



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΙΓΑΙΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΠΟΙΑ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕ  
ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ**

**2**

**Βασιλική Γεωργίου Τσαϊρέλη**

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Που υποβλήθηκε στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

“Διατροφή Ευζωία και Δημόσια Υγεία”

του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής

ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση

Διπλώματος Ειδίκευσης

Μύρινα, Λήμνος

Φεβρουάριος, 2022

## ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Αξιολόγηση Διπλωματικής Διατριβής της/του: Τσαϊρέλη Βασιλικής

Θέμα: Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου: ποια η σχέση του με ινσουλινοαντίσταση και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

Ημερομηνία παρουσίασης: 1702/2022

Η παρούσα διπλωματική διατριβή αφού εξετάστηκε ως προς:

τη δομή/μορφή της εργασίας, τη σαφήνεια του ερευνητικού ερωτήματος, τη βιβλιογραφική έρευνα, τη θεωρητική τεκμηρίωση, τη μεθοδολογία, το εμπειρικό μέρος, την αυτονομία της έρευνας, την ποιότητα παρουσίασης καθώς και τελικά συμπεράσματα της έρευνας, από την τριμελή επιτροπή αξιολόγησης που αποτελείται από τους:

Δημήτριο-Νικηφόρο Κιόρτση  
Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αλέξανδρο Τσελέπη  
Καθηγητής, Τμήμα Χημείας,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Κωνσταντίνο Γιαγκίνη  
Αναπληρωτής Καθηγητής,  
Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων  
και Διατροφής, Πανεπιστήμιο  
Αιγαίου

Συνολικά αξιολογήθηκε με βαθμό \_\_\_\_\_

Ο Διευθυντής του ΠΜΣ

Κωνσταντίνος Γιαγκίνης  
Αναπληρωτής Καθηγητής

Είμαι συγγραφέας αυτής της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων ή ιδεών, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά, ειδικά για τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία.

Λήμνος, Φεβρουάριος, 2022

Τσαϊρέλη Βασιλική

## **ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στον σύζυγό μου Πέτρο Καραλή και στα κοριτσάκια μας, Μαρία και Αριστέα, για την υπομονή τους, την αμέριστη συμπαράστασή τους και την αστείρευτη συναισθηματική, ψυχική και ψυχολογική υποστήριξη που μου έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια. Σας ευχαριστώ!

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την περάτωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Δημήτριο-Νικηφόρο Κιόρτση για όλες τις υποδείξεις, κατευθύνσεις και συμβουλές του, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Υπήρξε πηγή έμπνευσης και προβληματισμού καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών μέσα από τις τόσο ενδιαφέρουσες και διαδραστικές διαλέξεις του. Παράλληλα, αποτέλεσε πολύτιμο αρωγό στην εξέλιξη της ιατρικής μου σκέψης και στην αναζήτηση πληροφοριών και τεκμηρίων ενός θέματος.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Πρόεδρο Μεταπτυχιακών Σπουδών του Τμήματος Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Πανεπιστημίου Αιγαίου κ. Κωνσταντίνο Γιαγκίνη για την πολύτιμη βοήθειά του, την υπομονή του και την άψογη συνεργασία που είχαμε σε όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ και στον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Αλέξανδρο Τσελέπη για τις τόσο πολύτιμες γνώσεις και αναλυτικές διαλέξεις που μας παρείχε.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες και στους γονείς μου, Μαρία και Γεώργιο Τσαϊρέλη, που σε όλα τα μαθητικά, φοιτητικά και ακαδημαϊκά μου χρόνια υπήρξαν δίπλα μου, πίστεψαν σε μένα και τις δυνατότητές μου, υπήρξαν συμπαραστάτες και πολύτιμοι αρωγοί της οικογένειάς μου και των παιδιών μου.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : **ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΣΑΪΡΕΛΗ**  
Μητρώνυμο : ΜΑΡΙΑ  
Πατρώνυμο : ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
Ημερομηνία γέννησης : 20/03/1980  
Υπηκοότητα : Ελληνική  
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμη με δύο ανήλικα τέκνα  
Διεύθυνση κατοικίας : Κλαυθμώνος 24, Άνω Πόλη, Θεσσαλονίκη  
Τηλέφωνο : 2311245013  
Κινητό : 6947280464  
E-mail : [vtshireli@yahoo.gr](mailto:vtshireli@yahoo.gr)  
Επαγγελματική ιδιότητα: Ιατρός Βιοπαθολόγος

### ΣΠΟΥΔΕΣ

- Υποψήφια κάτοχος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Σπουδών του Πανεπιστημίου Αιγαίου, Σχολή Περιβάλλοντος, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, με θέμα «Διατροφή, Ευζωία και Δημόσια Υγεία».
- Ιανουάριος 2016 : Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας Ιατρικής Βιοπαθολογίας.
- Ιούλιος 2010 : Πτυχίο Παιδαγωγικού Τμήματος Δημοτικής Εκπαιδευσεως της Παιδαγωγικής Σχολής του Α.Π.Θ.
- Απρίλιος 2006 : Πτυχίο Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ.

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- ✓ Από 10/08/2021 : Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ. Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
- ✓ 15/02/2019 – 09/08/2021 : Επικουρική ιατρός στο Γ.Ν.-Κ.Υ. Λήμνου
- ✓ 01/08/2016 – 31/01/2019 : Επικουρική ιατρός στο Γ.Ν.Θ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
- ✓ 19/12/2013 – 04/09/2015 : Ειδικευόμενη ιατρός Βιοπαθολογίας στο Γ.Ν.Θ. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ
- ✓ 09/09/2009 – 18/12/2013 : Ειδικευόμενη ιατρός Βιοπαθολογίας στο Γ.Ν.Θ. ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ – Παράρτημα «ΠΑΝΑΓΙΑ»

- ✓ 30/04/2009 – 24/08/2009 : Αγροτικός ιατρός στο Π.Ι. Μακροχωρίου για Εξυπηρέτηση Εγκατάστασης Οικισμού Κορεστίων, του Κ.Υ. Άργους Ορεστικού (Νομός Καστοριάς)
- ✓ 22/07/2008 – 21/04/2009 : Ειδικευόμενη ιατρός Βιοπαθολογίας στο Γ.Ν. Ζακύνθου «Άγιος Διονύσιος».
- ✓ 07/05/2008 – 15/07/2008 : Αγροτικός ιατρός στο Π.Ι. Πυλίου, του Γ.Ν.-Κ.Υ. Κω.
- ✓ 07/02/2008 – 06/05/2008 : Υποχρεωτική τρίμηνη εξάσκηση στο Γ.Ν.-Κ.Υ. Κω.

## **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ**

Παρακολούθηση πολλών συνεδρίων, ημερίδων και σεμιναρίων τόσο του εσωτερικού, όσο και διεθνών διοργανώσεων.

## **ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

Συμμετοχή στη συγγραφή προφορικών παρουσιάσεων και αναρτημένων ανακοινώσεων (συνολικά 30 εργασίες) σε ελληνικά ιατρικά συνέδρια καθώς και σε ιατρικά διεθνή συνέδρια (συνολικά 4 εργασίες).

## **ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Συμμετοχή σε διάφορα εθελοντικά προγράμματα τόσο κατά την διάρκεια των προπτυχιακών σπουδών, όσο και μετέπειτα με την ιατρική ιδιότητα.

(π.χ. ενίσχυση μονάδων Κ.Υ. Βορείου Ελλάδος που διοργάνωσε η Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας-Παράρτημα Θεσσαλονίκης στο Κ.Υ. Μουδανιών κατά τη χρονική περίοδο 16-31 Ιουλίου 2003, εθελοντική συμμετοχή στα Εξωτερικά Ιατρεία της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ από 01/01/2007 έως 30/06/2007, εθελοντική απασχόληση με την ιδιότητα της ιατρού στις παιδικές κατασκηνώσεις της Ιεράς Μητροπόλεως Νεαπόλεως και Σταυρουπόλεως τον Αύγουστο του 2006 και τον Αύγουστο του 2007, κ.α.)

## **ΓΝΩΣΕΙΣ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ**

- ✓ Μητρική γλώσσα : Ελληνική
- ✓ Αγγλικά : Καλά (LOWER MICHIGAN)
- ✓ Γερμανικά : Καλά (ZERTIFIKAT)

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΤΙΤΛΟΣ :** «Ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου: ποια η σχέση του με ινσουλινοαντίσταση και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2; »

Βασιλική Τσαϊρέλη

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ανθρώπινη μικροχλωρίδα είναι ένας από τους πιο δυναμικούς ερευνητικούς τομείς στις βιοϊατρικές επιστήμες. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να μελετηθεί η γαστρεντερική οδός, η οποία φιλοξενεί το μεγαλύτερο μέρος της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου σώματος. Το γαστρεντερικό μας σύστημα έχει μεγάλη διεπαφή με το περιβάλλον και ως εκ τούτου παρουσιάζει μία κρίσιμη εμπλοκή στην ανοσολογική και μεταβολική ομοιόσταση. Αυτή λοιπόν η κοινότητα μικροοργανισμών, επηρεάζει ποικιλοτρόπως την ανθρώπινη υγεία. Ανοσοποιητικοί, μεταβολικοί και ξενοβιοτικοί υποδοχείς αντιλαμβάνονται και επεξεργάζονται τα μικροβιακά σήματα και συμβάλλουν έτσι σε μια αμοιβαία σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και του ξενιστή. Σε μεταβολικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2D), η καταστροφή του εντερικού φραγμού προκύπτει από τις συνδυασμένες επιδράσεις ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, εκ των οποίων οι διατροφικοί παράγοντες έχουν τις πιο άμεσες επιπτώσεις. Σημαντικό ρόλο σε αυτό διαδραματίζει και το μικροβίωμα του εντέρου, στη διαμόρφωση του οποίου καταλυτικό ρόλο έχει η διατροφή. Δεδομένης λοιπόν αυτής της συσχέτισης, μπορεί να υπάρξει σημαντική θεραπευτική χρησιμότητα στην αλλαγή της μικροβιακής σύνθεσης του εντέρου μέσω της διατροφής. Συνεπώς, όλα τα δεδομένα υποδηλώνουν και υποστηρίζουν την ιδέα ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου ρυθμίζει διάφορα μεταβολικά μονοπάτια στον ξενιστή, διαδραματίζοντας κρίσιμο ρόλο στην ανθρώπινη φυσιολογία και κατά συνέπεια επηρεάζοντας την ανάπτυξη ορισμένων παθολογικών καταστάσεων και ασθενειών, όπως είναι ο T2D.

**Λέξεις κλειδιά:** μικροβίωμα εντέρου, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ινσουλινοαντίσταση, διατροφή.



## ABSTRACT

**TITLE :** «Human gut microbiome: its relationship to insulin resistance and type 2 diabetes »

Vasiliki Tsaireli

In recent decades, the human microflora has been one of the dynamic research fields in the biomedical sciences. In particular, many attempts have been made to study the gastrointestinal tract, which houses most of the microflora of the human body. Our digestive system provides a large interface with the environment, and is critically involved in immune and metabolic homeostasis, providing the conceptual basis that this spatially adapted community of microorganisms affects human health. Immune, metabolic and xenobiotic receptors perceive and process microbial signals and thus contribute to a reciprocal relationship between the microbiome and the host. In metabolic diseases, such as type 2 diabetes (T2D), the destruction of the intestinal barrier results from the combined effects of endogenous and exogenous factors, of which nutritional factors have the most direct effects. The intestinal microbiome also plays an important role in this. It is also understood that nutrition plays an important role in shaping the microbiome. Given this correlation, there may be significant therapeutic utility in altering microbial composition through diet. Therefore, all the data suggest and support the idea that the intestinal microflora regulates various pathways in the host, playing a critical role in human physiology and thus influencing the development of certain pathological conditions, such as T2D.

**Keywords:** intestinal microbiome, type 2 diabetes, insulin resistance, diet.

## Περιεχόμενα

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

##### 1. Εισαγωγή

##### 1.1 Σύθεση Ανθρώπινου Μικροβιώματος του Εντέρου

##### 1.2 Κατανομή μικροβίων – Μικροβιακοί πληθυσμοί στον Άνθρωπο

##### 1.2.1 Γαστρεντερικός σωλήνας

##### 1.2.2 Στομάχι

##### 1.2.3 Λεπτό έντερο

##### 1.2.4 Παχύ έντερο και κόπρανα

##### 1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II & Ινσουλινοαντίσταση

##### 1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

##### 1.3.2 Ινσουλινοαντίσταση

#### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2. Ανθρώπινο Μικροβίωμα του Εντέρου – Φλεγμονή και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

#### 2.1 Εισαγωγή

#### 2.2 Αλλοιώσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου σε T2D και συναφείς ασθένειες

##### 2.2.1 Δυσβίωση στο T2D

##### 2.2.2 Καταστροφή εντερικού φραγμού σε T2D

##### 2.2.3 Επιδράσεις των μεταβολιτών της μικροχλωρίδας του εντέρου στο T2D

#### 2.3 Ο ρόλος της διατροφής στη βελτίωση του ανθρώπινου μικροβιώματος

##### 2.3.1 Πρωτεΐνες

##### 2.3.2 Λίπη

##### 2.3.3 Υδατάνθρακες

#### 2.4 Η προοπτική του εντερικού μικροβιώματος στη παχυσαρκία, στην ινσουλινοαντίσταση και στο T2D.

#### 2.5 Ο ρόλος της μεταμόσχευσης του εντερικού μικροβιώματος και των πρε- και προβιοτικών.

##### 2.5.1 Ο ρόλος της μεταμόσχευσης του εντερικού μικροβιώματος.

##### 2.5.2 Ο ρόλος των πρε- και προβιοτικών.

### 3. Συμπεράσματα

### 4. Βιβλιογραφία

## **Κατάλογος Σχημάτων**

Σχήμα 1. Κατανομή μικροβίων στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου.

Σχήμα 2. Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2015 και 2040.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η ανθρώπινη μικροχλωρίδα είναι ένας από τους πιο δυναμικούς ερευνητικούς τομείς στις βιοϊατρικές επιστήμες. Συγκεκριμένα, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να μελετηθεί η γαστρεντερική οδός, η οποία φιλοξενεί το μεγαλύτερο μέρος της μικροχλωρίδας του ανθρώπινου σώματος [1,2,3]. Η ανθρώπινη μικροχλωρίδα είναι μία κοινότητα μικροοργανισμών που περιλαμβάνει βακτήρια, ευκαρυωτικά μικρόβια, βακτηριοφάγους και ιούς που ζουν μέσα στο ανθρώπινο σώμα και επηρεάζουν την υγεία του ξενιστή [4-8]. Ωστόσο, η μελέτη της υγιούς ανθρώπινης μικροχλωρίδας έχει επικεντρωθεί σε μεγάλο βαθμό στα βακτήρια, με λιγότερη προσοχή να δίνεται σε άλλους μικροβιακούς πληθυσμούς [9]. Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν το μικροβίωμα για να περιγράψουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας καθώς και τη λειτουργία της σε ένα συγκεκριμένο αριθμό πλαισίων [10]. Το ανθρώπινο μικροβίωμα περιλαμβάνει τη συλλογή όλων των γονιδιωματικών στοιχείων μιας συγκεκριμένης μικροχλωρίδας, στα οποία περιλαμβάνονται τα μικροβιακά γονίδια, τα διάφορα γονιδιακά προϊόντα καθώς και τα γονιδιώματα της μικροχλωρίδας [11].

Η αναθεωρημένη εκτίμηση του αριθμού της ανθρώπινης μικροχλωρίδας είναι περίπου  $3,8 \times 10^{13}$  μικροβιακά κύτταρα, με αναλογία μικροβιακών κυττάρων προς ανθρώπινα κύτταρα περίπου 1:1 και η μικροβιακή συνολική μάζα των κυττάρων είναι περίπου 0,2 kg [12]. Ένας μεγάλος αριθμός μικροβίων αποικίζει το παχύ έντερο [13], ενώ είναι πλέον γνωστό ότι περισσότερα από 1000 διαφορετικά μικροβιακά είδη αποικίζουν το γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου [14]. Ο αποικισμός των μικροβίων του εντέρου ξεκινά από τη γέννηση και προχωρά για αρκετά χρόνια με πολύπλοκες διαδικασίες για την απόκτηση διαφορετικού μικροβιακού πληθυσμού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Ο αποικισμός και η επακόλουθη εγκατάσταση της μικροχλωρίδας στο βρέφος, επηρεάζονται κυρίως από τον τρόπο διενέργειας του τοκετού. Άλλοι εξωτερικοί και εσωτερικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου σίτισης των νεογνών, τη διατροφή, τόσο των παιδιών όσο και των ενηλίκων, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για διάφορες παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, τη γενετική και το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, καθώς και διάφοροι άλλοι, αλληλεπιδρούν συνολικά με την ανθρώπινη μικροχλωρίδα και επηρεάζουν τη σύνθεση και τη λειτουργία του μικροβιώματος κατά τη διάρκεια της ζωής του ξενιστή [15-18].

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2, έχει αυξηθεί δραματικά παγκοσμίως τα τελευταία χρόνια, με την επιστημονική κοινότητα να διερευνά έντονα ποιος είναι τελικά ο ρόλος του ανθρώπινου μικροβιώματος στην παχυσαρκία και στον ΣΔ2. Τα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι η ανάλυση της μικροχλωρίδας του εντέρου υγιών και ασθενών ατόμων, ανέδειξε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μικροχλωρίδας του εντέρου, των διαφόρων μεταβολικών οδών στον οργανισμό και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [22], οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω. Η δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η φλεγμονή και η επακόλουθη διαταραχή των λειτουργιών του εντερικού φραγμού, συνδέονται άμεσα με την παθογένεια της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 [19,20,21]. Στην εργασία αυτή θα μελετηθεί το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου όσον αφορά τη σχέση του με την ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

Στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ο Robert Koch και ο Louis Pasteur ανέπτυξαν την έννοια των μεταδιδόμενων ανθρώπινων ασθενειών που προκαλούνται από μικροβιακές λοιμώξεις και ως εκ τούτου, έφεραν επανάσταση στην ιατρική σχετικά με τον τρόπο πρόληψης και αντιμετώπισης των επιδημιών. Μετά από σχεδόν 100 χρόνια, η επόμενη εννοιολογική επανάσταση υπονοεί ότι οι φυσικές κοινότητες των «συμβιωτικών» μικροβίων μέσα και πάνω στο ανθρώπινο σώμα επηρεάζουν την υγεία και την ανάπτυξη πολλών ασθενειών. Την τελευταία δεκαετία, μεγάλες επιστημονικές κοινοπραξίες στην Ευρώπη (MetaHIT, Metagenomics of the Human Intestinal Tract) και τις ΗΠΑ (Human Microbiome Project) έχουν αρχίσει να αποκτούν δεδομένα επί των γονιδιωματικών δυνατοτήτων, των φυλογενετικών σχέσεων και των λειτουργικών ιδιοτήτων των μικροβιακών κοινοτήτων, που συνολικά ονομάζονται μικροβίωμα, σε υγιείς και μη υγιείς ανθρώπινους πληθυσμούς.

Μια ευρεία ποικιλία διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων μολυσματικών, ανοσολογικών και μεταβολικών ασθενειών, σχετίζονται με αλλαγές στο μικροβίωμα στο πιο πυκνά αποικισμένο σημείο του σώματος - το έντερο. Το γαστρεντερικό μας σύστημα παρέχει

μεγάλη διεπαφή με το περιβάλλον και έχει κρίσιμη εμπλοκή στην ανοσολογική και μεταβολική ομοιόσταση, παρέχοντας την εννοιολογική βάση ότι αυτή η χωρικά προσαρμοσμένη κοινότητα μικροοργανισμών επηρεάζει την ανθρώπινη υγεία. Ανοσοποιητικοί, μεταβολικοί και ξενοβιοτικοί υποδοχείς αντιλαμβάνονται και επεξεργάζονται τα μικροβιακά σήματα και συμβάλλουν έτσι σε μια αμοιβαία σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και του ξενιστή.

Φαίνεται εύλογη λοιπόν η υπόθεση ότι το ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου, συνεξελίχθηκε με τον θηλαστικό ξενιστή, οδηγώντας σε μια συμβιωτική αλληλεξάρτηση. Όλο και περισσότερες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι οι «μη ευνοϊκές ή οι λεγόμενες δυσβιωτικές» αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου οδηγούν σε παραμόρφωση και αλλοίωση της ομοιόστασης μικροβίου-ξενιστή και δυνητικά επηρεάζουν την ευαισθησία σε νόσους. Ωστόσο, η κλινική σημασία των αλλαγών στο μικροβίωμα παραμένει σε έναν βαθμό θεωρητική.

### **1.1 Σύνθεση Ανθρώπινου Μικροβιώματος του Εντέρου**

Οι προκαρυωτικοί μικροοργανισμοί, που αποτελούνται από τα Βακτήρια και τα Αρχαία Βακτήρια - μονοκύτταροι μικροοργανισμοί, έχουν κατακτήσει ουσιαστικά κάθε βίοτοπο στη γη και επομένως μπορεί να θεωρηθούν πανταχού παρόντες. Αυτοί καταλαμβάνουν περιβάλλοντα που διαφέρουν σημαντικά στις φυσικοχημικές συνθήκες καθώς και τα υποστρώματα που είναι διαθέσιμα για ανάπτυξη. Το εύρος των μικροβιακών οικοτόπων εκτείνεται από θαλάσσια και γλυκά νερά, βαθείες υδροθερμικές πηγές, το έδαφος και τον αέρα, τα διάφορα φυτά και τα ζώα. Τα μικρόβια που ευδοκούν σε ένα δεδομένο βίοτοπο είναι βέλτιστα προσαρμοσμένα στις συνθήκες που επικρατούν εκεί. Ορισμένες μικροβιακές κοινότητες αντέχουν ακόμη και σκληρές συνθήκες όπως υψηλή θερμοκρασία, υψηλή αλατότητα και χαμηλό ή υψηλό pH. Η ικανότητα των προκαρυωτών να αποικίσουν ουσιαστικά όλους τους οικοτόπους στη γη αντανάκλα σε 4 δισεκατομμύρια χρόνια εξέλιξης.

Ανάλογα λοιπόν με το περιβάλλον, οι προκαρυωτικοί οργανισμοί μπορεί να είναι φωτοτροφικοί, χημειοτροφικοί, λιθοτροφικοί, αυτότροφοι, ετερότροφοι και συνδυασμοί αυτών, υποδηλώνοντας υψηλή μεταβολική μεταβλητότητα. Εκτός από το να διαδραματίζουν ουσιαστικούς ρόλους στους παγκόσμιους κύκλους άνθρακα, αζώτου και θείου, οι προκαρυωτικοί μικροοργανισμοί εμφανίζονται επιπλέον μέσα και πάνω σε ζώα, καθώς και στον άνθρωπο. Καταλαμβάνουν διάφορα σημεία του σώματος συμπεριλαμβανομένων του

δέρματος, τη μύτης, του λαιμού, καθώς και την ουρογεννητική και γαστρεντερική οδό του ανθρώπου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εντερικές μικροβιακές κοινότητες συνεξελίχθηκαν με τον αντίστοιχο ξενιστή τους [23].

## **1.2 Κατανομή μικροβίων – Μικροβιακοί πληθυσμοί στον Άνθρωπο**

### **1.2.1 Γαστρεντερικός σωλήνας**

Οι περιβαλλοντικές συνθήκες στην ανθρώπινη γαστρεντερική οδό δεν είναι ομοιόμορφες αλλά διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των διαφόρων τμημάτων της, δηλαδή της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου, του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου. Επομένως δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι μικροβιακές κοινότητες που κατοικούν στα διάφορα τμήματα της γαστρεντερικής οδού διαφέρουν από πολλές απόψεις μεταξύ τους, συμπεριλαμβανομένων της σύνθεσης, του αριθμού και της μεταβολικής τους δραστηριότητας.

### **1.2.2 Στομάχι**

Μεταξύ των γευμάτων, το pH στο στομάχι των υγιών ενηλίκων είναι συνήθως 1-2 αλλά αυξάνεται μετά τη κατανάλωση φαγητού. Το χαμηλό pH του γαστρικού υγρού εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη των μικροβίων στο στομάχι, γεγονός που εξηγεί τον εξαιρετικά χαμηλό αριθμό των μικροβιακών κυττάρων του γαστρικού περιεχομένου. Ωστόσο, έρευνες στο βλεννογόνο του στομάχου αποκάλυψαν διάφορα είδη όπως τα Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria [24]. Διάφορα είδη βακτηρίων όπως Streptococcus (salivarius, mitis και parasanguinis), Prevotella, Porphyromonas, Rothia dentocariosa, Atorobium parvulum και Fusobacterium nucleatum, μπορεί να υποτεθεί ότι εισέρχονται στο στομάχι με την κατάποση, αφού ο κύριος βιότοπος πολλών από αυτά τα είδη είναι η στοματική κοιλότητα.

### **1.2.3 Λεπτό έντερο**

Το λεπτό έντερο αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο μέρος του γαστρεντερικού μας συστήματος με μεταβαλλόμενες συνθήκες και αύξηση του αριθμού των βακτηριακών κυττάρων κατά μήκος της πορείας του. Ο σχετικά σύντομος χρόνος παραμονής του εντερικού περιεχομένου στο λεπτό έντερο [25], περιορίζει την ανάπτυξη των διαφόρων μικροοργανισμών σε αριθμό, κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο. Ο αριθμός των βακτηριακών κυττάρων αυξάνεται από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλέο [26], όπως επίσης και ο αριθμός των ταξινομικών κατηγοριών που μπορούν να ανιχνευθούν [27]. Τα απόβλητα ασθενών με ειλεοστομία

αναφέρθηκε ότι περιέχουν είδη των ειδών *Lactobacillales*, *Clostridiales* και *Veillonella* καθώς και είδη που σχετίζονται με τον *Streptococcus bovis* σε σχετικά υψηλή αφθονία, ενώ τα είδη *Ruminococcus* (*gnavus* και *obeum*) και *Bacteroides plebeius* ήταν παρόντα σε μικρότερες αναλογίες [26].

Τα μικροβιακά είδη που ανιχνεύθηκαν στα απόβλητα ειλεοστομίας ήταν εν μέρει τα ίδια με αυτά που ανακτήθηκαν από το λεπτό έντερο τεσσάρων υγιών ατόμων και εν μέρει παρόμοια με αυτά που ανιχνεύθηκαν στα κόπρανα τους [28]. Γενικά, η σύνθεση της μικροχλωρίδας του λεπτού εντέρου ήταν πιο μεταβλητή μεταξύ των ατόμων και με την πάροδο του χρόνου, σε σύγκριση με τη μικροχλωρίδα των κοπράνων. Μια πιο πρόσφατη μελέτη, η οποία συνέκρινε το δωδεκαδακτυλικό μικροβίωμα 30 ασθενών με κίρρωση του ήπατος και 28 υγιών ατόμων, ανέφερε την παρουσία των γενών *Veillonella*, *Megasphaera*, *Dialister*, *Atorobium* και *Prevotella* στους κίρρωτικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας ότι η δομή της μικροχλωρίδας του δωδεκαδακτυλικού βλενογόνου σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι δραματικά διαφορετική από την μικροχλωρίδα υγιών μαρτύρων [29].

Ένα μεγάλο ποσοστό των μικροοργανισμών στο λεπτό έντερο είναι προαιρετικά αναερόβιοι, αλλά η αναλογία τους μειώνεται από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλεό λόγω του συνεχούς περιορισμού τους. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο αριθμός των μελετών που διερευνούν τη μικροχλωρίδα του λεπτού εντέρου είναι σημαντικά μικρότερος από τον αριθμό των μελετών που διερευνούν τη μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου ή των κοπράνων.

#### **1.2.4 Παχύ έντερο και κόπρανα**

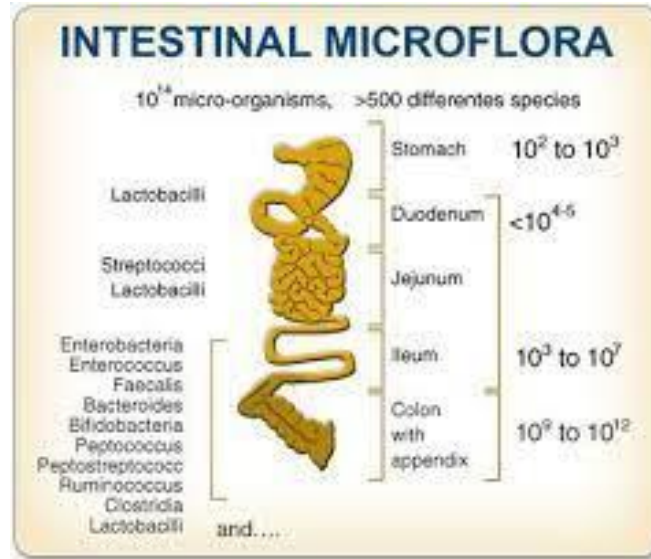
Λόγω ενός σχετικά μεγάλου μέσου χρόνου διέλευσης από το παχύ έντερο [30], οι μικροοργανισμοί εκεί έχουν περισσότερο χρόνο να πολλαπλασιαστούν. Η απορρόφηση νερού και ιόντων κατά τη διέλευση του περιεχόμενου από το παχύ έντερο συμβάλλει επίσης στην αύξηση του αριθμού των βακτηρίων από το τυφλό στο ορθοσιγμοειδές [31]. Σαφώς, το παχύ έντερο είναι η πιο “πυκνοκατοικημένη” περιοχή του σώματός μας από πλευράς μικροβίων.

Ο συνολικός αριθμός των μικροβιακών κυττάρων που κατοικούν στο ανθρώπινο σώμα, μέχρι πρόσφατα είχε υπολογιστεί ότι υπερβαίνει τον αριθμό των κυττάρων-ξενιστών κατά πολύ [32]. Μια πιο πρόσφατη όμως δημοσίευση του 2016 έρχεται σε αντίθεση με αυτήν την εκτίμηση. Με βάση ενδεδειγμένες εκτιμήσεις, ο συνολικός αριθμός μικροβιακών κυττάρων που



φιλοξενούνται από ένα αρσενικό άτομο αναφοράς (ηλικίας 20–30 ετών με βάρος 70 kg και ύψος 170 cm) εκτιμήθηκε ότι βρίσκεται στην περιοχή  $4 \times 10^{13}$ , με περισσότερα από το 99 % αυτών των κυττάρων να βρίσκονται στο παχύ έντερο, ενώ ο αριθμός των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος είναι περίπου  $3 \times 10^{13}$ , με τα ερυθρά αιμοσφαίρια να συμβάλλουν κατά 84% σε αυτόν τον αριθμό [33]. Ως εκ τούτου, ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα είναι μεν μεγαλύτερος από τον αριθμό των κυττάρων του σώματος, αλλά λίγο. Ωστόσο, εάν ληφθούν υπόψη μόνο κύτταρα με πυρήνα ( $0,3 \times 10^{13}$ ), αυτή η διαφορά αυξάνεται, με τα μικροβιακά κύτταρα να είναι σαφώς περισσότερα από τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος.

Αν και δεν υπάρχει αμφισβήτηση για το γεγονός ότι ο αριθμός των μικροβιακών ειδών στο παχύ έντερο είναι αρκετά υψηλός σε σύγκριση με άλλους μικροβιακούς βιότοπους, οι εκτιμήσεις για τον αριθμό των μικροβιακών ειδών που υπάρχουν στο περιεχόμενο του παχέος εντέρου ή στα κόπρανα ποικίλλουν σημαντικά. Ενώ ο Eckburg και οι συνεργάτες του ανίχνευσαν 395 βακτηριακούς φυλλότυπους σε δείγματα από πολλαπλές θέσεις του βλενογόνου του παχέος εντέρου και σε κόπρανα τριών υγιών ατόμων [34], άλλοι ερευνητές υπολόγισαν ότι ο αριθμός των βακτηριακών ειδών που βρίσκονται στον ανθρώπινο εντερικό σωλήνα ήταν περίπου 800 [35], ενώ η ανάλυση δειγμάτων ιστού εκτομής από ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και άτομα ελέγχου οδήγησε στην εκτίμηση των 15.000 έως 36.000 ειδών [36]. Σε μία μελέτη αναφέρθηκε ότι τα είδη Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria ευθύνονται για περίπου το 95% των βακτηριακών κυττάρων στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου [37].



Σχήμα 1. Κατανομή μικροβίων στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου.

### 1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 & Ινσουλινοαντίσταση

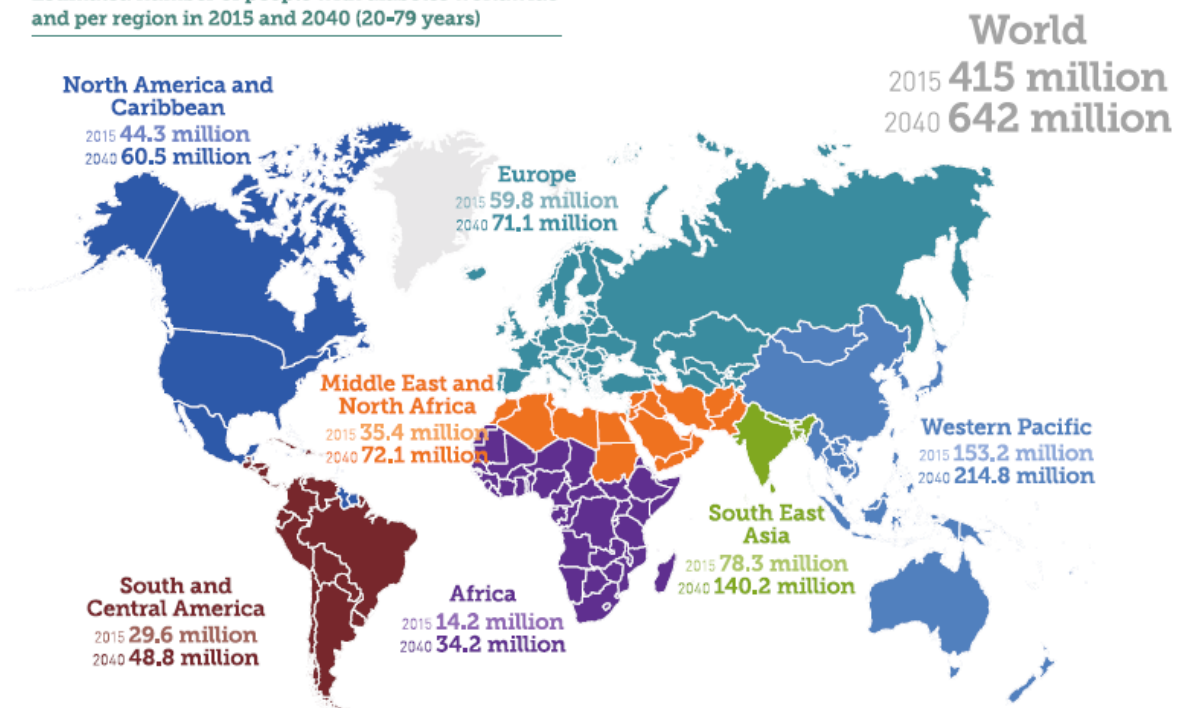
#### 1.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Σε αντίθεση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης λόγω δυσλειτουργίας των β-κυττάρων και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς στόχους. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου, ανταποκρίνονται θετικά στην θεραπεία με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες. Η καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος εμφανίζεται προοδευτικά και μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας με από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες και απαίτηση χορήγησης ινσουλίνης για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, σε δεύτερο χρόνο [38]. Η παγκόσμια επιδημία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 κινείται παράλληλα με τους κύριους παράγοντες κινδύνου του – τη παχυσαρκία, τη σωματική αδράνεια και τις αλλαγές στον τρόπο ζωής. Υπερβολική κοιλιακή παχυσαρκία, προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης και η φυλή (όπως Ασιάτες, Αφροαμερικανοί, Ισπανοί) είναι άλλοι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [39].

Πλέον, ο ΣΔ2 μετατρέπεται σταδιακά ως μία από τις σημαντικότερες απειλές για την ανθρώπινη υγεία στον 21<sup>ο</sup> αιώνα [40]. Από το 1921, ο Dr Elliot Joslin είχε εκφράσει τις ανησυχίες

του, αφού σύμφωνα με την καταμέτρησή του ο διαβήτης είχε διπλασιαστεί σε επιπολασμό μόλις μέσα σε τρεις δεκαετίες [41]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι υπήρχαν 150 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 20 ετών και άνω που ζούσαν με διαβήτη το 2000, και μέχρι το 2025, αυτό το νούμερο θα αυξηθεί σε 300 εκατομμύρια. Θα υπάρχει 42% αύξηση, από 51 σε 72 εκατομμύρια, στις ανεπτυγμένες χώρες και μια αύξηση 170%, από 84 σε 228 εκατομμύρια, στις αναπτυσσόμενες χώρες [42].

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



Σχήμα 2. Εκτιμώμενος αριθμός ενηλίκων ηλικίας 20-79 ετών με διαβήτη παγκοσμίως και ανά περιοχή το 2015 και το 2040.

### 1.3.2 Ινσουλινοαντίσταση

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως, γεγονός που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις σημαντικές αλλαγές στον σύγχρονο τρόπο ζωής του ανθρώπου [43]. Ο ΣΔ2 είναι η πιο διαδεδομένη μεταβολική διαταραχή στον άνθρωπο και επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, τα δύο κύρια κυτταρικά υποστρώματα, που προκαλούν διαταραχή των μεταβολικών οδών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία βλαβερών μεταβολιτών [44]. Σε μη ελεγχόμενο διαβήτη, οι διαβητικές επιπλοκές αναπτύσσονται σε ιστούς και όργανα, παρεμποδίζοντας τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα την

τελική ανεπάρκεια των οργάνων [45]. Παρά τις πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες που στοχεύουν στην αποσαφήνιση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών του ΣΔ2, η ακριβής παθοφυσιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή [46]. Ωστόσο, ένας αριθμός μηχανισμών έχει ενοχοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος και της έκκρισης χαμηλότερης ποσότητας ινσουλίνης, του οξειδωτικού στρες, της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας των κυττάρων και της φλεγμονής [44,46].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια πολύπλοκη παθολογική κατάσταση ανεπαρκούς κυτταρικής απόκρισης στην ορμόνη ινσουλίνη σε ινσουλινοεξαρτώμενα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού (κυρίως λιποκύτταρα, καρδιακά και μυϊκά κύτταρα) [47]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπάρχει σε πολλές μεταβολικές διαταραχές, όπως ο ΣΔ τύπου 2 (T2D) και το μεταβολικό σύνδρομο, και ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για αυτές τις διαταραχές [47,48]. Συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει την ικανότητα των κυττάρων να προσλαμβάνουν και να χρησιμοποιούν τη γλυκόζη που κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα [48]. Η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη εκθέτει τους ιστούς σε μεταβολικές αποκλίσεις και αντίσταση στην ινσουλίνη [49], γνωρίζοντας πλέον ότι στην παθοφυσιολογία της εμπλέκονται και ορισμένοι μοριακοί μηχανισμοί [50].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **2. Ανθρώπινο Μικροβίωμα του Εντέρου – Φλεγμονή και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2**

#### **2.1 Εισαγωγή**

Όπως αναφέρθηκε ήδη, ο ΣΔ2 είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική μεταβολική νόσος, που επηρεάζεται από το φύλο, τον τρόπο ζωής, τη διατροφή, την κληρονομικότητα και την πάροδο της ηλικίας [51–54]. Όσο δεν βελτιώνεται το βιοτικό επίπεδο και δεν αλλάζει ο τρόπος ζωής, η συχνότητα του διαβήτη θα αυξάνεται συνεχώς ραγδαία παγκοσμίως. Ο διαβήτης τύπου 2 (T2D), που αντιπροσωπεύει το 90% των περιπτώσεων διαβήτη, επηρεάζει

πάνω από 422 εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο [55]. Πολλές μελέτες έχουν βρει ότι η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας υψηλού κινδύνου για το T2D. Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του T2D και υπάρχει μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξής του [56,57]. Όλοι αυτοί οι παράγοντες που εμπλέκονται σε μεταβολικές διαταραχές του ανθρώπινου οργανισμού στο T2D, επηρεάζουν δυσμενώς πολλαπλά όργανα, όπως την καρδιά, τον εγκέφαλο, τα νεφρά, το ήπαρ, τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και τη μικροαγγείωση. Τελικός αποδέκτης, η εμφάνιση νόσων που οφείλονται στον T2D, όπως καρδιαγγειακή νόσο, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια, καθώς και αύξηση της συχνότητας της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος [58-61].

Με βελτιώσεις στην τεχνολογία ανάλυσης της αλληλουχίας του γενετικού υλικού και την ανάλυση δεδομένων, η έρευνα για το μικροβίωμα έχει αναπτυχθεί ραγδαία τα τελευταία δέκα χρόνια. Με την ολοκλήρωση του πρώτου και του δεύτερου σταδίου του σχεδίου ανάλυσης της αλληλουχίας του ανθρώπινου μικροβιώματος, η έρευνα για το μικροβίωμα και τη μεταβολική υγεία έχει επίσης σταδιακά κερδίσει την προσοχή πετυχαίνοντας πολλά αποτελέσματα [62-66]. Η μικροχλωρίδα του εντέρου θεωρείται ότι αποτελεί ίσως ένα ακόμη ενδοκρινικό όργανο του ανθρώπινου σώματος. Η λειτουργία της για τον ανθρώπινο οργανισμό συνοψίζεται κυρίως στα εξής [67-69]:

1. Βοηθά το σώμα να αφομοιώσει τις τροφές και να απορροφήσει τα θρεπτικά συστατικά τους,
2. Προστατεύει τον εντερικό φραγμό και αντιστέκεται στην εισβολή παθογόνων βακτηρίων,
3. Βελτιώνει την ανάπτυξη και τη λειτουργία του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος, και
4. Ρυθμίζει το μεταβολισμό του ξενιστή.

Για παράδειγμα, οι Zhang et al. βρήκαν ότι κοινά βακτήρια, όπως το *Lactobacillus plantarum*, μπορούν να προάγουν την έκκριση και την μεταφορά κυστιδίων ινσουλίνης μέσω ενός συνδέτη (NOD1) στα β κύτταρα του παγκρέατος [70]. Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν διαφορές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και στα μεταβολικά

χαρακτηριστικά τους, καθώς και μια σχέση μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και του μεταβολισμού ασθενών με T2D και υγιών ατόμων [71-73].

## 2.2 Αλλοιώσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου σε T2D και συναφείς ασθένειες

### 2.2.1 Δυσβίωση στο T2D

Οι περισσότερες μελέτες υπέρβαρων και παχύσαρκων ανθρώπων δείχνουν μια δυσβίωση στο μικροβίωμα του εντέρου που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ποικιλομορφία μικροβίων καθώς και αλλαγή στα ποσοστά των μικροβιακών πληθυσμών. Η δυσβίωση των εντερικών μικροβίων προωθείται πιθανώς από τη διατροφή που προκαλεί την παχυσαρκία και αντίστοιχα τις μεταβολικές επιπλοκές μέσω ποικίλων μηχανισμών συμπεριλαμβανομένων της ανοσολογικής ρύθμισης, της διαφορετικής ενεργειακής ρύθμισης, της αλλαγμένης ρύθμισης ορμονών του εντέρου, και των προφλεγμονωδών μηχανισμών (όπως οι ενδοτοξίνες των λιποπολυσακχαριτών) [74,75]. Δύο μεγάλης κλίμακας αναλύσεις μεταγονιδιώματος στην Κίνα και στην Ευρώπη έχουν μελετήσει τα κύρια χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με T2D και σε υγιή άτομα [71,76]. Η μελέτη στην Κίνα διαπίστωσε ότι τα βακτήρια που αυξάνονται σε ασθενείς με T2D είναι κυρίως παθογόνα, όπως *Escherichia coli*, ορισμένα είδη *Clostridium*, *Bacteroides caccae* και *Eggerthella lenta*, ενώ η αφθονία των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, συμπεριλαμβανομένων των *Eubacterium rectale*, *Clostridiales spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia intestinalis*, είναι μειωμένα σε αυτούς τους ασθενείς [71].

Σε Ευρωπαϊκές γυναίκες ασθενείς με T2D, συναντάμε κυρίως αφθονία των *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans*, ορισμένα είδη *Clostridiales* και *Lactobacillus*. Αυτές οι ασθενείς παρουσίασαν επίσης μείωση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, συμπεριλαμβανομένων των *Roseburia*, *Eubacterium eligens* και *Bacteroides intestinalis*. Μεταξύ αυτών των βακτηρίων, τα *R. intestinalis* και *F. prausnitzii* προέκυψε ότι είναι εξαιρετικά διακριτικά στο T2D από την ανάλυση MGCmodel [76]. Επιπλέον, η μεταμόσχευση της μικροχλωρίδας του εντέρου από πιο αδύνατα άτομα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στην ινσουλίνη που αντικατοπτρίζεται από τον μέσο ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης που άλλαξε από 26,2 σε 45,3  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ , μαζί με αύξηση των επίπεδων *R. intestinalis* και βουτυρικού οξέος [77], που υποδεικνύει την πιθανή επίδραση των βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ στη

μεταβολική ομοιόσταση. Και οι δύο αυτές μελέτες σε γυναίκες στην Κίνα και στην Ευρώπη βρήκαν αύξηση του *Clostridium hathewayi* και μείωση του *Roseburia* σε ασθενείς με T2D, που εικάστηκε ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη T2D [71,76].

Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν μεγάλες διαφορές στις μεταγονιδιωματικές αλληλουχίες μεταξύ των Κινέζων και των Ευρωπαίων, λόγω των διαφορών στη γενετική σύνθεση, τη γεωγραφία και τη διατροφή των δύο πληθυσμών. Αυτό, δείχνει ότι καμία μεμονωμένη ή μικρή ομάδα βακτηρίων δεν μπορεί να είναι πλήρως υπεύθυνη για την ινσουλινοαντίσταση, τον ΣΔ2 και τις επιπλοκές του, καθιστώντας τον ΣΔ2 για άλλη μία φορά μία πολυπαραγοντική νόσο.

Η παχυσαρκία είναι αδιαμφισβήτητα ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για T2D. Μια σειρά από πρώιμα κλασσικά πειράματα μεταμόσχευσης κοπράνων έδειξε ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση ενέργειας, στη συσσώρευση λιπώδους ιστού και στην αντίσταση στην ινσουλίνη [78,79]. Ορισμένες μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί στην χαμηλή αναλογία *Bacteroides/Firmicutes* που σχετίζεται με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές διαταραχές [28,29], ενώ άλλες μελέτες δείχνουν το αντίθετο [82,83]. Μια ερευνητική μελέτη του ανθρώπινου μικροβιώματος διαπίστωσε ότι το *Blautia*, το *Odoribacter*, το *Oscillibacter* και το *Pseudoflavonifractor* σχετίζονται σημαντικά θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη [64]. Μεταξύ αυτών, το *Blautia* θεωρείται επίσης ότι συσχετίζεται θετικά με μειωμένη ανοχή γλυκόζης στον T2D [76,84] και η αφθονία του φαίνεται να μειώνεται μετά από χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης [85].

### 2.2.2 Καταστροφή εντερικού φραγμού σε T2D

Σε μεταβολικά νοσήματα, όπως το T2D, η καταστροφή του εντερικού φραγμού προκύπτει από τις συνδυασμένες επιδράσεις ενδογενών και εξωγενών παραγόντων, εκ των οποίων οι διατροφικοί παράγοντες έχουν τις πιο άμεσες επιπτώσεις. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και φρουκτόζη, καθώς και πρόσθετα τροφίμων, πέρα από τη πρόκληση παχυσαρκίας, μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπίες στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου και στην αύξηση της εντερικής διαπερατότητας [86-89]. Ως εκ τούτου, παθογόνα, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και επιβλαβείς μεταβολίτες περνούν πιο εύκολα μέσω του εντερικού αγγειακού φραγμού και εισέρχονται στο κυκλοφορικό σύστημα [86,87,89-91]. Η

υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με T2D έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και των συγκολλητικών συνδέσεων και επιταχύνει την καταστροφή του [90].

Μια σειρά πειραμάτων έδειξε ότι η δυσβίωση των εντερικών βακτηρίων παίζει βασικό ρόλο στην καταστροφή του εντερικού φραγμού. Τα ποντίκια με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο που προκλήθηκε από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, εμφάνισαν αλλαγή στο μικροβίωμα του εντέρου λόγω καταστροφής του εντερικού φραγμού και αύξησης της εντερικής διαπερατότητας που συνοδεύτηκε από ανιχνεύσιμα εντερικά βακτήρια στο ήπαρ. Μετά τη μεταμόσχευση κοπράνων υγιών ποντικών σε ποντίκια με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, ο εντερικός φραγμός αποκαταστάθηκε και οι μεταβολικές διαταραχές βελτιώθηκαν [92].

Η βελτίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου με αντιβιοτικά σε ποντίκια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε παρόμοια προστασία του εντερικού φραγμού [92]. Το *Bacteroides caccae*, το οποίο είναι πιο άφθονο σε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, μπορεί να καταστρέψει το στρώμα βλέννης του εντερικού βλενογόνου εκκρίνοντας έναν αριθμό πρωτεασών που αποικοδομούν τη βλέννη [91]. Στο T2D και την μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο, ο αριθμός των βακτηρίων που προστατεύουν τον εντερικό φραγμό, όπως τα *Akkermansia muciniphila* και *F. prausnitzii*, μειώνεται, ενώ το *E. coli* αυξάνεται και μπορεί να εκκρίνει το μεταβολικό ένζυμο StcE για να λύσει τη βλέννη και να καταστρέψει τον εντερικό φραγμό [93].

Τα εντερικά βακτήρια και τα δομικά στοιχεία που σχετίζονται με το παθογόνο, όπως το LPS και η πεπτιδογλυκάνη των Gram(-) κυρίως βακτηρίων, εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω του κατεστραμμένου εντερικού φραγμού. Αυτό πιστεύεται ότι είναι η βάση της συστηματικής χρόνιας φλεγμονής στο T2D και σε άλλες μεταβολικές ασθένειες [87]. Το LPS από την επιφάνεια των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων μπορεί να ενεργοποιήσει μακροφάγα μέσω του εξαρτώμενου από το TLR4-MγD88 μονοπατιού, απελευθερώνοντας τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-6, TNF-α, IL-1β και MCP-1, οι οποίες επάγουν περαιτέρω μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα για να σχηματίσουν επιδεινούμενο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον στους μεταβολικούς ιστούς [94-96]. Σε παχύσαρκα άτομα και παχύσαρκα ποντίκια που προκαλούνται από δίαιτα, η αυξημένη έκφραση των TNF-α, IL-1 και IL-6 σχετίζεται με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και τον T2D [95]. Η χορήγηση ανταγωνιστών του



υποδοχέα IL-1 σε ασθενείς με T2D βελτίωσε σημαντικά την υπεργλυκαιμία και η έκκριση ινσουλίνης ήταν σταθερή για τουλάχιστον 39 εβδομάδες [97].

Όσον αφορά την λήψη συμπληρωμάτων, προβιοτικών και πρεβιοτικών, όπως *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii* και το *Bifidobacterium longum*, έχει αναφερθεί ότι προστατεύουν τον εντερικό φραγμό και καταστέλλουν τη φλεγμονή προάγοντας τη διαφοροποίηση των κυκλικών κυττάρων, την αύξηση του πάχους του στρώματος της βλέννης του εντερικού βλεννογόνου και τη βελτίωση της λειτουργικής σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων του επιθηλίου [98-100]. Επιπλέον, η ινουλίνη (τύπος διαλυτών φυτικών ινών) μπορεί να αναμορφώσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου, να αποκαταστήσει την παραγωγή IL-22, να προωθήσει τον πολλαπλασιασμό των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων και να αυξήσει την έκφραση των αντιβακτηριακών γονιδίων [101].

Συμπερασματικά, η δυσβίωση των εντερικών βακτηρίων που προκαλείται κυρίως από δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη σε T2D και σχετικές μεταβολικές νόσους, μπορεί να καταστρέψει τον εντερικό φραγμό μειώνοντας την εντερική βλέννη και τις πρωτεΐνες σύνδεσης, αυξάνοντας την εντερική διαπερατότητα και προάγοντας τη μεταβολική φλεγμονή. Η κατανάλωση τροφών πλούσια σε ωφέλιμα βακτήρια ή πρεβιοτικά μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και να διατηρήσει την ομοιότητα του ανοσοποιητικού.

### **2.2.3 Επιδράσεις των μεταβολιτών της μικροχλωρίδας του εντέρου στο T2D**

Οι μεταβολίτες της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορούν να εισέλθουν στο κυκλοφορικό σύστημα διαπερνώντας τον εντερικό φραγμό για να φτάσουν και να επηρεάσουν απομακρυσμένα όργανα, όπως το ήπαρ, τα νεφρά, τον λιπώδη ιστό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Ως εκ τούτου, μπορούν επίσης να επηρεάσουν την εξέλιξη μεταβολικών ασθενειών, όπως ο T2D. Ο μεταβολίτης της ιστιδίνης, η προπιονική ιμιδαζόλη (ImP), είναι ένας βασικός παράγοντας που επηρεάζει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης. Οι Koh et al. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με T2D έχουν υψηλότερα επίπεδα ImP, τα οποία βλάπτουν την κυτταρική απόκριση στην ινсуλίνη. Όσον αφορά τον μηχανισμό, η ImP επηρεάζει κυρίως το υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης και αναστέλλει τη σηματοδότηση της ινσουλίνης ενεργοποιώντας το μονοπάτι mTORC1 [102].

Τα *Prevotella copri* και *Bacteroides*, τα οποία είναι αυξημένα σε ασθενείς με T2D, είναι τα κύρια είδη που μελετώνται εκτενώς, καθώς δεν έχει διασαφηνιστεί αν τα ίδια τα μικρόβια προάγουν τη βιοσύνθεση αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας ή τα τελευταία προέρχονται από την πρόσληψη τροφών πλούσιων σε αυτά. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν βρει ότι τα αυξημένα επίπεδα των αμινοξέων αυτών στο αίμα σχετίζονται επίσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το T2D [103]. Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας είναι επίσης ένας από τους παθολογικούς παράγοντες της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατικής νόσου και της καρδιακής μεταβολικής νόσου [104,105]. Σε πειράματα σε ζώα, το *Prevotella copri* βρέθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας στην περιφερική κυκλοφορία, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και οδηγεί σε δυσανεξία στη γλυκόζη [106].

Τα αυγά, τα τυροκομικά προϊόντα και το κόκκινο κρέας είναι πλούσια σε φωσφατιδυλοχολίνη, L-καρνιτίνη και χολίνη, τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε τριμεθυλαμίνη από τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Υπάρχουν πολλά είδη στο ανθρώπινο έντερο που παράγουν τριμεθυλαμίνη, όπως το *Anaerococcus hydrogenalis*, διάφορα είδη *Clostridium* spp. (όπως τα *Clostridium asparagiforme*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium sporogenes*), το *Edwardsiella tarda*, το *Escherichia fergusonii*, το *Proteus penneri*, και το *Providencia rettgeri*. Αυτά τα βακτήρια μπορούν να μεταβολίσουν τη χολίνη σε τριμεθυλαμίνη [107]. Στη συνέχεια, η τριμεθυλαμίνη (TMA) μετατρέπεται σε τριμεθυλαμίνη-N-οξειδίο (TMAO) από ηπατικές μονοοξυγενάσες στο ήπαρ. Το οξείδιο αυτό θεωρείται ότι μεσολαβεί στις βλαβερές επιπτώσεις της δυσβίωσης στην αθηροσκλήρωση και στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Στην πραγματικότητα, το οξείδιο αυτό έχει θεωρηθεί ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [108]. Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει την ενεργοποίηση φλεγμονωδών σημάτων, μείωση της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης στο σώμα και ενίσχυση της απελευθέρωσης ιόντων  $Ca^{2+}$  στα κύτταρα των αιμοπεταλίων [108,109]. Στη χρόνια νεφρική νόσο, το TMAO μπορεί να αυξήσει την έκφραση των μορίων που σχετίζονται με τα οστά, ενεργοποιώντας τα NLRP3 και NF-κB και προάγοντας την ασβεστοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων και του αγγειακού ιστού [110]. Υψηλές συγκεντρώσεις TMAO μπορούν επίσης να επάγουν την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Foxo1 για την προώθηση της υπεργλυκαιμίας [111].

Οι Roberts et al. διαπίστωσαν ότι η χρήση αναστολέων των βακτηριακών ενζύμων που δημιουργούν TMA μπορούν να αναστείλουν αποτελεσματικά τον σχηματισμό TMAO και

θρόμβου στα ζώα [112]. Επιπλέον, τα επίπεδα ορού TMAO σε ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο είναι αυξημένα και σχετίζεται με την εξέλιξη της συγκεκριμένης νόσου. Στη νόσο αυτή η αυξημένη συγκέντρωση TMAO μπορεί να επιταχύνει τη σύνθεση των χολικών οξέων του ήπατος, το οποίο αντανακλάται στη μείωση των αγωνιστών των υποδοχέων φαρνεσοειδούς X (FXR) του ταυροχενοδοξυ-χολικού οξέος (taurochenodeoxy-cholic acid. TCDC) και την αύξηση των ανταγωνιστών FXR του ταυροχολικού οξέος (TCA), προάγοντας στη συνέχεια το σχηματισμό και τη συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ [113].

Στην πραγματικότητα, η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των χολικών οξέων. Στη διάρκεια της επεξεργασίας της τροφής, η χοληδόχος κύστη μπορεί να συστέλλεται και να απελευθερώνει συζευγμένα χολικά οξέα με γλυκίνη ή ταυρίνη στην εντερική κοιλότητα προκειμένου να βοηθήσει στην διαλυτότητα της χοληστερόλης και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Μετά την είσοδο στον ειλεό, αυτά τα συζευγμένα χολικά οξέα μπορούν να αποπολυμεριστούν από την γλυκίνη ή ταυρίνη κάτω από τη δράση της υδρολάσης των χολικών αλάτων, που μετατρέπονται σε μη δεσμευμένα χολικά οξέα και επαναπροσλαμβάνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. [114,115]. Πολλά βακτήρια στον ειλεό περιέχουν υδρολάση των χολικών αλάτων και συμμετέχουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων, όπως τα Clostridium, Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides και Enterococcus [114-116]. Αυτά τα χολικά οξέα δεν επαναπροσλαμβάνονται και δημιουργούν δευτερογενή χολικά οξέα από τα εντερικά βακτήρια, κυρίως κάποιο είδος Clostridium, μέσω της αντίδρασης 7α- αφυδροξυλίωσης [114,115].

Επιπλέον για να λειτουργήσουν ως γαλακτωματοποιητές λίπους, τα χολικά οξέα μπορούν επίσης να επηρεάσουν μια πληθώρα διεργασιών, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης. Δεδομένου λοιπόν ότι τα χολικά οξέα είναι συνδέτες για υποδοχείς του κυττάρου ξενιστή (συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων FXR, TGR5 και βιταμίνης D), οι αλλαγές στα μικροβιακά ένζυμα και οι σχετικές αλλαγές στις υπογραφές των χολικών οξέων έχουν σημαντικές συνέπειες για τον ξενιστή [116]. Εκτός από το ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, την ηπατική ίνωση και τη σηματοδότηση της ινσουλίνης [117], τα δευτερογενή χολικά οξέα που παράγονται από το μικροβιακό μεταβολισμό μπορεί επίσης να συμμετάσχουν στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νόσων, όπως η αθηροσκλήρωση, μέσω των υποδοχέων τους (FXR, TGR5 και VDR) [118]. Τα ευεργετικά λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας περιλαμβάνουν κυρίως το

οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ [119], τα οποία παράγονται κυρίως από διαιτητικές ίνες που πέπτονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου [120].

Το οξικό άλας παράγεται από το πυροσταφυλικό οξύ από τα περισσότερα εντερικά βακτήρια, όπως τα *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., μέσω του ακετυλο-CoA, ή από *Blautia hydrogenotrophica*, *Clostridium* spp., και *Streptococcus* spp., μέσω της οδού Wood-Ljungdahl [121,122]. Το προπιονικό οξύ παράγεται όχι μόνο από το phosphoenolpyruvate (PEP) της *Megasphaera elsdenii*, *Coprococcus catus*, *Bacteroides* spp., *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Dialister* spp. και *Veillonella* spp. μέσω των οδών του ακρυλικού και του σουκινικού οξέος, αλλά και από το μονοπάτι DHAP+ L-λακταλδεΐδη από τα είδη *Salmonella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus obeum* μέσω της προπανοδιόλης [121,123]. Τέλος, το βουτυρικό οξύ παράγεται συνήθως από τα *Coprococcus catus* και *Coprococcus eutactus*. Επιπλέον, ορισμένα βακτήρια όπως *Anaerostipes* spp., *Coprococcus catus*, *Eubacterium rectal*, *Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii* και *Roseburia* spp. μπορούν επίσης να μετατρέψουν το οξικό σε βουτυρικό από το ένζυμο βουτυρυλ-CoA: ακετυλο-CoA τρανσφεράση [121,124].

Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας-SCFAs επηρεάζουν ευεργετικά την υγεία του ξενιστή με τους εξής τρόπους :

1. Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πηγή άνθρακα για την προώθηση της παραγωγής ενδογενών μεταβολιτών από εντερικά βακτήρια,
2. Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας λειτουργούν ως συνδέτες για υποδοχείς συζευγμένους με G πρωτεΐνες,
3. Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας προάγουν την έκφραση του γονιδίου του ξενιστή αναστέλλοντας την αποακετυλάση της ιστόνης (HDACs), η οποία καταστέλλει την προφλεγμονώδη δράση εμπλεκόμενων γονιδίων μέσω αποακετυλιώσεως της ιστόνης.
4. Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας μπορούν να αναστείλουν τον αποικισμό παθογόνων βακτηρίων προωθώντας την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων μέσω της μείωσης του pH του εντερικού περιβάλλοντος, ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους [125].

Τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας, ειδικά το βουτυρικό οξύ, προάγουν την έκκριση του GLP-1 και PYY (δύο πεπτιδίων που εκκρίνονται από το έντερο με δράση κατά της παχυσαρκίας) και μειώνουν την γλυκόζη αίματος σε παχύσαρκους, καθώς και σε ασθενείς με T2D. Επιπλέον, αυτά τα λιπαρά οξέα μπορούν να ξεκινήσουν την ανοσολογική επιτήρηση, να αναστείλουν τα βακτηρίδια εισβολής και να ρυθμίσουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Μπορούν επιπλέον να επιταχύνουν την ενεργοποίηση των Β κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων, καθώς και να προωθήσουν την διαφοροποίηση και την λειτουργία των Tregs (ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα–Tregs: είναι ένας εξειδικευμένος υποπληθυσμός Τ λεμφοκυττάρων που συμμετέχει στην ανοσιακή απόκριση) [126,127].

Οι Kaye et al. ανακάλυψαν ότι τα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας μπορούν να προστατεύσουν την καρδιαγγειακή υγεία μέσω των συγγενών υποδοχέων GPR43/GPR109A και την αυξημένη αφθονία Tregs [127]. Αν και προηγούμενες μελέτες έχουν προτείνει ότι το προπιονικό οξύ μπορεί να βελτιώσει τις μεταβολικές ασθένειες, πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι το προπιονικό οξύ θα μπορούσε να αυξήσει τη γλυκαγόνη και την πρωτεΐνη FABP4 που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα σε ποντίκια και ανθρώπους για την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη [128].

Οι μεταβολίτες τρυπτοφάνης των ινδολικών παραγώγων, όπως η ινδόλη, το ακρυλικό οξύ της ινδόλης και το προπιονικό οξύ της ινδόλης, μπορούν να ενεργοποιήσουν απευθείας άρυλο-υδρογονανθρακικούς υποδοχείς στα εντερικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και να διευκολύνουν την παραγωγή IL-22, αντιγονικών πεπτιδίων, βλεννίνης προστατεύοντας έτσι τον εντερικό φραγμό. Η ινδόλη και το ινδολεξικό οξύ μπορούν επίσης να επιταχύνουν την έκκριση ινσουλίνης προκαλώντας τα κύτταρα L να εκκρίνουν το πεπτίδιο-1 (GLP-1) που μοιάζει με γλυκαγόνη [129]. Επιπλέον, η αφθονία των παραγώγων ινδόλης συσχετίζεται αρνητικά με τη χαμηλής έντασης φλεγμονή και μπορεί να βελτιώσει τη μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο [130].

Οι παραπάνω αναφερόμενοι βακτηριακοί μεταβολίτες είναι μόνο λίγοι τύποι μεταβολιτών που έχουν λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή σε ανθρώπινες μελέτες. Ωστόσο, τα εντερικά βακτήρια μπορούν να παράγουν αμέτρητους μεταβολίτες, επομένως, οι πιθανοί ρόλοι άλλων μεταβολιτών στο μεταβολισμό του εντερικού μικροβιώματος μένουν να διερευνηθούν περαιτέρω. Με τη σειρά του, ο ξενιστής ή ορισμένοι συγκεκριμένοι μεταβολίτες στον διαβήτη μπορεί να επηρεάσουν απευθείας τα εντερικά βακτήρια. Για παράδειγμα, τα τελικά προϊόντα

γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία παράγονται παράλληλα με την εξέλιξη του T2D, συμμετέχουν στην ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών. Εκτός από τον ενδογενή σχηματισμό, τα AGEs μπορούν επίσης να συσσωρευτούν σε τρόφιμα, σε ειδικά θερμικά επεξεργασμένες δίαιτες. Η πρόσληψη τροφών πλούσιων σε AGEs μπορεί να μειώσει την ποικιλομορφία και να αλλάξει τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου [131]. Δίαιτα ποντικών, υψηλού περιεχομένου σε AGEs αύξησε σημαντικά την αφθονία του *Helicobacter*, το οποίο διεγείρει την αγγειακή φλεγμονή και την αθηρογένεση, και μείωσε τα προβιοτικά των *Lachnospiraceae* NK4A136, *Alistipes* και τα βουτυρικά βακτήρια της *Roseburia*, τα οποία όλα βοηθούν τον ξενιστή να αντισταθεί σε λοιμώξεις από παθογόνους παράγοντες, φλεγμονές και οξειδωτικό στρες [131].

Σε αρουραίους, η διατροφή υψηλού περιεχομένου σε AGEs συσχετίστηκε με τη μείωση των προβιοτικών των *Lactobacilli* και *Bifidobacteria* και την αύξηση των παθογόνων *Escherichia/Shigella* [132]. Σε συμφωνία με τη μελέτη σε αρουραίους, μια μελέτη σε νεαρούς άνδρες διαπίστωσε επίσης ότι μια δίαιτα υψηλού περιεχομένου σε AGEs δύο εβδομάδων προκάλεσε μείωση των *Lactobacilli* [133]. Η υπερλιπιδαιμία, ένα από τα χαρακτηριστικά του T2D, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές επιπλοκές στο T2D. Πρόσθετα στοιχεία δείχνουν ότι η χοληστερόλη μπορεί να λειτουργεί ως παράγοντας του ξενιστή για τη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Μια πρόσφατη μελέτη βρήκε ότι η μακροχρόνια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά σε συνδυασμό με υψηλή χοληστερόλη στο αίμα, οδηγεί σε αύξηση της χοληστερόλης στον ορό, τη δυσανεξία στη γλυκόζη και την ινσουλινοαντίσταση, σε συνδυασμό με σταδιακές αυξήσεις των προφλεγμονωδών βακτηρίων των *Mucispirillum*, *Desulfovibrio* και *Desulfovibrionaceae*, και αντίστοιχες μειώσεις των προβιοτικών *Bifidobacterium* και *Bacteroides*. Ωστόσο, θεραπεία με ατορβαστατίνη για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, θα μπορούσε να αντιστρέψει την αφθονία των προφλεγμονωδών βακτηρίων, μέσω της μείωσης των προφλεγμονωδών κυττοκινών ορού (IL-6, IL-1α, IL-1β, MCP-1, MIP-1α και MIP-1β) και της μείωσης του οξειδωτικού στρες (αυξημένη αναλογία NAD<sup>+</sup> προς NADH) [134]. Μια επιπλέον μελέτη σε ποντίκια, έδειξε ότι μετά από δίαιτα 4 εβδομάδων με τροφές πλούσιες σε λιπαρά, το ευεργετικό είδος *Prevotella* στα ποντίκια μειώθηκε σημαντικά, ενώ τα επιβλαβή ελικοβακτηρίδια, *E. coli* και *Enterococcus* αυξήθηκαν [135].

### 2.3 Ο ρόλος της διατροφής στη βελτίωση του ανθρώπινου μικροβιώματος

Το ανθρώπινο έντερο περιέχει τρισεκατομμύρια βακτηριακά κύτταρα [136]. Έτσι, σχηματίζεται ένας ζωντανός πληθυσμός που έχει έντονη μεταβολική δραστηριότητα παρόμοια με αυτή του ήπατος. Υπάρχει κατά συνέπεια μια τάση για να περιγραφεί η μικροχλωρίδα του εντέρου στο σύνολό της ως ένα νέο ανθρώπινο όργανο. Ο βλεννογόνος του εντέρου, ο οποίος είναι επίσης πολύ βιολογικά ενεργός, έχει έναν υψηλό κύκλο εργασιών των κυττάρων του, με σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και την πρόληψη ή την εξέλιξη διαφόρων ασθενειών. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει μια συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή, διαδραματίζοντας καίριο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης και του μεταβολισμού του ανθρώπινου οργανισμού, μέσω της παραγωγής πολλών μεταβολιτών.

Η μικροχλωρίδα εξαρτάται από τα υπολείμματα τροφής για την επιβίωση και το μεταβολισμό της. Πρόσφατες μελέτες [137] έχουν δείξει ότι η ζύμωση των υπολειμμάτων υδατανθράκων, δηλαδή οι φυτικές ίνες, απελευθερώνουν μεταβολίτες που όχι μόνο παρέχουν τροφή για το επιθήλιο του παχέος εντέρου, αλλά ταυτόχρονα ασκούν μια αξιοσημείωτη ποικιλία ρυθμιστικών επιδράσεων στη φλεγμονή του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Αυτό βοηθά στην εξήγηση των επιδημιολογικών μελετών από όλο τον κόσμο που έχουν δείξει ότι η υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών διατηρεί το παχύ έντερο υγιές και δύναται να προλαμβάνει τον καρκίνο του παχέος εντέρου [137]. Επιπλέον, υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών οδηγεί σε υψηλά ποσοστά βουτυρογένεσης, που έχει ως αποτέλεσμα αφού καλυφθούν οι μεταβολικές απαιτήσεις του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος για να ασκήσουν επιγενετική και ανοσοτροποποιητική δράση σε άλλα όργανα του σώματος. Αυτό, με τη σειρά του, θα μπορούσε να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ υψηλής πρόσληψης φυτικών ινών και μείωση της θνησιμότητας σε πολλές ασθένειες του δυτικού κόσμου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του παχέος εντέρου, του μαστού και του ήπατος [138,139], καθώς και καρδιαγγειακές, λοιμώδεις και αναπνευστικές ασθένειες, του διαβήτη και της παχυσαρκίας [140,141]. Παρόμοια συμπεράσματα εξήχθησαν από τον Reynolds το 2020 σε μία συστηματική ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας όπου εξετάστηκαν τα αποτελέσματα μιας υψηλότερης πρόσληψης φυτικών ινών χωρίς πρόσθετη διατροφική ή άλλη τροποποίηση του τρόπου ζωής σε ενήλικες με προδιαβήτη, διαβήτη κύησης, διαβήτη τύπου 1 και διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, στην συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκαν μετα-αναλύσεις για τον προσδιορισμό των επιπτώσεων της υψηλότερης πρόσληψης φυτικών ινών στη θνησιμότητα από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακή νόσο και της αύξησης της πρόσληψης

φυτικών ινών στον γλυκαιμικό έλεγχο και μια σειρά από καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Στα αποτελέσματα, διαπιστώθηκε ότι οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες αποτελούν σημαντικό συστατικό της διαχείρισης του διαβήτη, με αποτέλεσμα βελτιώσεις στα μέτρα του γλυκαιμικού ελέγχου, των λιπιδίων του αίματος, του σωματικού βάρους και της φλεγμονής, καθώς και στη μείωση της πρόωρης θνησιμότητας. Αυτά τα οφέλη δεν περιορίζονταν σε οποιονδήποτε τύπο φυτικών ινών ή σε οποιοδήποτε τύπο διαβήτη [142]. Παρόμοιες μελέτες αναφέρθηκαν πρόσφατα από τον O'Keefe [138] όπου ενημέρωσε τα στοιχεία που υποστηρίζουν την υπόθεση Burkitts (Burkitts fiber hypothesis) ότι η ανεπάρκεια φυτικών ινών στη δυτική διατροφή μπορεί να εξηγήσει μεγάλο μέρος της νοσηρότητας και της θνησιμότητας που σχετίζονται με τις μεταβολικές ασθένειες που πρωτοστατούν στον Δυτικό κόσμο.

Γίνεται πλέον κατανοητό ότι η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του ανθρώπινου μικροβιώματος, με πειράματα που δείχνουν ότι οι διατροφικές αλλαγές μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες, προσωρινές μικροβιακές αλλαγές, και μάλιστα εντός 24 ωρών. Δεδομένης αυτής της συσχέτισης, μπορεί να υπάρξει σημαντική θεραπευτική χρησιμότητα στην αλλαγή της μικροβιακής σύνθεσης μέσω της διατροφής.

### 2.3.1 Πρωτεΐνες

Οι επιδράσεις της διατροφικής πρωτεΐνης στη μικροχλωρίδα του εντέρου περιγράφησαν για πρώτη φορά το 1977. Μια μελέτη έδειξε χαμηλότερους αριθμούς *Bifidobacterium adolescentis* και αυξημένες μετρήσεις σε *Bacteroides* και *Clostridia* σε άτομα που καταναλώνουν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε βόειο κρέας σε σύγκριση με άτομα που καταναλώνουν δίαιτα χωρίς κρέας [143]. Αρκετές μελέτες έχουν καταφέρει να διερευνήσουν διεξοδικά τον αντίκτυπο της πρόσληψης πρωτεΐνης στη μικροβιακή σύνθεση του εντέρου.

Η πλειοψηφία των μελετών, σημείωσε ότι η κατανάλωση πρωτεΐνης συσχετίζεται θετικά με τη συνολική μικροβιακή ποικιλότητα [144,145-147]. Για παράδειγμα, η κατανάλωση πρωτεΐνης ορού γάλακτος και μπιζελλιού έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα εντερικά *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, ενώ ο ορός γάλακτος μειώνει επιπλέον το παθογόνο *Bacteroides fragilis* και *Clostridium perfringens* [148-150]. Η πρωτεΐνη μπιζελλιού έχει επίσης παρατηρηθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα λιπαρών οξέων μικρής ανθρακικής αλυσίδας του εντέρου, τα οποία θεωρούνται αντιφλεγμονώδη και σημαντικά για τη συντήρηση του φραγμού του



εντέρου [151]. Αντίθετα, πλήθος ανθεκτικών αναερόβιων βακτηρίων, όπως τα *Bacteroides*, *Alistipes* και *Bifidobacteria* αυξήθηκαν με κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης [144,146,147]. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να υποστηριχθεί περαιτέρω από μια ανεξάρτητη μελέτη στην οποία οι ερευνητές συνέκριναν το μικροβίωμα παιδιών στη Ιταλία με αυτή των παιδιών σε ένα αγροτικό αφρικανικό χωριό. Τα παιδιά στην Ιταλία που έτρωγαν περισσότερη ζωική πρωτεΐνη, εμπλούτισαν με *Bacteroides* και *Alistipes* το μικροβίωμά τους [152].

Μια μελέτη διαπίστωσε ότι άτομα με δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη και χαμηλή σε υδατάνθρακες μείωσαν το *Roseburia* και το *Eubacterium rectale* στη μικροχλωρίδα του εντέρου τους, καθώς και την αναλογία βουτυρικού οξέος στα κόπρανα τους [153]. Στη μελέτη τους, De Filippo et al. [152] σημείωσαν ομοίως λιγότερα λιπαρά οξέα μικρής ανθρακικής αλυσίδας στα κόπρανα σε Ιταλούς με δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και λίπη. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έχουν χαμηλότερο αριθμό *Roseburia* στα κόπρανά τους και άλλα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ σε σύγκριση με υγιή άτομα. Υγιή άτομα, από την άλλη, έχουν 10 φορές πιο άφθονο *E. rectale* στο έντερό τους [154-156].

Αυτές οι βακτηριακές αλλαγές του εντέρου μπορεί να ευθύνονται για το εύρημα σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη (67.581 συμμετέχοντες) ότι η υψηλή ολική πρόσληψη πρωτεϊνών, ιδιαίτερα ζωικής πρωτεΐνης, σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονώδους νόσου του εντέρου [157]. Επιπλέον, αρκετά μικροβιακά γένη έχουν επίσης συσχετιστεί με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος με αυξημένα επίπεδα TMAO-[158].

Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης αυξάνει τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1) που μοιάζει με ινσουλίνη, που με τη σειρά του συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, διαβήτη και αυξημένη συνολική θνησιμότητα. Σε μια άλλη μελέτη, πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης συνδέονται με χαμηλότερη θνησιμότητα από τις πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης [159]. Αντίστοιχα, τέτοιες διατροφικές συνήθειες για μεγάλα χρονικά διαστήματα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης νόσων του παχέος εντέρου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι δίαιτες με βάση ζωικές πρωτεΐνες είναι συχνά πλούσιες σε λιπαρά και το διαιτητικό λίπος μπορεί επίσης να επηρεάσει τη μικροβιακή σύνθεση. Ως εκ τούτου, θα απαιτηθούν περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση με ποια ικανότητα επηρεάζει κάθε μεμονωμένο μακρομόριο τις βακτηριακές κοινότητες και πώς ενεργούν από κοινού.

### 2.3.2 Λίπη

Η κατανάλωση δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα και trans λιπαρά πιστεύεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων μέσω της αύξησης της ολικής και της LDL-χοληστερόλης στο αίμα [160,161]. Από την άλλη, τα λίπη που προάγουν την υγεία, όπως τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, είναι ζωτικής σημασίας για το μετριασμό του κινδύνου χρόνιας νόσου. Η τυπική δυτική διατροφή είναι πλέον πλούσια σε κορεσμένα και trans λιπαρά, ενώ είναι χαμηλή σε μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά, άρα προδιαθέτει τους τακτικούς καταναλωτές σε πολλαπλά προβλήματα υγείας [162-164].

Αρκετές ανθρώπινες μελέτες έχουν δείξει ότι μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξάνει τη συνολική αναερόβια μικροχλωρίδα και τον αριθμό των *Bacteroides* [165]. Για τη συγκεκριμένη διερεύνηση των επιπτώσεων διαφορετικών ειδών διατροφικού λίπους στην ανθρώπινη μικροχλωρίδα του εντέρου, μία άλλη μελέτη ασχολήθηκε με άτομα που καταναλώνουν δίαιτες με διαφορετική περιεκτικότητα σε λίπος. Σημείωσαν λοιπόν ότι η κατανάλωση δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οδήγησε σε αύξηση του *Bifidobacterium* στα κόπρανα με ταυτόχρονες μειώσεις στη γλυκόζη νηστείας και την ολική χοληστερόλη. Από την άλλη, μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε μόνο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αύξησε τη σχετική αναλογία του *Faecalibacterium prausnitzii*, που είναι ένας από τους κύριους παραγωγούς βουτυρικού οξέος στο έντερο και δρα μειώνοντας την φλεγμονή του εντερικού βλενογόνου. Μάλιστα, έχει προταθεί η εφαρμογή του *Faecalibacterium prausnitzii* ως βιοδείκτη για τη διάγνωση και την πρόγνωση των παθήσεων του εντέρου [166].

Πειραματικές μελέτες σε αρουραίους καταδεικνύουν ότι οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου ελέγχουν τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία, τη φλεγμονή και τις σχετικές διαταραχές μέσω ενός μηχανισμού που θα μπορούσε να μειώσει ή να αυξήσει την εντερική διαπερατότητα [168]. Μικροβιακές αλλαγές έχουν επίσης αποδειχθεί ότι ασκούν έλεγχο στη φλεγμονή που προκαλείται από τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία σε ποντίκια με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά [169].

### 2.3.3 Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες είναι ίσως το πιο καλά μελετημένο διατροφικό συστατικό για την ικανότητά τους να τροποποιούν το μικροβίωμα του εντέρου. Οι υδατάνθρακες ταξινομούνται

σε δύο μεγάλες κατηγορίες: σε αυτούς που μεταβολίζονται και απορροφώνται στο λεπτό έντερο και στις εδώδιμες ίνες που παραμένουν αδιάσπαστες.

Η πρώτη κατηγορία υδατανθράκων αποικοδομείται ενζυμικά στο λεπτό έντερο, παράγοντας άμυλο και σάκχαρα, όπως γλυκόζη, φρουκτόζη, σακχαρόζη και λακτόζη. Κατά την αποικοδόμησή τους, αυτές οι ενώσεις απελευθερώνουν τελικά γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος και διεγείρουν της απόκριση της ινσουλίνης [170]. Άτομα που τρέφονται με υψηλά επίπεδα γλυκόζης, φρουκτόζης και σακχαρόζης [171] είχαν αυξημένη σχετική αφθονία σε *Bifidobacteria*, με μειωμένη ποσότητα *Bacteroides* [172]. Σε μια άλλη μελέτη, βρέφη με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα βρέθηκε ότι έχουν χαμηλό αριθμό *Bifidobacterium/Lactobacilli* και υψηλά επίπεδα *Clostridium*, σταφυλόκοκκου και *Escherichia coli*. [173, 175]. Η προσθήκη λακτόζης σε μια εκτενώς υδρολυμένη φόρμουλα, διαμόρφωσε θετικά τη σύνθεση της μικροβίωσης του εντέρου αυξάνοντας τον συνολικό αριθμό *Lactobacillus/Bifidobacteria* και μειώνοντας εκείνη του *Clostridium*. Η θετική επίδραση ολοκληρώθηκε με την αύξηση της διάμεσης συγκέντρωσης λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, ειδικά του οξικού και του βουτυρικού οξέος. Αυτά τα ευρήματα είναι αρκετά απροσδόκητα, δεδομένου ότι η λακτόζη θεωρείται συνήθως ως δυνητικό γαστρεντερικό ερεθιστικό (π.χ. δυσανεξία στη λακτόζη).

Τα τεχνητά γλυκαντικά σακχαρίνη, σουκραλόζη και ασπαρτάμη αντιπροσωπεύουν μια άλλη διατροφική διαμάχη. Διατέθηκαν στο εμπόριο προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για την αντικατάσταση της φυσικής κρυσταλλικής ζάχαρης. Πρόσφατα στοιχεία όμως από τους Suez et al. προτείνουν ότι η κατανάλωση όλων των τύπων τεχνητών γλυκαντικών είναι στην πραγματικότητα πιο πιθανό να προκαλέσουν δυσανεξία στη γλυκόζη από την κατανάλωση καθαρής γλυκόζης και σακχαρόζης. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει ισχυρισμός πως τα τεχνητά γλυκαντικά μεσολαβούν σε αυτό το αποτέλεσμα μέσω αλλοίωσης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Για παράδειγμα, ποντίκια που τρέφονταν με σακχαρίνη είχαν εντερική δυσβίωση με αφθονία του *Bacteroides* και του *Lactobacillus reuteri* [174]. Αυτές οι μικροβιακές αλλαγές αντιτίθενται άμεσα σε αυτές που προκαλούνται από πρόσληψη φυσικών σακχάρων (γλυκόζη, φρουκτόζη και σακχαρόζη) όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Τα στοιχεία φαίνεται να υποδηλώνουν ότι, σε αντίθεση με τη δημοφιλή πεποίθηση, τα τεχνητά γλυκαντικά μπορεί στην πραγματικότητα να είναι πιο “ανθυγιεινά” προκαλώντας πληθώρα βλαβών στον εντερικό βλεννογόνο σε σχέση με τα φυσικά σάκχαρα.

Σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες που μεταβολίζονται, οι εδώδιμες ίνες δεν αποικοδομούνται ενζυμικά στο λεπτό έντερο, αλλά καταλήγουν στο παχύ έντερο όπου υφίστανται ζύμωση από τα διάφορα εντερικά βακτήρια. Αναλόγως, οι φυτικές ίνες αποτελούν μία εξαιρετική πηγή υδατανθράκων για τη μικροχλωρίδα, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα μικρόβια για να παρέχουν στον ξενιστή ενέργεια [176,177]. Κατά τη διαδικασία αυτή, μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό περιβάλλον. Αυτή η ιδιότητα των ινών δικαιολογεί τον επιπλέον χαρακτηρισμό τους ως πρεβιοτικά, τα οποία εξ ορισμού είναι μη εύπεπτα διατροφικά συστατικά που ωφελούν την υγεία του ξενιστή μέσω επιλεκτικής διέγερσης της ανάπτυξης και/ή δραστηριότητας ορισμένων μικροοργανισμών. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι φυτικές ίνες μπορεί να επηρεάσουν την αφθονία, την ποικιλομορφία και τον μεταβολισμό της ανθρώπινης μικροχλωρίδας του εντέρου. Μία μελέτη του 2021 προσπαθεί να συμβάλει στην κατανόηση του αντίκτυπου της κατανάλωσης δημητριακών ινών στη μικροχλωρίδα του εντέρου των υγιών ενηλίκων. Τα ισχυρότερα στοιχεία της μελέτης υποδεικνύουν το ρόλο του πίτουρου σιταριού και των ινών σιταριού ολικής αλέσεως που προάγουν την ποικιλότητα της μικροχλωρίδας του εντέρου, καθώς οι ίνες σίτου παρουσίασαν τα πιο σταθερά πρεβιοτικά αποτελέσματα, με αποδεδειγμένα αποτελέσματα, με αύξηση στις ίνες σίτου έως και 6 g/ημέρα [178].

#### **2.4 Η προοπτική του εντερικού μικροβιώματος στη παχυσαρκία, στην ινσουλινοαντίσταση και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 (T2D). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί ως προς το πώς η εντερική μικροχλωρίδα μπορεί να συμβάλει στο T2D έχουν μόνο εν μέρει κατανοηθεί. Γίνεται σταδιακά σαφές ότι ο T2D χαρακτηρίζεται από μια χρόνια κατάσταση χαμηλής φλεγμονής, η οποία έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά και τη παχυσαρκία.

Είναι αποδεκτό, ήδη εδώ και αρκετές δεκαετίες, ότι η αυξημένη φλεγμονή έχει σημαντικές επιρροές στον μεταβολισμό της γλυκόζης [179,180,181]. Είναι αποδεδειγμένη η παρουσία προφλεγμονωδών ανοσοκυττάρων σε πολλούς μεταβολικά ενεργούς ιστούς κατά την ανάπτυξη του T2D [182]. Αυτό το προφλεγμονώδες περιβάλλον έχει τεράστιες συνέπειες στη λειτουργία των οργάνων όπως φαίνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη [183], τη

δυσλειτουργία των β-κυττάρων [184] και τη λιπώδη ηπατική νόσο [185]. Το έναυσμα ή η προέλευση αυτής της φλεγμονώδους απόκρισης είναι ακόμα αδιευκρίνιστη.

Τα τελευταία χρόνια αρχίσαμε να κατανοούμε τον ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου σε αυτές τις διαδικασίες. Υπάρχει μεγάλη δυνατότητα να προσδιορίσουμε και να περιγράψουμε τις υποκείμενες μεταβολικές και φλεγμονώδεις οδούς, ωστόσο, οι μελέτες είναι συχνά αντιφατικές. Ιδιαίτερα, μελέτες με πειραματόζωα δίνουν συχνά ασαφή αποτελέσματα [186,187,188] και πολλοί φλεγμονώδεις μεσολαβητές έχουν διπλούς ρόλους [189,190]. Περαιτέρω, συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος εξυπηρετούν σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες (εκτός από τη καθαρή φλεγμονή) και έχουν συγκεκριμένες αποκρίσεις σε διάφορους ιστούς [191,192]. Μία ελεγχόμενη φλεγμονώδης απόκριση είναι σημαντική για τον ξενιστή ώστε να καταπολεμά τα εισβάλλοντα παθογόνα και να απομακρύνει τον κατεστραμμένο ιστό. Ωστόσο, αυτό διαταράσσεται σε μεταβολικές ασθένειες που οδηγούν σε μεταφλεγμονή. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διατροφή [193] και η γενετική [194] φαίνεται να είναι η κύρια κινητήρια δύναμη για αυτές τις αποκλίσεις. Η έρευνα στη μεταφλεγμονή επικεντρώνεται σε τυπικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 και ο TNF, με λιγότερη μελέτη πάνω στους αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές. Μελλοντικές στρατηγικές θεραπείας θα μπορούσαν να στοχεύουν στην αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως IL-10) σε παχύσαρκους και διαβητικούς ασθενείς.

Για να διατηρήσουμε μία άριστη συμβιωτική σχέση με τη μικροχλωρίδα του εντέρου, προκειμένου να έχουμε μία ελεγχόμενη και κατάλληλη ανοσολογική απόκριση, είναι απαραίτητο να επωφεληθούμε από τις πολυάριθμες λειτουργίες της μικροχλωρίδας του [195]. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν διαταραγμένη ανοσοποιητική εντερική ανταπόκριση στην παχυσαρκία [196]. Επιπλέον, ο ξενιστής επηρεάζει το μικροβίωμα μέσω της διατροφής του. Κάνοντας μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, προωθούμε την παραγωγή λιπαρών οξέων μικρής ανθρακικής αλυσίδας που μπορεί να βελτιώσει την ενεργειακή ομοιόσταση [197], την ανοχή στη γλυκόζη [198] και ιδιαίτερα τη ρύθμιση μιας επαρκούς φλεγμονώδους απόκρισης [199]. Στον ΣΔ2 παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών [200]. Μία μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο μεταγονιδιώματος της μικροχλωρίδας του εντέρου στον ΣΔ2, έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονταν από μέτριο βαθμό μικροβιακής δυσβίωσης του εντέρου, μείωση της αφθονίας κάποιων γενικών βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ και αύξηση διαφόρων ευκαιριακών παθογόνων [201].

Τόσο η μικροχλωρίδα του εντέρου [202], όσο και το εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα [196], διαταράσσονται σε μεταβολικά νοσήματα. Ωστόσο, δεν είναι σαφές ποια διαταραχή έρχεται πρώτη. Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί για το πώς η μικροχλωρίδα επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη φλεγμονή περιγράφονται στη βιβλιογραφία [203,204,205]. Ωστόσο, πολλές και αντιφατικές είναι οι αναφορές που δυσκολεύουν την εξαγωγή σαφούς συμπεράσματος [206,207].

## **2.5 Ο ρόλος της μεταμόσχευσης του εντερικού μικροβιώματος και των πρε- και προβιοτικών**

### **2.5.1 Ο ρόλος της μεταμόσχευσης του εντερικού μικροβιώματος**

Η μεταμόσχευση εντερικού μικροβιώματος είναι μια χρήσιμη στρατηγική θεραπείας για τις ασθένειες του γαστρεντερικού συστήματος με αναποτελεσματική αντιβιοτική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ελκώδους κολίτιδας, της λοίμωξης από *Clostridium difficile*, και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου [208]. Είναι πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία της λοίμωξης από *C. difficile* [209] και το 60% των ασθενών θεραπεύτηκαν μέσα σε 1 μήνα χωρίς σοβαρές αρνητικές συνέπειες [210]. Το 2012, η πρώτη κλινική δοκιμή της μεταμόσχευσης αναφέρθηκε στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου, στην οποία εννέα ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έλαβαν μικροβίωμα κοπράνων από υγιείς δότες [210]. Μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώθηκε σημαντικά και αυξήθηκαν τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ [211]. Άλλη μεγαλύτερη μελέτη απέδειξε επίσης την ευεργετική επίδραση της μεταμόσχευσης εντερικού μικροβιώματος στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου [212]. Η μεταμόσχευση μικροβίων από υγιείς δότες σε ασθενείς μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά την περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη βραχυπρόθεσμα (6 εβδομάδες), με μείωση της HbA1c και αύξηση του επιπέδου του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στο πλάσμα. Ωστόσο, υπήρχε ατομική διαφορά στην ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Ασθενείς με χαμηλή βασική ποικιλότητα εντερικής χλωρίδας έδειξαν πιο σημαντική επίδραση, υποδηλώνοντας ότι τα χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου των ασθενών αποτελούν κρίσιμους παράγοντες. Οι de Groot et al. περαιτέρω έχουν αποδείξει την επίδραση των χαρακτηριστικών του μεταμοσχευμένου εντερικού μικροβιώματος [213]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο μετά από 2 εβδομάδες μεταμόσχευσης εντερικής χλωρίδας, μειώθηκε σημαντικά.

## 2.5.2 Ο ρόλος των πρε- και προβιοτικών

### Πρεβιοτικά

Οι περισσότερες εθνικές αρχές ορίζουν τις διαιτητικές ίνες ως βρώσιμα πολυμερή υδατανθράκων με τρεις ή περισσότερες μονομερείς μονάδες που είναι ανθεκτικά στα ενδογενή πεπτικά ένζυμα και επομένως δεν υδρολύονται ούτε απορροφώνται στο λεπτό έντερο [214]. Ένα υποσύνολο από πηγές διαιτητικών ινών είναι δυνατόν να υποστούν ζύμωση, που σημαίνει ότι χρησιμεύουν ως υποστρώματα ανάπτυξης για τα εντερικά μικρόβια [215]. Μερικοί υδατάνθρακες που δεν είναι δυνατό να υποστούν ζύμωση, αναφέρονται ως «πρεβιοτικά» και ορίζονται ως συστατικά τροφίμων που δεν είναι εύπεπτα από το ανθρώπινο σώμα αλλά επιλεκτικά αποτελούν υπόστρωμα για μικροοργανισμούς του παχέος εντέρου [216].

Η έννοια των πρεβιοτικών έχει επικριθεί επειδή ο όρος δεν είναι σαφώς καθορισμένος [217]. Ορισμένοι επιστήμονες προτιμούν τον όρο προσβάσιμοι υδατάνθρακες στη μικροχλωρίδα [218], που είναι ουσιαστικά ισοδύναμα σε ζυμώσιμες διαιτητικές ίνες στο ότι διατίθενται ως υποστρώματα ανάπτυξης για μικρόβια του εντέρου που διαθέτουν την απαραίτητη ενζυματική ικανότητα χρήσης τους [215].

Η κατανάλωση ανθεκτικών αμύλων έχει αποδειχθεί ότι εμπλουτίζει συγκεκριμένες βακτηριακές ομάδες (*Bifidobacterium adolescentis*, *Ruminococcus bromii* και *Eubacterium rectale*) σε μερικούς ανθρώπους [219,220]. Τα εμπλουτισμένα είδη διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο των ανθεκτικών αμύλων και άλλων διαιτητικών ινών [220], υποδεικνύοντας ότι οι αλλαγές εξαρτώνται από τη χημική δομή των υδατανθράκων και την ενζυμική ικανότητα των μικροβίων να έχουν πρόσβαση σε αυτά. Τα μικρόβια πρέπει επίσης να «προσκολλώνται» σε ένα υπόστρωμα και να ανέχονται τις συνθήκες που δημιουργούνται από τη ζύμωση (όπως χαμηλό pH) προκειμένου να επιβιώσουν [221].

Η επίδραση των υδατανθράκων που είναι προσβάσιμοι στη μικροχλωρίδα και στη σύνθεση του γαστρεντερικού μικροβιώματος μπορεί να είναι σημαντική, με συγκεκριμένα είδη να εμπλουτίζονται ώστε να αποτελούν περισσότερο από το 30% της μικροβιακής μικροχλωρίδας των κοπράνων. Αυτές οι αλλαγές διαρκούν μόνο όσο καταναλώνονται οι υδατάνθρακες και είναι εξαιρετικά ατομικές, γεγονός που παρέχει τη βάση για εξατομικευμένες προσεγγίσεις [220,222]. Πολλές βραχυπρόθεσμες διατροφικές μελέτες με καθαρές διαιτητικές ίνες ή ακόμη και πλήρως φυτοφαγικές δίαιτες, είτε δεν έχουν καμία

επίδραση στην ποικιλότητα των μικροβίων, είτε τη μειώνουν [223] αλλά μπορούν να έχουν κλινικά οφέλη, ενδεχομένως μέσω μεταβολιτών όπως τα λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας [223,224].

Η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών μειώνει την παραγωγή των λιπαρών οξέων μικρής αλύσου και μετατοπίζει το μεταβολισμό της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας σε λιγότερο ευνοϊκά θρεπτικά συστατικά [225] που έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή δυνητικά επιζήμιων μεταβολιτών [226,227]. Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι η χαμηλή σε φυτικές ίνες δίαιτα δυτικού τύπου υποβαθμίζει τον φραγμό της βλέννης του παχέος εντέρου, προκαλώντας μείωση των μικροβίων, με αποτέλεσμα την ευαισθησία στα παθογόνα [228] και τη φλεγμονή, συνδέοντας έτσι την δυτική διατροφή με χρόνιες παθήσεις. Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι επιζήμιες επιπτώσεις δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος για τη διεισδυτικότητα του στρώματος της βλέννης και τις μεταβολικές λειτουργίες του θα μπορούσαν να προληφθούν μέσω της διαιτητικής χορήγησης ινουλίνης [229,230]. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα, μαζί με το ρόλο του βουτυρικού οξέος [231] παρέχουν ένα δυνατό ισχυρισμό για τον εμπλουτισμό της διατροφής με διαιτητικές ίνες για τη διατήρηση της λειτουργίας του φραγμού του εντερικού βλενογόνου [232].

Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσληψη φυτικών ινών είναι ευεργετική για την ανθρώπινη υγεία. Μάλιστα δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις βρήκαν σαφείς δεσμούς μεταξύ των διαιτητικών ινών και της υγείας του ξενιστή [233,234].

## **Προβιοτικά**

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσδίδουν όφελος στην υγεία του ξενιστή [235]. Προβιοτικά (κυρίως τα είδη *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*) μπορούν να συμπεριληφθούν σε μια ποικιλία προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων τροφίμων, συμπληρωμάτων διατροφής και φαρμάκων. Υπάρχουν ανησυχίες ότι τα περισσότερα προβιοτικά συμπληρώματα δεν είναι σε θέση να παραμείνουν στο έντερο και αποτυγχάνουν να ασκήσουν την ευεργετική τους επίδραση [236,237]. Όμως τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν την υγεία ανεξάρτητα της μικροχλωρίδας του εντέρου μέσω άμεσων επιδράσεων στο ξενιστή. Για παράδειγμα, μέσω της τροποποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος ή μέσω της παραγωγής βιοδραστικών



ενώσεων. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα των προβιοτικών συμπληρωμάτων έχει μελετηθεί σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών.

Τα προβιοτικά φαίνεται επίσης να βελτιώνουν καρδιομεταβολικές παραμέτρους και να μειώνουν τη συγκέντρωση στον ορό της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Είναι σημαντικό, ότι οι μελέτες δεν ήταν ομοιογενείς και δεν ταίριαζαν απαραίτητα ως προς τον τύπο ή τη δόση συμπληρωμάτων προβιοτικών ούτε τη διάρκεια της παρέμβασης. Σύγχρονες πρακτικές της προβιοτικής θεραπείας περιλαμβάνουν τη χρήση νεότερων μικροβίων και συνδυασμών, συνδυάζοντας προβιοτικά και πρεβιοτικά (συνβιοτικά) [238] και εξατομικευμένες προσεγγίσεις με βάση τα προφίλ των μικροβίων στη φλεγμονή, τον καρκίνο, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και την παχυσαρκία [239]. Σταθερή χορήγηση του προβιοτικού *Bifidobacterium longum*, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από εξατομικευμένα χαρακτηριστικά της μικροχλωρίδας του εντέρου, παρέχοντας ένα σκεπτικό για εξατομικευμένες εφαρμογές των προβιοτικών στο μέλλον [240].

### 3. Συμπεράσματα

Αυξανόμενα δεδομένα υποδηλώνουν και υποστηρίζουν την ιδέα ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου ρυθμίζει διάφορα μονοπάτια στο ξενιστή, διαδραματίζοντας κρίσιμο ρόλο στην ανθρώπινη φυσιολογία και κατά συνέπεια επηρεάζοντας την ανάπτυξη ορισμένων παθολογικών καταστάσεων. Μελέτες για το πώς οι μικροβιακές κοινότητες μπορεί να συμβάλουν στην υγεία ή σε ασθένειες έχουν αποκαλύψει πολλά έως τώρα αλλά απομένουν ακόμα περισσότερα ώστε να σχηματισθεί μια πλήρης εικόνα. Πρόσφατα, μελέτες έχουν συνδέσει τους μικροβιακούς αποίκους μας με τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, την παχυσαρκία, το άσθμα, διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, εγκεφαλικά επεισόδια, διαβήτη και καρκίνο.

Ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι μικροβιακοί μεταβολίτες γεφυρώνουν διάφορες, ακόμη και απομακρυσμένες, περιοχές του οργανισμού μέσω ορμονών και του ανοσοποιητικού συστήματος, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη διαφορετικών παθολογιών, όπως αυτοάνοσες διαταραχές. Ο αντίκτυπος της δυσλειτουργίας και ανισορροπίας του μικροβιώματος του γαστρεντερικού συστήματος στην παθογένεση αυτοάνοσων διαταραχών

έχει προταθεί από διαφορετικά πειραματικά στοιχεία, και οι φυσιολογικοί μηχανισμοί επηρεάζονται από κοινά βακτήρια. Οι μεταβολές της μικροχλωρίδας προκαλούν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως εντερική φλεγμονή, ενισχυμένη διαπερατότητα του εντέρου και ελαττωματική ανοχή στα τροφικά αντιγόνα. Επιπλέον, η μικροχλωρίδα έχει επιπτώσεις στις θεραπευτικές προσεγγίσεις καρκίνου που βασίζονται στην ανοσοθεραπεία.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, το μικροβίωμα του εντέρου έχει κερδίσει αυξανόμενη προσοχή ως συνέπεια του ανοσοτροποποιητικού του ρόλου. Είναι σημαντικό να συνδεθούν οι μεταβολές της μικροχλωρίδας (δυσβίωση) και οι ασθένειες που σχετίζονται με το έντερο. Ως εκ τούτου, η δράση του μικροβιώματος του εντέρου φαίνεται να υπερβαίνει την άμεση τοπική επίδραση, φτάνοντας σε εκείνες τις περιοχές που μπορεί να μην αποικίζονται άμεσα από τα διάφορα μικροβιακά είδη. Αυτό είναι πολύ σημαντικό κατά το σχεδιασμό νέων θεραπειών, με στόχο την αποκατάσταση του εντερικού μικροβιώματος.

Ο διαβήτης είναι μια πολύπλοκη μεταβολική νόσος και αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων, όπως η κληρονομικότητα, το φύλο, ο τρόπος ζωής, η διατροφή, η ηλικία και η επιγενετική. Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του T2D και υπάρχει μια κατάσταση χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης του T2D. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει την ικανότητα να μεταβάλλει την ομοιοστάση της γλυκόζης του ξενιστή μέσω πολλαπλών μηχανισμών που περιλαμβάνουν: την παραγωγή μεταβολιτών κατά τη ζύμωση και την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών αλυσιδωτών αντιδράσεων που οδηγούν στην απελευθέρωση κυτοκινών, διαταράσσοντας τη διαπερατότητα του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου και επιτρέποντας την εισροή τοξινών. Συνεπώς, το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ2 και στην εξέλιξή του.

Στην εργασίας μας επιδιώξαμε να δώσουμε μια ευρεία εικόνα του τρόπου με τον οποίο η διατροφή-και σε ποιο βαθμό- μπορεί να έχει σημαντικές και εκτεταμένες επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και δείξαμε ότι τα μικρόβια του γαστρεντερικού σωλήνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμεσολάβηση αυτών των επιπτώσεων. Αν και πρόσφατα σημειώθηκαν σημαντικοί πρόοδοι στην κατανόηση της πολυπλοκότητας των μικροβιακών πληθυσμών του εντέρου, απαιτείται πιο λεπτομερής κατανόηση των μικροβιακών λειτουργιών και των προϊόντων τους που επηρεάζουν την ακεραιότητα των ιστών. Παράλληλα, χρειάζεται να

κατανοήσουμε ποιοι παράγοντες της δίαιτας παρέχουν υποστρώματα στα μικρόβια, ώστε αυτή η γνώση να αξιοποιηθεί για να δημιουργήσει τις επιθυμητές αλλαγές στους μικροβιακούς πληθυσμούς, τα προϊόντα τους και τα ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία του ξενιστή. Ιδιαίτερα δύσκολο θα είναι το έργο της κατανόησης του τι συνιστά έναν υγιή πληθυσμό μικροβίων του εντέρου.

Ορισμένα προφίλ μικροβιακού πληθυσμού μπορεί να σχετίζονται με ασθένειες και καταστάσεις. Σε πολλές περιπτώσεις, δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες/τρόπος ζωής, η διατροφή ή η γενετική προδιάθεση οδηγούν σε αυτά τα προφίλ ή αν οι αλλοιωμένοι μικροβιακοί πληθυσμοί συμβάλλουν σημαντικά. Ενώ η διατροφική παρέμβαση μπορεί να επιφέρει σημαντικές αλλαγές, είναι πιθανό το επίπεδο της επίδρασης να μην είναι πάντα επαρκές για τις αλλαγές στους μικροβιακούς πληθυσμούς που ευνοούν την καλύτερη υγεία. Μπορεί να απαιτείται η χρήση προβιοτικών και άλλων στρατηγικών. Η κατανόηση της οντογένεσης του προφίλ του μικροβιακού πληθυσμού του εντέρου μας, και του πώς αυτό συμβάλλει στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού μας συστήματος, μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη παρέμβαση ή την πρόληψη του σχηματισμού ανεπιθύμητων μικροβιακών προφίλ και συνεπειών.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Huttenhower, C., Knight, R., Brown, C. T., et al. (2014). Advancing the microbiome research community. *Cell*, 159, 227–230.
2. Schmidt, T. S. B., Raes, J., & Bork, P. (2018). The human gut microbiome: From association to modulation. *Cell*, 172, 1198–1215.
3. Jalili-Firoozinezhad, S., Gazzaniga, F. S., Calamari, E. L., et al. (2019). A complex human gut microbiome cultured in an anaerobic intestine-on-a-chip. *Nature Biomedical Engineering*, 3(7), 520–531.
4. Huttenhower, C., Gevers, D., Knight, R., et al. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486, 207–214
5. D’Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, 451, 97–102.
6. Wang, B., Yao, M., Lv, L., et al. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3, 71–82
7. Hugon, P., Lagier, J.-C., Colson, P., et al. (2017). Repertoire of human gut microbes. *Microbial Pathogenesis*, 106, 103–112
8. Lederer, A.-K., Pisarski, P., Kousoulas, L., et al. (2017). Postoperative changes of the microbiome: Are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. *BMC Surgery*, 17, 125.
9. Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8, 51.
10. Amato, K. R. (2017). An introduction to microbiome analysis for human biology applications. *American Journal of Human Biology*, 29, e22931.
11. Proctor, L. M. (2011). The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host & Microbe*, 10, 287–291.
12. Sender R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533.
13. Walker, A. W. (2016). Studying the human microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902, 5–32.
14. Rosenwald, A. G., Arora, G. S., Madupu, R., et al. (2012). The human microbiome project: An opportunity to engage undergraduates in research. *Procedia Computer Science*, 9, 540–549.

15. Thursby E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal*, 474, 1823–1836.
16. Blum, H. E. (2017). The human microbiome. *Advances in Medical Sciences*, 62, 414–420. C., Duranti, S., Bottacini, F., et al. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 81, e00036-17.
17. Dong, T. S., & Gupta, A. (2019). Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17, 231–242.
18. Poole, A. C., Goodrich, J. K., Youngblut, N. D., et al. (2019). Human salivary amylase gene copy number impacts oral and gut microbiomes. *Cell Host & Microbe*, 25, 553–564.e7.
19. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G. G., Delzenne, N. M., de Vos, W. M., & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(22), 9066–9071.
20. Wander, P. L., Boyko, E. J., Leonetti, D. L., McNeely, M. J., Kahn, S. E., & Fujimoto, W. Y. (2013). Change in visceral adiposity independently predicts a greater risk of developing type 2 diabetes over 10 years in Japanese Americans. *Diabetes Care*, 36(2), 289–293.
21. Karlsson, F. H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C. J., Fagerberg, B., Nielsen, J., & Bäckhed, F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 498(7452), 99–103.
22. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., Wu, P., Dai, Y., Sun, X., Li, Z., Tang, A., Zhong, S., Li, X., Chen, W., Xu, R., Wang, M., Feng, Q., Gong, M., Yu, J., Zhang, Y., Zhang, M., Hansen, T., Sanchez, G., Raes, J., Falony, G., Okuda, S., Almeida, M., LeChatelier, E., Renault, P., Pons, N., Batto, J. M., Zhang, Z., Chen, H., Yang, R., Zheng, W., Li, S., Yang, H., Wang, J., Ehrlich, S. D., Nielsen, R., Pedersen, O., Kristiansen, K., & Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60.

23. Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Schrenzel, M. D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*, 320, 1647–1651.
24. Bik, E. M., Eckburg, P. B., Gill, S. R., Nelson, K. E., Purdom, E. A., Francois, F., Perez-Perez, G., Blaser, M. J., & Relman, D. A. (2006). Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 732–737.
25. Worsoe, J., Fynne, L., Gregersen, T., Schlageter, V., Christensen, L. A., Dahlerup, J. F., Rijkhoff, N. J., Laurberg, S., & Krogh, K. (2011). Gastric transit and small intestinal transit time and motility assessed by a magnet tracking system. *BMC Gastroenterology*, 11, 145.
26. Booiijink, C. C., El-Aidy, S., Rajilic-Stojanovic, M., Heilig, H. G., Troost, F. J., Smidt, H., Kleerebezem, M., De Vos, W. M., & Zoetendal, E. G. (2010). High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environmental Microbiology*, 12, 3213–3227.
27. Hayashi, H., Takahashi, R., Nishi, T., Sakamoto, M., & Benno, Y. (2005). Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *Journal of Medical Microbiology*, 54, 1093–1101.
28. Zoetendal, E. G., Raes, J., van den Bogert, B., Arumugam, M., Booiijink, C. C., Troost, F. J., Bork, P., Wels, M., de Vos, W. M., & Kleerebezem, M. (2012). The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *The ISME Journal*, 6, 1415–1426.
29. Chen, Y., Ji, F., Guo, J., Shi, D., Fang, D., & Li, L. (2016). Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Scientific Reports*, 6, 34055.
30. Metcalf, A. M., Phillips, S. F., Zinsmeister, A. R., MacCarty, R. L., Beart, R. W., & Wolff, B. G. (1987). Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*, 92, 40–47.
31. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016b). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14, e1002533.
32. Savage, D. C. (1977). Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Review of Microbiology*, 31, 107–133.

33. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016a). Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 164, 337–340.
34. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308, 1635–1638.
35. Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307, 1915–1920.
36. Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 13780–13785.
37. Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457, 480–484.
38. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 366:2247–56.
39. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40: S11–24.
40. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414(6865):782–787.
41. Joslin EP: The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921; 76:79–84.
42. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414–1431
43. Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Makaroff, L. E. (2017). IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50.
44. Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2015). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1084), 63–69.

45. Ahlqvist, E., Van Zuydam, N. R., Groop, L. C., & McCarthy, M. I. (2015). The genetics of diabetic complications. *Nature Reviews Nephrology*, 11(5), 277–287.
46. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068–1083.
47. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22.
48. Perry, R. J., Samuel, V. T., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2014). The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 510(7503), 84–91.
49. Topp, B. G., Atkinson, L. L., & Finegood, D. T. (2007). Dynamics of insulin sensitivity, beta cell function, and beta cell mass during the development of diabetes in fa/fa rats. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, 293(6), E1730-5.
50. Sesti, G. (2006). Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20(4), 665–679.
51. Scott LJ, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341–5.
52. Collaboration., N.R.F. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1513–30.
53. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131.
54. Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58(12):2718–25.
55. Cho NH, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138:271–81.
56. Després J-P, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039–49.
57. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology*. 2011; 11:2.



58. Attaye I, et al. A crucial role for diet in the relationship between gut microbiota and cardiometabolic disease. *Annu Rev Med.* 2020; 71:149–61.
59. Beli E, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in mice. *Diabetes.* 2018;67(9):1867–79.
60. Kikuchi K, et al. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun.* 2019;10(1):1835.
61. Cusi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1630–4.
62. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–14.
63. Consortium HMP. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012;486 (7402):215–21.
64. Ma, H.M., et al., [Ganglioneuroma in poststyloid space removed under endoscope through transoral approach: a case report]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi,* 2019. 33(5): p. 468–469;473.
65. Lloyd-Price J, et al. Multi - omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature.* 2019;569(7758):655–62.
66. Fettweis JM, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nat Med.* 2019;25 (6):1012–21.
67. Nicholson JK, et al. Host-gutmicrobiota metabolic interactions. *Science (New York, NY).* 2012;336(6086):1262–7.
68. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science (New York, NY).* 2012;336(6086):1268–73.
69. Kamada N, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(5):321–35.
70. Zhang Q, et al. Intestinal lysozyme liberates Nod1 ligands from microbes to direct insulin trafficking in pancreatic beta cells. *Cell Res.* 2019;29(7):516–32.
71. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55–60.

72. Thingholm LB, et al. Obese individuals with and without type 2 diabetes show different gut microbial functional capacity and composition. *Cell Host Microbe*. 2019; 26(2).
73. Zhao L, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science (New York, NY)*. 2018;359(6380):1151–6.
74. Gäbele E, Dostert K, Hofmann C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH. *J Hepatol* 2011; 55:1391-9. 10.1016/j.jhep.2011.02.035
75. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids Health Dis* 2016; 15:108. 10.1186/s12944-016-0278-4
76. Karlsson FH, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452).
77. Vrieze A, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143 (4).
78. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–23.
79. Ridaura VK, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science (New York, NY)*. 2013;341(6150):1241214.
80. Ley RE, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070–5.
81. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027–31.
82. Duncan SH, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32(11):1720–4.
83. Jumpertz R, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58–65.
84. Lippert K, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Beneficial microbes*. 2017;8(4):545–56.

85. Patrone V, et al. Postoperative changes in fecal bacterial communities and fermentation products in obese patients undergoing bilio-intestinal bypass. *Front Microbiol.* 2016; 7:200
86. Chassaing B, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015;519(7541):92–6.
87. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761–72.
88. Sohet FM, et al. Coenzyme Q10 supplementation lowers hepatic oxidative stress and inflammation associated with diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(11):1391–400.
89. Cani PD, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470–81.
90. Thaiss CA, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science (New York, NY).* 2018;359(6382):1376–83.
91. Desai MS, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell.* 2016;167(5).
92. Mouries J, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol.* 2019;71(6):1216–28.
93. Grys TE, et al. The StcE protease contributes to intimate adherence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 to host cells. *Infect Immun.* 2005;73 (3):1295–303.
94. Neal MD, et al. Enterocyte TLR4 mediates phagocytosis and translocation of bacteria across the intestinal barrier. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950).* 2006;176(5):3070–9.
95. Liu Z, et al. Hydroxytyrosol improves obesity and insulin resistance by modulating gut microbiota in high-fat diet-induced obese mice. *Front Microbiol.* 2019; 10:390.
96. Zhou D, et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J Gastroenterol.* 2017;23(1):60–75.

97. Böni-Schnetzler M, et al.  $\beta$  cell-specific deletion of the IL-1 receptor antagonist impairs  $\beta$  cell proliferation and insulin secretion. *Cell Rep.* 2018;22(7):1774–86.
98. Grander C, et al. Recovery of ethanol-induced depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut.* 2018;67(5):891–901.
99. Wrzosek L, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol.* 2013; 11:61.
100. Schroeder BO, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe.* 2018;23(1).
101. Zou J, et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. *Cell Host Microbe.* 2018; 23:1.
102. Koh A, et al. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell.* 2018;175(4).
103. Arany Z, Neinst M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10):76.
104. White PJ, Newgard CB. Branched-chain amino acids in disease. *Science (New York, NY).* 2019;363(6427):582–3.
105. Caussy C, Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology.* 2018;15(12):719–20.
106. Pedersen HK, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature.* 2016;535(7612):376–81.
107. Romano KA, et al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015;6(2): e02481.
108. Seldin MM, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B. *Am Heart Assoc.* 2016;5(2).
109. Zhu W, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016;165(1):111–24.

110. Zhang X, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF-κB (nuclear factor κB) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):751–65.
111. Chen S, et al. Trimethylamine N-oxide binds and activates PERK to promote metabolic dysfunction. *Cell Metab.* 2019;30(6).
112. Roberts AB, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med.* 2018;24(9):1407–17.
113. Tan X, et al. Trimethylamine N-oxide aggravates liver steatosis through modulation of bile acid metabolism and inhibition of farnesoid X receptor signaling in nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(17): e1900257.
114. Staley C, et al. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(1):47–64.
115. Kriaa A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *J Lipid Res.* 2019;60(2):323–32.
116. Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med.* 2017; 56:54–65.
117. Wahlström A, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016;24(1):41–50.
118. Brown JM, Hazen SL. Microbial modulation of cardiovascular disease. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):171–81.
119. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):67–72.
120. Miller TL, Wolin MJ. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora. *Appl Environ Microbiol.* 1996;62(5):1589–92.
121. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(10):661–72.
122. Rey FE, et al. Dissecting the in vivo metabolic potential of two human gut acetogens. *J Biol Chem.* 2010;285(29):22082–90.

123. Scott KP, et al. Whole-genome transcription profiling reveals genes up-regulated by growth on fucose in the human gut bacterium “*Roseburia inulinivorans*”. *J Bacteriol.* 2006;188(12):4340–9.
124. Duncan SH, et al. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA): acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(10):5186–90.
125. Vogt SL, Peña-Díaz J, Finlay BB. Chemical communication in the gut: effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe.* 2015; 34:106–15.
126. Kim M, et al. Gut microbial metabolites fuel host antibody responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202–14.
127. Kaye DM, et al. Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 141(17):1393–403.
128. Tirosh A, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2019;11 (489).
129. Hendrikx T, Schnabl B. Indoles: metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *J Intern Med.* 2019;286(1):32–40.
130. Krishnan S, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep.* 2018;23(4): 1099–111.
131. Qu W, et al. Microbiome-metabolomics analysis of the impacts of Long-term dietary advanced-glycation-end-product consumption on C57BL/6mouse fecal microbiota and metabolites. *J Agric Food Chem.* 2018;66(33):8864–75.
132. Delgado-Andrade C, et al. Modifications in bacterial groups and short chain fatty acid production in the gut of healthy adult rats after long-term consumption of dietary Maillard reaction products. *Food Res Int.* 2017;100(Pt 1):134–42.
133. Seiquer I, et al. Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(7):1552–60.
134. Zhang X, et al. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut.* 2020 gutjnl-2019-319664.

135. ZhuW, et al. Reshaped fecal gut microbiota composition by the intake of high molecular weight persimmon tannin in normal and high-cholesterol diet-fed rats. *Food Funct.* 2018;9(1):541–51.
136. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016;14(8): e1002533.
137. O’Keefe SJD. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(12):691–706
138. O’Keefe SJ. The association between dietary fibre deficiency and high-income lifestyle-associated diseases: Burkitt’s hypothesis revisited. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(12):984–996.
139. O’Keefe SJD. Plant-based foods and the microbiome in the preservation of health and prevention of disease. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110:265–266.
140. Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(1):39–54.
141. Park Y, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP diet and health study. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1061–1068.
142. Andrew N Reynolds, Ashley P Akerman, Jim Mann. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *Plos Medicine.* 2020; 6.17(3): e1003053. doi: 10.1371
143. Hentges DJ, Maier BR, Burton GC, Flynn MA, Tsutakawa RK. Effect of a high-beef diet on the fecal bacterial flora of humans. *Cancer Res.* 1977; 37:568–71.
144. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505:559–63.
145. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63:1913–20.
146. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Effects of high risk and low risk diets for colon carcinogenesis on fecal microflora and steroids in man. *J Nutr.* 1975; 105:878–84.

147. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500:585–8.
148. Świątecka D, Dominika Ś, Narbad A, Arjan N, Ridgway KP, Karyn RP, et al. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol*. 2011; 145:267–72.
149. Meddah AT, Yazourh A, Desmet I, Risbourg B, Verstraete W, Romond MB. The regulatory effects of whey retentate from bifidobacteria fermented milk on the microbiota of the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME). *J Appl Microbiol*. 2001; 91:1110–7.
150. Romond MB, Ais A, Guillemot F, Bounouader R, Cortot A, Romond C. Cell-free whey from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. *J Dairy Sci*. 1998; 81:1229–35.
151. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Net w*. 2014; 14:277.
152. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:14691–6.
153. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:1062–72.
154. Kang S, Denman SE, Morrison M, Yu Z, Dore J, Leclerc M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16:2034–42.
155. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, Romero C, Maes S, Flahou B, et al. *Butyricoccus pullicaecorum* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013; 62:1745–52.
156. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014; 63:1275–83.



157. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:2195–201.
158. DeFilippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2015: gutjnl-2015.
159. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*. 2014; 19:407–17.
160. Spady DK, Woollett LA, Dietschy JM. Regulation of plasma LDLcholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr*. 1993; 13:355–81.
161. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000; 284:311–8.
162. Kris-Etherton PM. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:2747–57.
163. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21:495–505
164. Dietary fats: total fat and fatty acids in: dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Washington, DC: National Academies Press; 2002. p. 335–432.
165. Drasar BS, Crowther JS, Goddard P, Hawksworth G, Hill MJ, Peach S, et al. The relation between diet and the gut microflora in man. *Proc Nutr Soc*. 2007; 32:49–52.
166. Mireia Lopez-Siles, Sylvia H Duncan, L Jesús Garcia-Gil, Margarita Martinez-Medina. *Faecalibacterium prausnitzii*: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME Journal*. 2017; 11 :841–852.
167. Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM, et al. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PLoS ONE*. 2015;10: e0126931.

168. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008; 57:1470–81.
169. Saltiel Alan R. Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis. *Handb Exp Pharmacol*. 2016.
170. Parvin S. Nutritional analysis of date fruits (*Phoenix dactylifera* L.) in perspective of Bangladesh. *Am J Life Sci*. 2015; 3:274.
171. Eid N, Enani S, Walton G, Corona G, Costabile A, Gibson G, et al. The impact of date palm fruits and their component polyphenols, on gut microbial ecology, bacterial metabolites and colon cancer cell proliferation. *J Nutr Sci*. 2014;3: e46.
172. Jeffery I, O’Toole P. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients*. 2013; 5:234–52.
173. Francavilla R, Calasso M, Calace L, Siragusa S, Ndagijimana M, Vernocchi P, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow’s milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:420–7.
174. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 514:181–6.
175. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489:220–30.
176. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014; 20:779–86.
177. Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *AdvBiochem Eng Biotechnol*. 2008; 111:1–66.
178. Deisy Hervert Hernández. Gut microbiota and grain fiber: evidence and practical recommendations. *Nutr Hosp* (2021) 30; 38:13-16.
179. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. (1995) 95:2409–15.
180. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. (2007) 117:175–84.

181. Ehses JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*. (2007) 56:2356–70
182. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKKb/IkB/NF-kB axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes*. (2003) 27: S49–52.
183. DonathMY, Böni-SchnetzlerM, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet inflammation impairs the pancreatic b-Cell in type 2 diabetes. *Physiology*. (2009) 24:325–31.
184. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. (2010) 52:1836–46.
185. Everard A, Geurts L, Caesar R, Van Hul M, Matamoros S, Duparc T, et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat Commun*. (2014) 5:5648.
186. Mamantopoulos M, Ronchi F, Van Hauwermeiren F, Vieira-Silva S, Yilmaz B, Martens L, et al. Nlrp6- and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut microbiota composition. *Immunity*. (2017) 47:339–48. e334.
187. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. (2014) 509:183–8.
188. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagonlike peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med*. (2011) 17:1481–9.
189. Maedler K, Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, et al. Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes*. (2006) 55:2713–22
190. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. (2003) 52:812
191. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and antiinflammatory properties of the cytokine interleukin- 6. *Biochim. Biophys. Acta*. (2011) 1813:878–88

192. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. (2018) 555:210–5.
193. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. (2014) 159:789–99.
194. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. (2014) 157:121–41
195. Luck H, Khan S, Kim JH, Copeland JK, Revelo XS, Tsai S, et al. Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat Commun*. (2019) 10:3650.
196. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. In *J Obes*. (2015) 39:1331–8.
197. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. (2009) 58:1509–17.
198. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. (2013) 341:569–73.
199. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. (2019) 393:434–45.
200. Sanna S, Van Zuydam NR, Mahajan A, Kurilshikov A, Vich Vila A, Vösa U, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nature Genetics*. (2019) 51:600–5.
201. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. (2012) 490:55–60.
202. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. (2007) 56:1761–72.
203. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. (2012) 482:179–85.

204. Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, Chajadine M, Alzaid F, Metghalchi S, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat Med.* (2018) 24:1113–20.
205. Mamantopoulos M, Ronchi F, Van Hauwermeiren F, Vieira-Silva S, Yilmaz B, Martens L, et al. Nlrp6- and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut microbiota composition. *Immunity.* (2017) 47:339– 48.e334.
206. Tirosh A, Calay ES, Tuncman G, Claiborn KC, Inouye KE, Eguchi K, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med.* (2019) 11: eaav0120.
207. H. Antushevich, “Fecal microbiota transplantation in disease therapy,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 503, pp. 90–98, 2020.
208. E. Gough, H. Shaikh, and A. R. Manges, “Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection,” *Clinical Infections Diseases*, vol. 53, no. 10, pp. 994–1002, 2011.
209. B. Cui, Q. Feng, H. Wang et al., “Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn’s disease: safety, feasibility, and efficacy trial results,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 30, no. 1, pp. 51–58, 2015.
210. A. Vrieze, E. van Nood, F. Holleman et al., “Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 4, pp. 913–916.e7, 2012.
211. R. S. Kootte, E. Levin, J. Salojärvi et al., “Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition,” *Cell Metabolism*, vol. 26, no. 4, pp. 611–619.e6, 2017.
212. P. de Groot, T. Scheithauer, G. J. Bakker et al., “Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time,” *Gut*, vol. 69, no. 3, pp. 502–512, 2020.
213. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the ‘fiber gap’. *Nutr J* 2014; 13:34.
214. Deehan EC, Duar RM, Armet AM, Perez-Munoz ME, Jin M, Walter J. Modulation of the gastrointestinal microbiome with nondigestible fermentable carbohydrates to Improve human health. *Microbiol Spectr* 2017; 5:5.

215. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12:303-10.
216. Olle B. Medicines from microbiota. *Nat Biotechnol* 2013; 31:309-15.
217. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 2014; 20:779-86.
218. Venkataraman A, Sieber JR, Schmidt AW, Waldron C, Theis KR, Schmidt TM. Variable responses of human microbiomes to dietary supplementation with resistant starch. *Microbiome* 2016; 4:33.
219. Martinez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS One* 2010;5: e15046.
220. Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10:323-35.
221. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011; 5:220-30.
222. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018; 359:1151-6.
223. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505:559-63.
224. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991; 70:443-59.
225. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1062-72.
226. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73:1073-8.
227. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016; 167:1339-1353.e21.

228. Zou J, Chassaing B, Singh V, et al. Fiber-mediated nourishment of gut microbiota protects against diet-induced obesity by restoring IL-22-mediated colonic health. *Cell Host Microbe* 2018; 23:41- 53.e4
229. Schroeder BO, Birchenough GMH, Stahlman M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe* 2018; 23:27- 40.e7.
230. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chavez F, et al. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357:570-5.
231. Ray K. Gut microbiota: Filling up on fibre for a healthy gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15:67.
232. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, et al. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2018; 107:436-44.
233. Thompson SV, Hannon BA, An R, Holscher HD. Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017; 106:1514-28
234. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:506-14.
235. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med* 2016; 8:52.
236. Walter J, Maldonado-Gomez MX, Martinez I. To engraft or not to engraft: an ecological framework for gut microbiome modulation with live microbes. *Curr Opin Biotechnol* 2018; 49:129-39.
237. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017; 23:107-13.

238. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2017; 40:8-16.
239. Maldonado-Gomez MX, Martinez I, Bottacini F, et al. Stable engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell Host Microbe* 2016; 20:515-26.