMID: 32023943; PMCID: PMC7071260.)

### 3.3.8 Διατροφή και νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Η κατάσταση του σιδήρου εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία μιας σειράς καταστάσεων που απαντώνται στους ηλικιωμένους. Η συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και υψηλών επιπέδων φερριτίνης μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση, παρόλο που η κατάσταση του σιδήρου φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία αυτών των αλλαγών. Πολλές μελέτες υπογραμμίζουν τον ρόλο της ομοιόστασης του σιδήρου στα μιτοχόνδρια και τον ρόλο της επίδρασης της φλεγμονής στις νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Μια περίπτωση οξειδοαναγωγικού ενεργού σιδήρου στη μιτοχονδριακή οξειδοαναγωγική ενεργή δεξαμενή, θα οδηγήσει σε υπερπαραγωγή ριζών υδροξυλίου και σε αύξηση του οξειδωτικού στρες. Και πάλι, η έλλειψη σιδήρου θα εμποδίσει διάφορες διεργασίες που χρησιμοποιούν τον σίδηρο ως συμπράγοντα [49].

Σχετικά με την επίδραση της διατροφής και των μεταβλητών του τρόπου ζωής στη σοβαρότητα της νόσου του Parkinson (PD), θρεπτικά συστατικά και διατροφικά πρότυπα έχουν διερευνηθεί για τις νευροπροστατευτικές τους ιδιότητες. Έτσι λοιπόν, με χαμηλότερη επίπτωση συσχετίστηκε η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών και φυτικών ινών. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και η βιταμίνη D, καθώς και συγκεκριμένες δίαιτες όπως η μεσογειακή και η κετογονική διαίτα, συσχετίστηκαν με επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Όσον αφορά τις διατροφικές συμπεριφορές, οι ασθενείς που ετοίμαζαν τα γεύματά τους μόνοι τους είχαν μεγαλύτερη προστασία έναντι της PD, ενώ εκείνοι που αγόραζαν έτοιμα γεύματά ή έτρωγαν έξω είχαν χαμηλότερη προστασία [50].

Τα καρύδια αποτελούν πλούσια πηγή Ω3 λιπαρών οξέων και αντιοξειδωτικών και έχουν μελετηθεί για τα πιθανά αντιφλεγμονώδη οφέλη τους για την υγεία του εγκεφάλου. Μια άλλη ουσία, η ρεσβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που βρίσκεται σε πολλά τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων των μύρτιλων, της μαύρης σοκολάτας και των σταφυλιών, είναι γνωστό ότι έχει πολλά οφέλη, συμπεριλαμβανομένων αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και νευροπροστατευτικών επιδράσεων. Το εκχύλισμα φύλλων *Ginkgo biloba* έχει προταθεί ότι βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία. Επίσης, πολλά θρεπτικά συστατικά που δρουν ως αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την παθολογία της νόσου Alzheimer (AD). Αυτά περιλαμβάνουν τις φαινολικές ενώσεις (ελαιόλαδο, κουρκουμάς, μούρα), τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (ψάρια, καρύδια), τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, E, K), τα ισοθειοκυανικά (σταυρανθή λαχανικά), και τα καροτενοειδή (πορτοκαλί, κίτρινες και κόκκινες φυτικές χρωστικές). Οι προτεινόμενες νευροπροστατευτικές ιδιότητες αυτών των θρεπτικών συστατικών υποστηρίζονται σε μεγάλο βαθμό από επιδημιολογικές μελέτες [52].

### 3.3.9 Διατροφή και ηπατοπάθειες

Αν και οι ακριβείς διατροφικές συστάσεις ποικίλλουν ανάλογα με την κατάσταση της πάθησης, οπότε και εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες, υπάρχουν ορισμένες γενικές οδηγίες για το ποια τρόφιμα πρέπει να καταναλώνονται και ποια πρέπει να αποφεύγονται. Οι τροφές που ενδείκνυνται για κατανάλωση είναι τα φρούτα (μήλα, πορτοκάλια, μούρα, αχλάδια, ροδάκινα, δαμάσκηνα), τα λαχανικά (μπρόκολο, κουνουπίδι, σπαράγγια, ντομάτες, αρακάς, πατάτες), οι ξηροί καρποί (καρύδια, αμύγδαλα, κάσιους), τα όσπρια (φασόλια, φακές, ρεβίθια), τα δημητριακά ολικής αλέσεως (κινόα, βρώμη, καστανό ρύζι, φαγόπυρο), πρωτεϊνούχα τρόφιμα (αυγά, γαλακτοκομικά προϊόντα, θαλασσινά, άπαχο λευκό), νερό, καφές, τσάι και ελαιόλαδο. Στον αντίποδα, οι τροφές που πρέπει να αποφεύγονται είναι το αλκοόλ, τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ανθυγιεινά λιπαρά ή νάτριο, τα τρόφιμα υψηλής επεξεργασίας (γρήγορο φαγητό, κονσέρβες, συσκευασμένα σνακ, μαργαρίνη, πατατάκια, κράκερς, ποπ-κορν, αλλαντικά) και τα τηγανητά.

Σε υποσιτιζόμενους κίρρωτικούς ασθενείς, οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν πρόσληψη 35–40 kcal/kg/ημέρα με καθημερινή πρόσληψη πρωτεΐνης τουλάχιστον 1,2–1,5 g/kg. Η τακτική αυτή, αν και στοχεύει στην μεγιστοποίηση του θετικού ισοζυγίου του αζώτου με σκοπό την συσσώρευση ενέργειας και την συνολική βελτίωση της κατάστασης της υγείας, δεν αποδεικνύεται πάντα τόσο χρήσιμη. Ο λόγος είναι ότι η παροχή θρεπτικών συστατικών που δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν πλήρως από τους ασθενείς θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε προβλήματα υπεργλυκαιμίας και υπερλιπιδαιμίας. Ο προϋπάρχων υποσιτισμός, οι ανεπάρκεια βιταμινών και ηλεκτρολυτών και η ηπατική δυσλειτουργία, περιορίζουν τη συνολική μεταβολική ικανότητα του ασθενούς να χειρίζεται εξωγενή υποστρώματα [36].

Για πολλά χρόνια, επικρατούσε η τακτική της δίαιτας χαμηλής σε πρωτεΐνης για να περιοριστούν τα επίπεδα κυκλοφορούντων αζωτούχων μεταβολικών προϊόντων τα οποία θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τη νευροτοξικότητα. Ωστόσο, αρκετές μελέτες, υποδηλώνουν ότι οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη έχουν μικρή ή και καμία επίδραση στην εγκεφαλοπάθεια και μπορεί να προκαλέσουν βλάβη μέσω της επιδείνωσης της διατροφικής κατάστασης. Υπάρχουν πολύ λίγα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με την βέλτιστη αναλογία γλυκόζης/λιπιδίων που θα πρέπει να δίνεται για την ενεργειακή κάλυψη των υποσιτισμένων ασθενών με ηπατική νόσο. Οι τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού προτείνουν ότι η γλυκόζη θα πρέπει να παρέχει το 50-60% της μη πρωτεϊνικής ενέργειας και τα λιπίδια περίπου το 40-50%. Οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο έχουν και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ο υπεραλδοστερονισμός, που προκαλείται από την αγγειοδιαστολή και ενισχύεται από τον ελαττωματικό ηπατικό μεταβολισμό της αλδοστερόνης, είναι ίσως το πιο κοινό πρόβλημα και μπορεί να οδηγήσει σε πολύ σοβαρή κατακράτηση νατρίου και νερού. Ωστόσο, η πρακτική της επιβολής πολύ αυστηρών περιορισμών στην παροχή του νατρίου από τη διατροφή ή άλλες οδούς δεν ακολουθείται πλέον από τις



περισσότερες μονάδες, καθώς περιορισμοί άνω των περίπου 90 mmol/ημέρα κάνουν τα τρόφιμα δυσάρεστα και ως εκ τούτου μειώνουν τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών.

Η νεφρική ανεπάρκεια, δευτερογενής στο ηπατονεφρικό σύνδρομο, είναι επίσης συχνή σε ηπατικούς ασθενείς και μπορεί να επιβάλει σοβαρούς περιορισμούς στις προσλήψεις καλίου, ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων. Αντίθετα, το σύνδρομο επανασίτισης είναι ένα πιθανό πρόβλημα σε ορισμένους ηπατικούς ασθενείς που χρειάζονται στη συνέχεια μια γενναία χορήγηση καλίου, φωσφορικών και μαγνησίου [36].

Η παροχή επαρκών μικροθρεπτικών συστατικών είναι εξίσου σημαντική. Οι αλκοολικοί ασθενείς με ηπατοπάθεια είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, βιταμίνης C και θειαμίνης, ενώ οι ασθενείς με κίρρωση οποιασδήποτε προέλευσης, ειδικά εκείνοι με χολοστατική ηπατική νόσο, διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D εμφανίζεται συχνά ως αποτέλεσμα τόσο της ανεπαρκούς διατροφής όσο και της δυσαπορρόφησης και οδηγεί σε οστεοπόρωση η οποία είναι εμφανής στο 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Η ανεπάρκεια βιταμίνης A και η νυχτερινή τύφλωση συνδέονται επίσης με κίρρωση του ήπατος, και ορισμένοι ασθενείς με ανεπάρκεια ψευδαργύρου, εμφανίζουν στοματικά και γεννητικά δερματικά εξανθήματα.

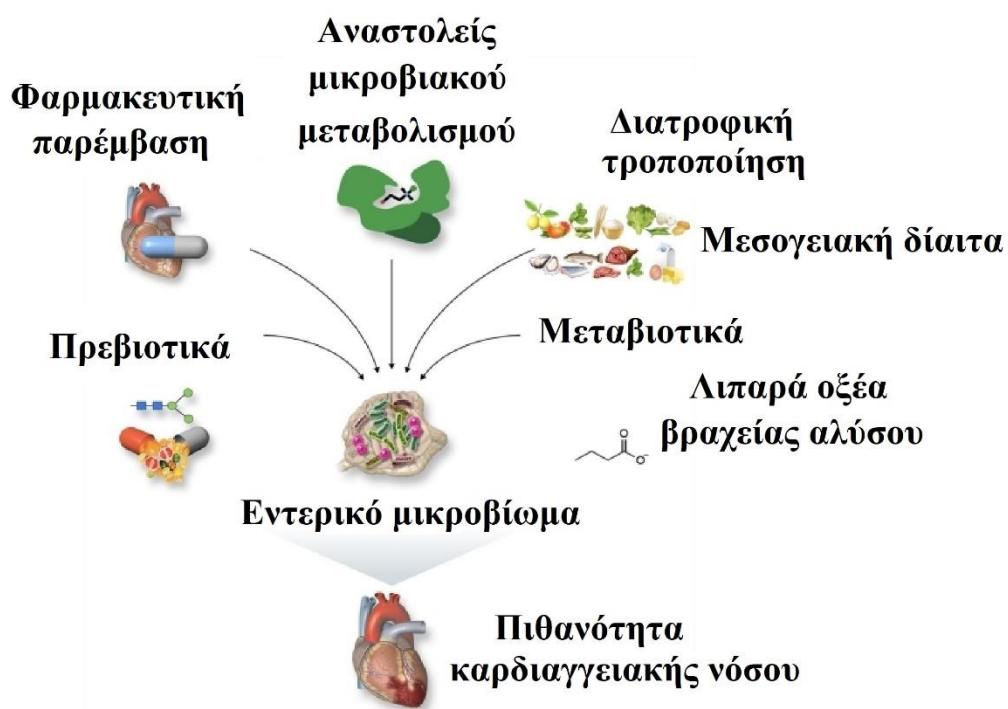
Η διαίτα των ασθενών με κίρρωση ήπατος, βασίζεται σε μια τυπική διαίτα με προσθήκη συμπληρωμάτων εξατομικευμένα, ανάλογα με την περίπτωση. Το φαγητό θα πρέπει να είναι καλά μαγειρεμένο, δεδομένης της αυξημένης ευαισθησίας του ασθενούς σε λοιμώξεις, και θα πρέπει να κατανέμεται σε 5 με 7 μικρά γεύματα κατά την διάρκεια της ημέρας. Ένα σνακ αργά το βράδυ έχει θετική επίδραση στο ισοζύγιο αζώτου, αυξάνει τη μυϊκή μάζα αντιστρέφοντας τη σαρκοπενία. Προτιμώνται τα τρόφιμα με υψηλό ποσοστό θερμίδων.

Οι ανάγκες σε πρωτεΐνη είναι υψηλότερες σε υποσιτισμένους ασθενείς οι οποίοι τελούν υπό καθεστώς stress (αιμορραγία, λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις), υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία στην οποία μπορεί να είναι απαραίτητος ο περιορισμός της πρωτεΐνης.

Σε ασθενείς με ασκίτη, θα πρέπει να προτιμώνται συμπυκνωμένα σκευάσματα υψηλής ενέργειας. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με διουρητικά, η ποσότητα νατρίου θα πρέπει να περιορίζεται στα 2 g/ημέρα. Ο περιορισμός υγρών θα πρέπει να συνιστάται μόνο σε σοβαρή υπονατρίαμία ( $\text{Na}^+ < 120 \text{mEq/mL}$ ). Οι υδατάνθρακες αποτελούν τη βάση της διατροφής των κίρρωτικών ασθενών και θα πρέπει να καλύπτουν το 50-60% των μη πρωτεϊνικών ημερήσιων αναγκών. Τα λιπίδια πρέπει να καλύπτουν τις υπόλοιπες μη πρωτεϊνικές ημερήσιες ανάγκες [37]. Σε κίρρωτικούς ασθενείς που δεν μπορούν να καλύψουν τις διατροφικές τους ανάγκες από την εξατομικευμένη κανονική τροφή, η συμπληρωματική εντερική διατροφή, τεκμηριωμένα, προσφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα και μπορεί να βελτιώσει τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς και την λειτουργία του ήπατος, και μπορεί να αυξήσει την επιβίωση [38].

### 3.3.10 Διατροφή και καρδιαγγειακές παθήσεις

Η συσχέτιση μεταξύ της τροποποιημένης σύνθεσης της εντερικής μικροχλωρίδας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, της παραγωγής μικροβιακών μεταβολιτών και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, που προαναφέρθηκε, υποδηλώνει ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της καρδιαγγειακής νόσου και η σχέση τους έχει γίνει πιθανός στόχος για νέα θεραπευτικά μέσα (Εικόνα 5).



Εικόνα 5

Θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής νόσου. Τρέχουσες στρατηγικές για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής νόσου με το χειρισμό της εντερικής μικροχλωρίδας, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριακών αναστολέων του ενζύμου λυάσης TMA, της μεταμόσχευσης μικροβίων κοπράνων, των πρεβιοτικών, των προβιοτικών και των διατροφικών παρεμβάσεων (Πηγή: Kim M, Huda MN, Bennett BJ. Sequence meets function-microbiota and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2022 Jan 29;118(2):399-412. doi: 10.1093/cvr/cvab030. PMID: 33537709; PMCID: PMC8803075.).

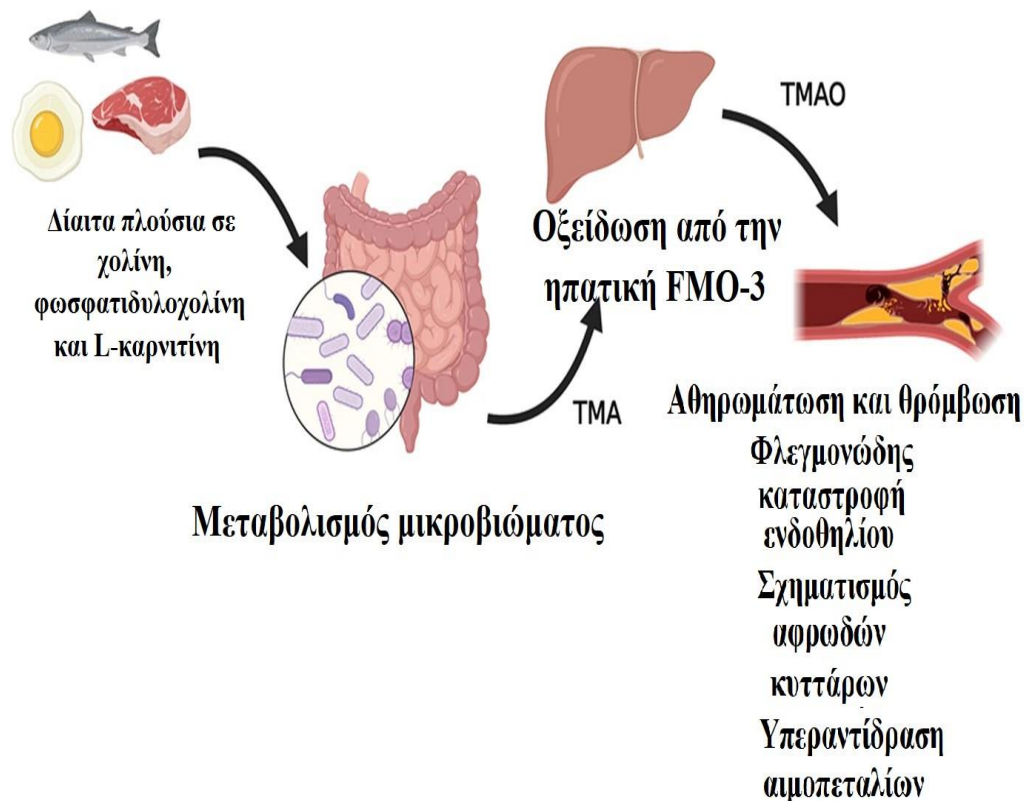
Η διατροφή έχει θεωρηθεί ως ο πιο άμεσος κινητήριος παράγοντας για τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Σε πολλές περιπτώσεις, η διατροφή είναι ένας παράγοντας που ρυθμίζει την στεφανιαία νόσο, την υπέρταση και τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διατροφή παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία έχει κάνει επίσημες διατροφικές συστάσεις (<https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/aha-diet-and-lifestyle-recommendations>). Μερικές από αυτές τις συγκεκριμένες συστάσεις είναι πλέον γνωστό ότι επηρεάζουν τη μικροχλωρίδα. Ένα παράδειγμα αυτών είναι οι συστάσεις για τη μείωση της πρόσληψης αλατιού, καθώς ορισμένοι άνθρωποι είναι ευαίσθητοι σε μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι. Η υψηλή πρόσληψη αλατιού επηρεάζει τη μικροβιακή ποικιλομορφία του εντέρου, προάγοντας μια τοπική αλλά και συστηματική φλεγμονή των ιστών μέσω της αύξησης των προφλεγμονωδών κυτοκινών και της αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου, και μέσω μιας ποικιλίας ενδιάμεσων μεταβολικών επιδράσεων ενεργοποιεί τελικά τον υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών και αυξάνει την αρτηριακή πίεση.

Εκτός από συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά που επηρεάζουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τη μικροχλωρίδα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα διατροφικά πρότυπα παίζουν επίσης ρόλο. Για παράδειγμα, μια από τις πιο μελετημένες δίαιτες στην έρευνα για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ). Επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η ΜΔ έχει καρδιοπροστατευτική δράση σε σύγκριση με τις δυτικές δίαιτες, προκαλώντας ευεργετικά μικροβιακά προφίλ.

Οι διαιτητικές ίνες είναι ένα σημαντικό μακροθρεπτικό συστατικό στο πλαίσιο της μικροχλωρίδας του εντέρου και της καρδιαγγειακής νόσου. Η δίαιτα που περιέχει υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες, συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, τα συμπληρώματα πρεβιοτικών μειώνουν την καρδιαγγειακή νόσο, συγκεκριμένα την αρτηριακή πίεση και την αθηροσκλήρωση, τροποποιώντας τη μικροχλωρίδα του εντέρου [48].

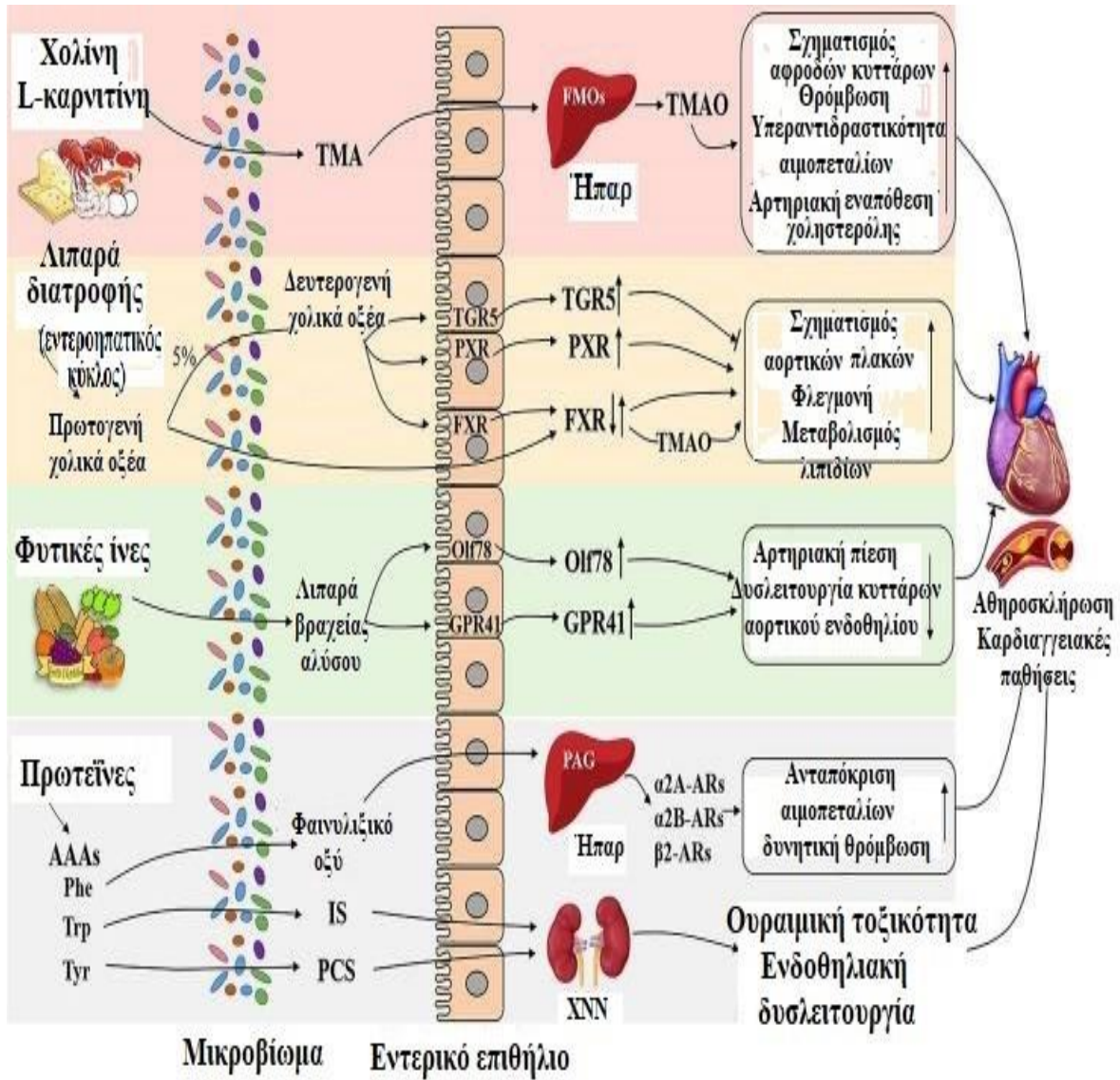
Οι χορτοφαγικές δίαιτες προάγουν μια ευεργετική σύνθεση μικροβίων αυξάνοντας τον εντερότυπο *Prevotella*, ενώ οι δίαιτες, πλούσιες σε ζωική πρωτεΐνη, ενισχύουν τον εντερότυπο *Bacteroides* και άλλα είδη που σχετίζονται με προαθηρογόνους μεταβολίτες και καρδιαγγειακή νόσο. Η παραγωγή του προαθηρογόνου μεταβολίτη N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑΟ), που προκύπτει από οξείδωση της τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑ) από το ηπατικό ένζυμο φλαβίνη μονοοξυγενάση-3, έχει συνδεθεί με αθηρωματικές πλάκες στα στεφανιαία αγγεία, με περιφερική αρτηριακή νόσο (FMO-3), και με καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα κοινά διαιτητικά θρεπτικά συστατικά που διαθέτουν ένα τμήμα ΤΜΑ, όπως η χολίνη, η φωσφατιδυλοχολίνη και η Ι-καρνιτίνη που υπάρχουν στο κόκκινο κρέας, τα ψάρια και τα αυγά, μετά τον μικροβιακό μεταβολισμό, είναι οι κύριοι συντελεστές των επιδράσεων που προκαλούνται από το ΤΜΑΟ που προάγουν την αρτηριοσκλήρωση. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους το ΤΜΑΟ συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νόσο παραμένουν άγνωστοι. Ωστόσο,

προκαταρκτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι το TMAO διεγείρει φλεγμονώδεις οδούς με την ενεργοποίηση των κυττάρων της ανοσολογικής απόκρισης, τα οποία προάγουν την αθηροσκλήρωση. Επίσης, το TMAO παρεμβαίνει στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, προάγοντας αθηροθρομβωτικά συμβάντα (Εικόνα 6, Εικόνα 7).



Εικόνα 6

Η χολίνη, η φωσφατιδυλοχολίνη και η L-καρνιτίνη που βρίσκονται στα ψάρια, το κόκκινο κρέας και τα αυγά μεταβολίζονται σε TMA από τη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου. Το TMA που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία οξειδώνεται σε TMAO από το FMO3 στο ήπαρ, το οποίο απελευθερώνεται πίσω στην κυκλοφορία, οδηγώντας σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της φλεγμονώδους οδού. Η φλεγμονώδης βλάβη στο ενδοθήλιο, μαζί με τον αυξημένο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμβάλλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στην ανάπτυξη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων (Πηγή: Masenga SK, Hamooya B, Hangoma J, Hayumbu V, Ertuglu LA, Ishimwe J, Rahman S, Saleem M, Laffer CL, Elijovich F, Kirabo A. Recent advances in modulation of cardiovascular diseases by the gut microbiota. J Hum Hypertens. 2022 Nov;36(11):952-959. doi: 10.1038/s41371-022-00698-6. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35469059; PMCID: PMC9649420.)



## Εικόνα 7

Πιθανοί μηχανισμοί διατροφικών μεταβολιτών που παράγονται από μικροχλωρίδα του εντέρου στην παθογένεση καρδιαγγειακών παθήσεων. Η διατροφική χολίνη ή L-καρνιτίνη θα μπορούσε να μεταβολιστεί από συγκεκριμένο μικροβίωμα του εντέρου σε TMA, το οποίο οξειδώνεται περαιτέρω στο ήπαρ από FMO για να παράγει TMAO. Το TMAO έχει αναγνωρισθεί ως βασικός βιοδείκτης για τη διέγερση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων, την πρόκληση φλεγμονής, την καταστολή της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, καθώς και την επιτάχυνση της υπεραντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων και της θρόμβωσης. Τα πρωτογενή χολικά οξέα (BA), συντίθενται από διαιτητικά λίπη ή χοληστερόλη μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Μόνο το 5% περίπου των πρωτογενών BA δεν επαναρροφάται και αποξυγνύεται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου για να παράγει δευτερεύοντα BA. Τα BA μπορούν να αλληλεπιδράσουν με υποδοχείς συμπεριλαμβανομένων των FXR, PXR ή TGR5, για να διεγείρουν τον σχηματισμό αγγειακών αλλοιώσεων, να αυξήσουν τη φλεγμονή και να αυξήσουν τη σοβαρότητα των ανωμαλιών του μεταβολισμού των λιπιδίων. Οι διατροφικές πρωτεΐνες πλούσιες σε αρωματικά αμινοξέα (AAAs) όπως το Phe θα μπορούσαν να μετατραπούν σε φαινυλοξικό οξύ μέσω της μικροχλωρίδας του εντέρου και στη συνέχεια να μεταφερθούν σε PAG στο ήπαρ. Το PAG ανταποκρίθηκε περαιτέρω σε υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνη συμπεριλαμβανομένων των  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$  και  $\beta 2$ -ARs για τη διευκόλυνση της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων, τη δυνατότητα θρόμβωσης για την προώθηση της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι άλλοι μεταβολίτες που προέρχονται από μικρόβια του εντέρου είναι από το Tpr και το PCS από το Tyr θα μπορούσαν επίσης να προβλέψουν συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με XNN που μπορεί να σχετίζονται με σουραιμική τοξικότητα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αντίθετα, οι διαιτητικές ίνες θα μπορούσαν να ζυμωθούν από τη μικροχλωρίδα για να παράγουν SCFAs που ενεργοποιούν τους υποδοχείς Olf78 και GPR41 που εμπλέκονται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων της αορτής για τη βελτίωση των συνθηκών της δημιουργίας καρδιαγγειακών παθήσεων. TMA: τριμεθυλαμίνη; FMOs: μονοοξυγενάσες φλαβίνης. TMAO: τριμεθυλαμινο-N-οξείδιο, FXR: Farnesoid X-ενεργοποιημένος υποδοχέας. PXR: Υποδοχέας Pregnane X. TGR5: Υποδοχέας 5 συζευγμένος με πρωτεΐνη Takeda G. Phe:φαινυλαλανίνη; PAG: φαινυλακετυλογλουταμίνη; ARs:αδρενεργικοί υποδοχείς; IS: θειικό ινδοξύλιο. Tpr: τρυπτοφάνη; PCS: θειική π-κρεσόλη. Tyr: τυροσίνη; XNN: χρόνια νεφρική νόσος, Olf78: οσφρητικός υποδοχέας 78; GPR41: Υποδοχέας G-protein 41. (Πηγή: Zhang X, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Mar 29;20:1528-1540. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.028. PMID: 35422966; PMCID: PMC8983311.)

Οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες όπως τα δημητριακά ολικής αλέσεως αυξάνουν τα *Bifidobacteriaceae* που παράγουν οξικό οξύ, τα οποία δρουν προστατευτικά έναντι των παθογόνων βακτηρίων, μειώνουν την αρτηριακή πίεση, βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνουν την καρδιακή υπερτροφία και ίνωση. Οι πολυφαινόλες, μια μεγάλη κατηγορία αρωματικών ενώσεων που βρίσκονται σε ροφήματα φυτικής προέλευσης, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την καρδιαγγειακή υγεία μέσω της αντιαμοπεταλιακής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους και προκαλώντας το σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου στα αιμοφόρα αγγεία, προάγουν την αγγειοδιαστολή και βελτιώνουν την μικροχλωρίδα του εντέρου, αυξάνοντας τα *Firmicutes* και μειώνοντας τα *Bacteroides*. Η κερσετίνη, μέλος της υποκατηγορίας των φλαβονοειδών πολυφαινόλων, αυξάνει την αφθονία των *Bacteroides vulgatus* και *Akkermansia muciniphila* και ταυτόχρονα μειώνει το *Eubacterium cylindroides* και το *Bilophila wadsworthia*, και έτσι ελαττώνει τον κίνδυνο για διαιτητική παχυσαρκία, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

### 3.4 Συζήτηση

Έπειτα από τη μελέτη μετα-αναλύσεων και βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, έγινε κατανοητό ότι η διατροφή, είναι πολύ στενά συνδεδεμένη με παθολογικές καταστάσεις, ορισμένες από τις οποίες, χαρακτηρίζονται από υψηλά νούμερα επιπολασμού, παγκοσμίως. Έγινε επίσης κατανοητό, ότι η καθημερινή διατροφή, αποτελεί τμήμα ενός μηχανισμού, ο οποίος είναι ικανός να πυροδοτήσει, να τροφοδοτήσει, να συντηρήσει και να προδικάσει την έκβαση των συνεπαγόμενων παθολογιών. Αναπόσπαστα γράναζια του αναφερόμενου μηχανισμού, πέραν της διατροφής, αποτελούν το ανθρώπινο μικροβίωμα και η αλληλεπίδρασή του με τον ξενιστή, ήτοι, τον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα κυριότερα ευρήματα της παρούσας εργασίας είναι η επίδραση της διατροφής σε παθολογικές καταστάσεις που είναι άμεσα εξαρτημένες από τη δυσβίωση, δηλαδή την επιζήμια συνύπαρξη της γαστρεντερικής κυρίως μικροχλωρίδας, με τον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι παθήσεις που μελετήθηκαν είναι:

1. Η Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ).
2. Τα Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα του Εντέρου (ΙΦΝΕ)
3. Η Παχυσαρκία
4. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)
5. Ο Αυτισμός

6. Ο Ορθοκολικός Καρκίνος (ΟΚΚ)
7. Οι Διατροφικές διαταραχές
8. Οι Νευροεκφυλιστικές παθήσεις
9. Οι παθήσεις του ήπατος
10. Οι Καρδιαγγειακές παθήσεις

Η ανασκόπηση 179 άρθρων, κυρίως από τη μηχανή αναζήτησης επιστημονικών άρθρων PubMed και επικουρικά την μηχανή αναζήτησης Google Scholar, αφορούσε πειράματα επάνω σε ανθρώπινα μοντέλα διατροφής, αλλά και τρόπου ζωής, των δύο τελευταίων δεκαετιών, με την τελευταία δεκαετία να υπερισχύει αριθμητικά σε μελέτες και πειραματικά μοντέλα.

Συμπερασματικά, έγινε σαφές ότι η υιοθέτηση συγκεκριμένων διατροφικών συνηθειών συνδέεται άρρηκτα με την παρουσία των προαναφερόμενων παθήσεων. Η σχέση της διατροφής με κάποιες από τις μελετηθείσες παθολογικές οντότητες αποτελεί και γενεσιουργό παράγοντα, και παράγοντα καθορισμού της πορείας της νόσου. Αυτό συμβαίνει στα ΙΦΝΕ, στην παχυσαρκία, στον ΣΔ κυρίως τύπου 2, στις καρδιαγγειακές παθήσεις, στις παθήσεις του ήπατος και στον ΟΚΚ. Η «λάθος» διατροφή οδηγεί αργά ή γρήγορα (ανάλογα με την ένταση και τις εφεδρείες του κάθε ανθρώπινου οργανισμού) στις απαραίτητες αλλοιώσεις που τελικά αποφέρουν την εγκατάσταση και συνεπώς, την εκδήλωση της νόσου. Συνεχίζοντας η δράση της «λανθασμένης» διατροφής, επηρεάζει την τελική κατάληξη της νόσου, η οποία μπορεί να αφορά περιορισμό ικανότητας, ακόμη και θάνατο.

Ο ρόλος της διατροφής ως γενεσιουργού αιτίας και παράγοντα τροποποίησης των νευροεκφυλιστικών παθήσεων, του αυτισμού, της ΟΑ και των διατροφικών διαταραχών, με κύριο εκπρόσωπο τη νευρογενή ανορεξία, αποτελεί ένα αντικείμενο που ακόμα τελεί υπό διερεύνηση. Υπάρχουν πολύ ισχυρές ενδείξεις για την σχέση της διατροφής, αλλά και του συνολικού τρόπου ζωής, με τις προαναφερόμενες οντότητες, όμως, είναι επιτακτική η ανάγκη να πραγματοποιηθούν στο μέλλον και άλλες έρευνες, οι οποίες θα αποσαφηνίσουν το μέγεθος της επιρροής αυτής, καθώς και τους μηχανισμούς με τους οποίους ενεργεί η αλληλεπίδραση της τροφής με το ανθρώπινο μικροβίωμα.



#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρά τα άλματα στη μελέτη της σχέσης του μικροβιώματος και της δυσβίωσης με τη διατροφή, δεν έχει καταστεί ακόμη δυνατή η πλήρης κατανόηση της αλληλεπίδρασής τους, καθώς και των μηχανισμών που σχετίζονται με την εμφάνιση και φυσική ιστορία διαφόρων νοσολογικών οντοτήτων. Κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια μελετών με σκοπό την αποσαφήνισή τους, ώστε να γίνουν στόχοι αποτελεσματικών συνδυαστικών παρεμβάσεων, μέσα από μια διατροφο-επαγόμενη «χειραγώγηση» του μικροβιώματος προς πρόληψη ή βελτίωση της πορείας των νοσημάτων.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SEKIROV I, RUSSELL SL, ANTUNES LC, FINLAY BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010, 90:859–904
2. Lederberg J MA. Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Sci.* 2001;15(7).
3. HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, functions and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012, 486:207–214
4. UBEDA C, PAMER EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012, 33:459–466
5. CLARKE TB, DAVIS KM, LYSENKO ES, ZHOU AY, YU Y, WEISER JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010, 16:228–231
6. Hawrelak J.A., Meyers S.P.: The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern. Med. Rev.*, 2004, 9, 180-197.
7. Guarner F., Malagelada J.R.: Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003,360, 512-517
8. Sears C.L.: A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe*, 2005,11, 247-251.
9. Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R., Hudcovic T., Tuckova L., Cukrowska B., Lodinova-Zadnikova R., Kozakova H., Rossmann P., Bartova J., Sokol D., Funda D.P., Borovska D., Rehakova Z., Sinkora J., Hofman J., Drastich P., Kokesova A.: Commensal bacteria (normal flora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol. Lett.*, 2004, 93, 97-108.
10. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I.: Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006, 124, 837-848.
11. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome *Front Microbiol* [Internet].2014 Sep 22 [cited 2019 Apr 1];5:494.

12. D.T. Felson, J. Niu, M. Clancy, *et al.* Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.*, 56 (2007), pp. 129-136  
PMID: 17195215
13. Y. Li, J. Yue, C. Yang Unraveling the role of Mg(++) in osteoarthritis *Life Sci.*, 147 (2016), pp. 24-29  
PMID: 26800786
14. G.Musumeci,F.C.Aiello,M.A.Szychlinska,M.DiRosa, P. Castrogiovanni, A. Mobasheri  
Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (2015), pp. 6093-6112  
PMID: [25785564](#)
15. E.K.Crowley,C.M.LongSmith, A. Murphy, E. Patterson, K. Murphy, D.M. O'Gorman, C. Stanton, Y.M. Nolan  
Dietary supplementation with a magnesium-rich marine mineral blend enhances the diversity of gastrointestinal microbiota *Mar. Drugs*, 16 (2018), p. E216  
PMID: [29925774](#)
16. J. Tan, S. Liu, Y. Guo, *et al.* Dietary L-arginine supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in broiler chickens *Br. J. Nutr.*, 111 (2014), pp. 1394-1404  
PMID: [2433094](#)
17. K. Asano, S. Yoshimura, A. Nakane Alteration of intestinal microbiota in mice orally administered with salmon cartilage proteoglycan, a prophylactic agent *PLoS One*, 8 (2013), p. e75008  
PMID: [24040376](#)
18. K.H. Collins, H.A. Paul, R.A. Reimer, *et al.* Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model *Osteoarthritis Cartilage*, 23 (2015), pp. 1989-1998  
PMID: 26521745
19. S. Kolacek, I. Hojsak, R. Berni Canani, *et al.* Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the espghan working group for probiotics and prebiotics *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 65 (2017), pp. 117-124  
PMID: 28644359
20. F. Wolfe, S.X. Kong, D.J. Watson Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis *J. Rheumatol.*, 27 (2000), pp. 1373-1378  
PMID: [10852256](#)

21. C.J. Steves, S. Bird, F.M. Williams, T.D. Spector The microbiome and musculoskeletal conditions of aging: a review of evidence for impact and potential therapeutics *J. Bone Miner. Res.*, 31 (2016), pp. 261-269 PMID: [26676797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26676797/)
22. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al.. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013 ; 500 : 585 – 588
23. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006;55:205–211.
24. Bird JJ, Brown DR, Mullen AC, et al. Helper T cell differentiation is controlled by the cell cycle. *Immunity*. 1998;9:229–237.
25. O’Keefe SJ, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, Fibre and Cancer Risk in African Americans and Rural Africans. *Nat Commun* (2015) 6:6342. doi: 10.1038/ncomms7342
26. Bakaloudi DR, Halloran A, Rippin HL, Oikonomidou AC, Dardavesis TI, Williams J, et al. Intake and Adequacy of the Vegan Diet. A Systematic Review of the Evidence. *Clin Nutr* (2021) 40(5):3503–21. doi: 10.1016/j.clnu.2020.11.035
27. Zheng D, Ratiner K, Elinav E. Circadian Influences of Diet on the Microbiome and Immunity. *Trends Immunol* (2020) 41(6):512–30. doi: 10.1016/j.it.2020.04.005
28. Feng Z, Long W, Hao B, Ding D, Ma X, Zhao L, et al. A Human Stool-Derived *Bifidobacterium* Wadsworthia Strain Caused Systemic Inflammation in Specific-Pathogen-Free Mice. *Gut Pathog* (2017) 9:59. doi: 10.1186/s13099-017-0208-7
29. Sabate, J. and Wien, M. (2010) Vegetarian diets and childhood obesity prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, 9, 1525s-1529s. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2010.28701F>

30. Furusawa, Y.; Obata, Y.; Fukuda, S.; Endo, T.A.; Nakato, G.; Takahashi, D.; Nakanishi, Y.; Uetake, C.; Kato, K.; Kato, T.; et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013, *504*, 446–450. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Vrieze, A.; Van Nood, E.; Holleman, F.; Salojärvi, J.; Kootte, R.S.; Bartelsman, J.F.; Dallinga-Thie, G.M.; Ackermans, M.T.; Serlie, M.J.; Oozeer, R.; et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012, *143*, 913–917. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Prieto I, Hidalgo M, Segarra AB, Martínez-Rodríguez AM, Cobo A, Ramírez M, et al. Influence of a diet enriched with virgin olive oil or butter on mouse gut microbiota and its correlation to physiological and biochemical parameters related to metabolic syndrome. *PLoS ONE*. (2018) 13:e0190368. doi: 10.1371/journal.pone.0190368
33. Rolls BJ, Ello-Martin JA, Tohill BC. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? *Nutr Rev*. 2004;62(1):1-17. [PMID:14995052]
34. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, et al. Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2025454. [PMID:33252690]
35. Hsu CL, Lin CY, Chen CL, Wang CM, Wong MK. The effects of a gluten and casein-free diet in children with autism: a case report. *Chang Gung Med J*. 2009 Jul-Aug;32(4):459-65.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Nutrition Support in Adults*. London: NICE, 2006. [Google Scholar](#)
37. C. Bémeur, R.F. Butterworth. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications. *J Clin Exp Hepatol*, 4 (2014), pp. 141-150
38. M. Plauth, E. Cabré, O. Riggio, M. Assis-Camilo, M. Pirlich, J. Kondrup, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr*, 25 (2006), pp. 285-294

39. G. Dam, P. Ott, N.K. Aagaard, H. Vilstrup. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis*, 28 (2013), pp. 217-220
40. P. Amodio, C. Bemeur, R. Butterworth, J. Cordoba, A. Kato, S. Montagnese, *et al.* The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*, 58 (2013), pp. 325-336
41. Laster J, Bonnes SL, Rocha J. Increased use of emulsifiers in processed foods and the links to obesity. *Curr Gastroenterol Rep.* (2019) 21:1–6. doi: 10.1007/s11894-019-0723-4
42. Zhang J, Lacroix C, Wortmann E, Ruscheweyh H-J, Sunagawa S, Sturla SJ, *et al.* Gut microbial beta-glucuronidase and glycerol/diol dehydratase activity contribute to dietary heterocyclic amine biotransformation. *BMC Microbiol.* (2019) 19:1–14. doi: 10.1186/s12866-019-1483-x
43. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, *et al.* Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med.* (2015) 175:767–76. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.59
44. Mehta RS, Nishihara R, Cao Y, Song M, Mima K, Qian ZR, *et al.* Association of dietary patterns with risk of colorectal cancer subtypes classified by *Fusobacterium nucleatum* in tumor tissue. *JAMA Oncol.* (2017) 3:921–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6374
45. Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal cancer and alcohol consumption—populations to molecules. *Cancers.* (2018) 10:38. doi: 10.3390/cancers10020038
46. Zhao Y, Jiang Q. Roles of the polyphenol–gut microbiota interaction in alleviating colitis and preventing colitis-associated colorectal cancer. *Adv Nutr.* (2020) 12:546–65. doi: 10.1093/advances/nmaa104
47. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA (2014) Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays* 36:940–949.

48. Nakashima A, Yamada K, Iwata O, Sugimoto R, Atsuji K, Ogawa T, Ishibashi-Ohgo N, Suzuki K. Beta-glucan in foods and its physiological functions. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2018;64:817
49. The interplay between iron accumulation, mitochondrial dysfunction, and inflammation during the execution step of neurodegenerative disorders Pamela J Urrutia<sup>1</sup>, Natalia P Mena<sup>1</sup>, Marco T Núñez<sup>1</sup>
50. Role of Diet and Nutritional Supplements in Parkinson's Disease Progression Laurie K Mischley<sup>1</sup>, Richard C Lau<sup>2</sup>, Rachel D Bennett<sup>1</sup>
51. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1094-1103. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1668
52. Nolan JM, Mulcahy R, Power R, Moran R, Howard AN. Nutritional intervention to prevent Alzheimer's disease: potential benefits of xanthophyll carotenoids and omega-3 fatty acids combined. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):367-378. doi:10.3233/JAD-180160