



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Εντερικό Μικροβίωμα και Μεταβολική νόσος

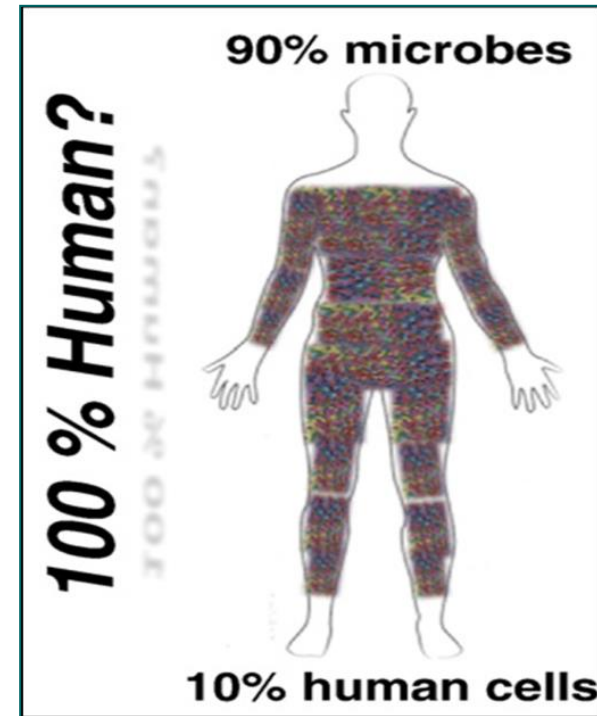
Μαντώ Κυριακού
Καθηγήτρια

Ευτυχώς! το σώμα μας είναι γεμάτο με μικρόβια

- ❖ Η εκτίμηση του μεγέθους του μικροβιόκοσμου ανέρχεται σε 10^{14} μικροβιακά κύτταρα
- ❖ ~ Ανθρώπινα κύτταρα
- ❖ 100 X γονίδια από τα ανθρώπινα γονίδια

Homo sapiens: φαινότυπος σύνθετος

- ✓ Γενετικό υλικό: σύνολο γενετικών χαρακτηριστικών από πολλούς οργανισμούς
- ✓ Κέρδος για τον ξενιστή: απόκτηση ιδιοτήτων που δεν χρειάστηκε να εξελίξουμε μόνοι μας



Εντερικός μικροβιόκοσμος (ΕΜ)

- Στα ενήλικα άτομα: $\sim 10^{12}$ μικροοργανισμοί: αρχαία, βακτήρια, ευκάρυα και ιοί
- μέγιστη πυκνότητα που αναφέρεται σε οικοσύστημα
- Βακτηριακή βιοποικιλότητα: μόνο 8 από τα 55 γνωστά φύλα

Πως συντηρείται ο εντερικός μικροβιόκοσμος:

- Καταναλώνει όλα τα άπεπτα συστατικά της διατροφής του ξενιστή που καταλήγουν στο παχύ έντερο: Διαιτητικές ίνες, πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, βλέννα, απόβλητα των κυττάρων και των μο
- Μετατρέπει τα χημικά μόρια - Ζυμώνει
- Σημαντικό! Η διαίτα του ξενιστή επηρεάζει τα υποστρώματα που χρησιμοποιεί ο εντερικός μικροβιόκοσμος
- Παράγει μεταβολικά προϊόντα που επηρεάζουν την ομοιόσταση του ξενιστή σε τοπικό επίπεδο (έντερο) αλλά και συστημικά

Vernocchi et al., Frontiers in Microbiology , 2016, 7:1144

Ρόλος του εντερικού μικροβιόκοσμου

Μεταβολικός, Θρεπτικός και Προστατευτικός

Από τη διάσπαση των άπεπτων οργανικών ενώσεων που καταλήγουν στο παχύ έντερο:

- ✓ παραγωγή μεταβολικών προϊόντων (π.χ. Λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας, SCFA)
- ✓ παραγωγή μεταβολικής ενέργειας
- ✓ ανακύκλωση στοιχείων για τον ξενιστή
- ✓ απορρόφηση ιόντων
- ✓ σύνθεση σημαντικών ενώσεων (βιταμίνη K)
- ✓ συντήρηση και αύξηση των μικροοργανισμών

Μεταβολικά μικροβιακά προϊόντα ή προϊόντα του οργανισμού μας που εμπλέκεται ο ΕΜ στη σύνθεσή τους

- Λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCFAs)
- H_2S , CO_2
- NH_3
- Ιππουρικό
- Δευτερογενή χολικά οξέα
- Οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO)
- Ενώσεις ινδολίου
- Σεροτονίνη, Ντοπαμίνη, Νοραδρεναλίνη, γ-Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA),
- Ακετυλ-χολίνη, Ισταμίνη

Αλλαγές στον εντερικό μικροβιόκοσμο

- ❑ Σύνδεση της ευεξίας και της καλής υγείας με την επικράτηση συγκεκριμένων μικροβιακών ομάδων: ισορροπία
- ❑ Μεταβολές στη σύσταση του ΕΜ παρατηρούνται σε ασθένειες που σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα (Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, Καρκίνος), μεταβολικά νοσήματα (παχυσαρκία, ΣΔ, Μη-αλκοολική διήθηση του ήπατος), Νευρο-εκφυλιστικά νοσήματα: **Δυσβίωση**

**Αλλάζει ο Εντερικός Μικροβιόκοσμος
στα μεταβολικά νοσήματα;**

Εντερικός μικροβιόκοσμος στα παχύσαρκα άτομα: είναι διαφορετικός;

Παχύσαρκα άτομα (σε πρόγραμμα απώλειας βάρους) ενώ αρχικά: Firmicutes > Bacteroidetes, στη συνέχεια, κατά την περίοδο απώλειας βάρους μεταβαλλόταν η αναλογία των δύο ομάδων, με τα Bacteroidetes να αυξάνονται και τα Firmicutes να μειώνονται

Ομάδα J.Gordon και συν.

Ley et al., (2005) PNAS 107; 11070-75; Ley et al., (2006), Nature 444: 1022-1023; Turnbaugh et al., (2009), Nature 457: 480-4

Πειράματα με αξενικά πειραματόζωα

Μεταφορά εντερικού μικροβιόκοσμου στα αξενικά ζώα:

- 60% αύξηση του λίπους χωρίς καμία αύξηση στην κατανάλωση τροφής
- αντίσταση στην ινσουλίνη
- υπερτροφία των λιποκυττάρων
- αυξημένα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα,
- αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης

Bäckhed et al., (2004) PNAS 101: 15718-23

Μεταδοτικότητα του φαινοτύπου μέσω Εντερικού Μικροβιόκοσμου (ΕΜ)

Πειράματα σε αξενικά ζώα μετά από μεταφορά ανθρώπινου ΕΜ :

- ✓ Μετάδοση του φαινοτύπου παχυσαρκίας από παχύσαρκες διδύμους σε αξενικά ζώα, παρά τη δίαιτα περιορισμένου λίπους που ακολούθησαν
- ✓ Αντιστροφή του φαινοτύπου όταν συγκατοίκησαν με αδύνατα ζώα (κοπροφαγία στα ποντίκια), που είχαν δεχτεί ΕΜ από λεπτές διδύμους, φαινόμενο εξαρτώμενο από τη δίαιτα

Ridaura et al., (2013), Science 341(6150)

Συγχρονική μελέτη (Danish cohort)

Le Chatelier et al., (2013) Nature 500: 541-6

- ✓ Μελέτη σε 169 παχύσαρκους και 123 φυσ. βάρους quantitative metagenomics → διέφεραν σε αρκετά στελέχη γνωστά ή μη-ταυτοποιημένα
- ✓ Νέα παράμετρος: Ποσότητα βακτηριακών γονιδίων → βακτηριακή γενετική βιοποικιλότητα (microbial gene richness)
- ✓ Χαμηλή βιοποικιλότητα (LGC): 23% του δείγματος ~ <480,000 γονίδια
- ✓ Υψηλή βιοποικιλότητα (HGC): ~640.000 γονίδια
- ✓ Διαφορές σημαντικές των ομάδων σε επίπεδο:
 - μικροοργανισμών (στελέχη, είδη, γένη, φύλα)
 - μικροβιακών γονιδίων που κωδικοποιούν διαφορετικές μεταβολικές οδούς
 - φαινοτύπου των ξενιστών

Διαφορές στον φαινότυπο

LGC

- Μεγαλύτερη αναλογία παχύσαρκων (στους άνδρες είναι σημαντική ενώ στις γυναίκες υπάρχει τάση)
- Μεγαλύτερος βαθμός παχυσαρκίας (μεγαλύτερο βάρος, ποσοστό λίπους)
- Μεγαλύτερη ινσουλينو-αντίσταση
- Μεγαλύτερη δυσλιπιδαιμία
- Πιο έντονο φλεγμονώδες προφίλ
- Πιο εύκολα έπαιρναν βάρος

LGC: Διαφορές στον εντερικό μικροβιόκοσμο

Μειωμένος πληθυσμός του *Faecalibacterium prausnitzii*

Μειωμένος πληθυσμός του *Akkermansia muciniphila*

Υψηλότερος πληθυσμός του *Ruminococcus gnavus*

Επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στη μικροβιακή ποικιλότητα (French cohort)

Cotillard et al., Nature (2013), Vol.500

Άτομα με χαμηλή μικροβιακή ποικιλότητα παρουσιάζουν πιο έντονα: χαμηλού-βαθμού φλεγμονή, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη

Διατροφική παρέμβαση: βελτίωσε τη μικροβιακή γονιδιακή ποικιλότητα, κλινική εικόνα.

Αλλά στα άτομα με χαμηλή μικροβιακή ποικιλότητα δεν βελτιώνει τα χαρακτηριστικά της φλεγμονής

Μελέτη των διδύμων (TwinsUK)

Menni et al., Int.J.Obesity,(2017); 41(7):1099-1105

Μικρότερη μικροβιακή βιοποικιλότητα σχετίζεται με:

- ✓ υψηλότερη σπλαχνική παχυσαρκία
- ✓ μεγαλύτερο κέρδος σε βάρος στα 9 χρόνια παρακολούθησης της μελέτης

Ρόλος του ΕΜ στον Σακχαρώδη Διαβήτη Τ2

- Ανασκόπηση από 42 κλινικές μελέτες
- Αρνητική συσχέτιση με τον ΣΔ2 έχουν τα γένη: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia*
- Θετική συσχέτιση με την ασθένεια, τα γένη: *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, *Blautia*
- *Lactobacillus*: αμφιλεγόμενα αποτελέσματα

Συνδυασμός -omics και αντίσταση στην ινσουλίνη

Takeouchi et al., 2023, Nature 621:389

- Ινουλिनoαντίσταση (IR): κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός πίσω από τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΒ) και το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ)
- Metabolomics & Metagenomics στα κόπρανα, Metabolomics (πλάσμα) & Transcriptomics (PBMCs) στον ξενιστή (306ενήλικες)
- Απλά σάκχαρα από τον μικροβιακό μεταβολισμό (φρουκτόζη, γαλακτόζη, μαννόζη, ξυλόζη) στα κόπρανα συσχετίζονται με IR
- Από τα SCFA, ειδικά το προπιονικό αυξάνεται σε IR (συμβαδίζει με τον ρόλο του στη γλυκονεογένεση)
- Απλά σάκχαρα αυξάνονται και στο ΜΣ και στον προ-διαβήτη
- Λυσο-φωσφολιπίδια, χολικά και ακυλκαρνιτίνη συσχετίζονται με IR και ΜΣ

Συνδυασμός -omics και αντίσταση στην ινσουλίνη

Takeouchi et al., 2023, Nature 621:389

- Αρνητική συσχέτιση του HOMA-IR με το γένος *Alistipes* και είδη από τα γένη *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*
- Cross-omics δίκτυο συσχετίσεων δείχνει ότι οι απλοί υδατάνθρακες στα κόπρανα συσχετίζονται με δείκτες φλεγμονής (κυτταροκίνες). Ιδιαίτερη η σχέση με την IL-10 (παράδοξο στην ενίσχυση της IR)
- Απομονώθηκαν στελέχη που συσχετίστηκαν με την ινσουλινοευαισθησία και βάσει του μεταβολικού τους προφίλ (*Bacteroidales*)
- Καταναλώνουν κυρίως τα απλά σάκχαρα
- *Alistipes indistinctus*: δοκιμάστηκε σε ζωϊκό μοντέλο με επιτυχία (μείωση BMI, βελτίωσε τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, βελτίωσε IR)

Μεταβολές του ΕΜ στα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ)

- Μεταβολές στη σχετική ποσότητα συγκεκριμένων μικροβιακών πληθυσμών, ή στη βιοποικιλότητα του ΕΜ σε διαφορετικούς φαινότυπους ΚΝ (υπέρταση, αγγειακή δυσλειτουργία, εγκεφαλικά, καρδιακή ανεπάρκεια)
- Συσχέτιση συγκεκριμένων μο με αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ: *Lactobacillus reuteri* με υψηλότερη HDL, ενώ το γένος *Eggerthella* με χαμηλότερη HDL
- Συσχέτιση δυσβίωσης και αυξημένης φλεγμονής: σύνδεση με την αθηροσκλήρωση
- Μικροβιακές αλλαγές προκαλούν την ασθένεια ή είναι αποτέλεσμα της ασθένειας;

Η αθηροσκληρωτική πλάκα περιέχει μο

- ❑ Αθηροσκληρωτική πλάκα: περιέχει μο που ανιχνεύονται στον ΕΜ και στην στοματική κοιλότητα. Η ποσότητά τους σχετίζεται με τον βαθμό φλεγμονής

Koren et al., 2011 PNAS 108S1: 4592-5498

- ❑ Διαφορές μεταξύ των μο που ανιχνεύονται σε συμπτωματικές (ασθενείς με σοβαρά ισχαιμικά επεισόδια) και ασυμπτωματικές αθηρωματικές πλάκες

Mitra et al., Microbiome 2015, , <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0100-y>

Μεταμόσχευση ΕΜ

Μεταφορά κοπράνων από ποντίκια επιρρεπή στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, μεταδίδει την ιδιότητα της ευαισθησίας στην αθηροσκλήρωση μετά από την μεταμόσχευση κοπράνων σε ποντίκια που είχε κατασταλεί ο ΕΜ

Gregory et al., 2015, J.Biol. Chem. 290(9):5647-5660

Μικροβιακά συστατικά και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού:

- χαλάρωση των στενών συνδέσμων μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων
- Διαφυγή συστατικών του ΕΜ και μικροβιακών προϊόντων
- ✓ Λιποπολυσακχαρίδια (LPS): συστατικά του κυτ. τοιχώματος των Gram- βακτηρίων. Αύξηση LPS στο αίμα: ενδοτοξαιμία
- ✓ Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή: συσχετίστηκε η συγκ. LPS με την εμφάνιση μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE). Η Μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε αρνητικά με την ενδοτοξαιμία ~ ο ΕΜ επηρεάζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού

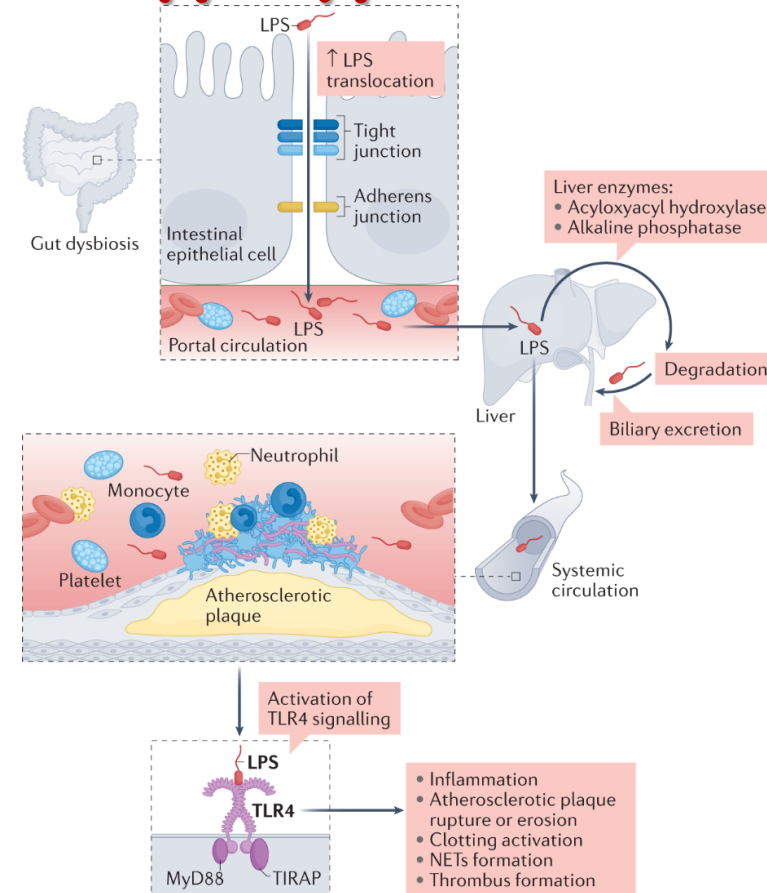
Pastori et al., 2017, J.Am. Heart Assoc.:6

Witkowski et al., 2020, Circ. Res. 127 (4): 553-570

Δυσλειτουργία του Εντερικού φραγμού

- LPS διαφεύγουν στην κυκλοφορία, αναγνωρίζονται κυρίως από TLRs στην επιφάνεια ανοσοποιητικών κυττάρων
- Επάγεται η έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και η έναρξη προφλεγμονώδους κατάστασης
- Υψηλά επίπεδα LPS και άλλων μικροβιακών συστατικών συνδέονται με πρόκληση φλεγμονής, απόφραξη αγγείων
- Ασθενείς με μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή ανεπάρκεια εμφανίζουν υψηλή συγκέντρωση LPS στην κυκλοφορία σε σύγκριση με ασθενείς που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση

Witkowski et al., 2020, Circ. Res. 127 (4): 553-570



Μετατόπιση των LPS στην κυκλοφορία μετά από χαλάρωση του εντερικού φραγμού (leaky gut)

Violi et al., Nature Reviews Cardiology 2023, 20:24-37

Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την συμμετοχή του ΕΜ στη δημιουργία των μεταβολικών νοσημάτων

- ✓ Παρέμβαση σε μεταβολικές οδούς του ξενιστή
- ✓ Επίδραση στην έκφραση ορμονών
- ✓ Συμμετοχή στη διαδικασία φλεγμονής

Παρέμβαση του ΕΜ σε μεταβολικές οδούς του ξενιστή

- ✗ Παραγωγή SCFA (εντερικά κύτταρα στο παχύ έντερο)
- ✗ Ρύθμιση της έκφρασης των ηπατικών ενζύμων που παίρνουν μέρος στην ηπατική de novo λιπογένεση
- ✗ Ρύθμιση της οξείδωσης λιπαρών οξέων στους μύες (μύες, ήπαρ)
 - ➔ Ισοζύγιο ενέργειας: παραγωγή, αποθήκευση, κατανάλωση
- ✗ Μεταβολισμός χολικών οξέων, δημιουργία δευτερογενών χολικών (παχύ έντερο, αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης)

Παραγωγή ενέργειας

- SCFAs: Κύρια προϊόντα των μικροβιακών ζυμώσεων
- Παράγονται από διαφορετικά μικροβιακά είδη.
- Ποσότητα και αναλογία εξαρτώνται από τη σύσταση του εντερικού μικροβιόκοσμου
- Οξικό και βουτυρικό προέρχονται συχνά από συνεργασίες μικροβιακών στελεχών

Οξικό: πρόδρομη ένωση στη σύνθεση χοληστερόλης και λιπαρών οξέων κυρίως στους περιφερειακούς ιστούς (ξενιστή)

Προπιονικό: παίρνει μέρος στη γλυκονεογένεση (ήπαρ + έντερο), αλλά παίρνει μέρος και στη λιπογένεση (ήπαρ)

Αποθήκευση της ενέργειας

Μεταφορά εντερικού μικροβιόκοσμου σε αξενικά πειραματόζωα μετά από 14 ημέρες προκάλεσε στο ήπαρ:

- Αύξηση των τριγλυκεριδίων (X 2.3)
- Αύξηση της έκφρασης 2 σημαντικών ενζύμων στη de novo λιπογένεση: Acetyl-coA carboxylase (Acc1), Fatty acid synthase (Fas)
- Αύξηση των mRNAs του ChREBP και λιγότερο του SREBP (μεταγραφικοί παράγοντες που στοχεύουν τα δύο προηγούμενα ένζυμα)

Backhed et al., (2004) PNAS 101: 15718-23

Κατανάλωση ενέργειας

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος αναστέλλει τη δράση της AMPK (AMP-activated protein kinase) ως προς την οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες → αύξηση αποθήκευσης λιπαρών οξέων

AMPK: αισθητήρας ενέργειας στα κύτταρα (↑ AMP, ↓ ATP). Σε έλλειψη ενέργειας προωθεί μηχανισμούς παραγωγής ενέργειας (οξείδωση λιπαρών οξέων, πρόσληψη τροφής μέσω υποθαλάμου)

Backhed et al. (2007) PNAS 104:979-984; Scheithaner et al., (2016) Mol. Metabolism 5: 759-770

Δευτερογενή χολικά οξέα

- Μέλη του ΕΜ μετατρέπουν ένα ποσοστό (~5%) των πρωτογενών χολικών σε δευτερογενή (οξειδωση, 7-αποϋδροξυλίωση) στο παχύ έντερο: δεοξυχολικό, λιθοχολικό. Είναι υδροφοβικά μόρια και εκκρίνονται με τα κόπρανα (μείωση της κυκλοφορούσας χοληστερόλης)
- Τα χολικά συνδέονται σε υποδοχείς (FXR: κυρίως πρωτοταγή, TGR5: κυρίως δευτερογενή π.χ. δεοξυ-χολικό), λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια και επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, της γλυκόζης, της ενέργειας καθώς και τη βιοσύνθεσή τους
- Παρατηρήθηκε μειωμένη συγκέντρωση των πρωτογενών χολικών στον ορό ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ ο λόγος δευτερογενή/πρωτογενή αυξήθηκε

Δευτερογενή χολικά οξέα

- Η ενεργοποίηση του FXR υποδοχέα παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της de novo λιπογένεσης στο ήπαρ, στην έξοδο των VLDL τριγλυκεριδίων και στη ποσότητα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης
- Η ενεργοποίηση του TGR5 στα L- ενδοκρινικά κύτταρα στο έντερο προκαλεί την έκκριση του GLP-1 και κατά συνέπεια βελτιώνει την ομοιόσταση της γλυκόζης και επίσης απομακρύνει τα τριγλυκερίδια από τη κυκλοφορία και το ήπαρ
- Η ενεργοποίηση του TGR5 υποδοχέα στο φαιό λιπώδη ιστό και στους μύες προωθεί την ενεργειακή δαπάνη, προστατεύοντας από την διαιτητικά επαγόμενη παχυσαρκία

Ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και λιπιδίων μέσω της δεξαμενής των χολικών και της ρύθμισης των υποδοχέων τους

Επίδραση στην έκφραση ορμονών

GLP-1: αυξάνει τη μεταγευματική αίσθηση κορεσμού, χρόνο διέλευσης στο έντερο, έκκριση ινσουλίνης μέσω της ινκρετίνης. Παχυσαρκία: μειώνεται η έκκριση του GLP-1, μετά την απόκτηση βάρους και την αντίσταση στην ινσουλίνη

Εντερικός μικροβιόκοσμος επηρεάζει την έκκριση του GLP-1 μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του pro-glucagon (πρόδρομο μόριο) και της αύξησης των L-κυττάρων. Ενεργοποίηση των GPR41/43 από τα SCFAs προωθεί την έκκριση της GLP-1

Everard A. & Cani P., Rev.Endocr. Metab.Disord., 2014

Peptide YY (PYY)

PYY προκαλεί: αίσθηση πληρότητας (ανορεξηγενής ορμόνη), αναστολή του γαστρικού αδειάσματος, μειωμένη κινητικότητα του εντέρου

Ενεργοποίηση του GPR41 από τα SCFAs προωθεί την έκκριση του PYY

Samuel et al., 2008 PNAS 105 (43): 16767-16772; Khan et al., 2016 J. Obesity 10, Article ID: 7353642, 27pages; Everard A. & Cani P., Rev.Endocr. Metab.Disord., 2014

Angptl4/FIAF (fasting-induced adipose factor)

Ο εντερικός μικροβιόκοσμος ευνοεί δημιουργία λίπους μέσω ενός μηχανισμού που συνδέει τα ελεύθερα τριγλυκερίδια με τη καταστολή της έκφρασης επιλεκτικά στο έντερο, ενός αναστολέα της LPL (adipocyte lipoprotein lipase), του Angptl4/FIAF (fasting-induced adipose factor).

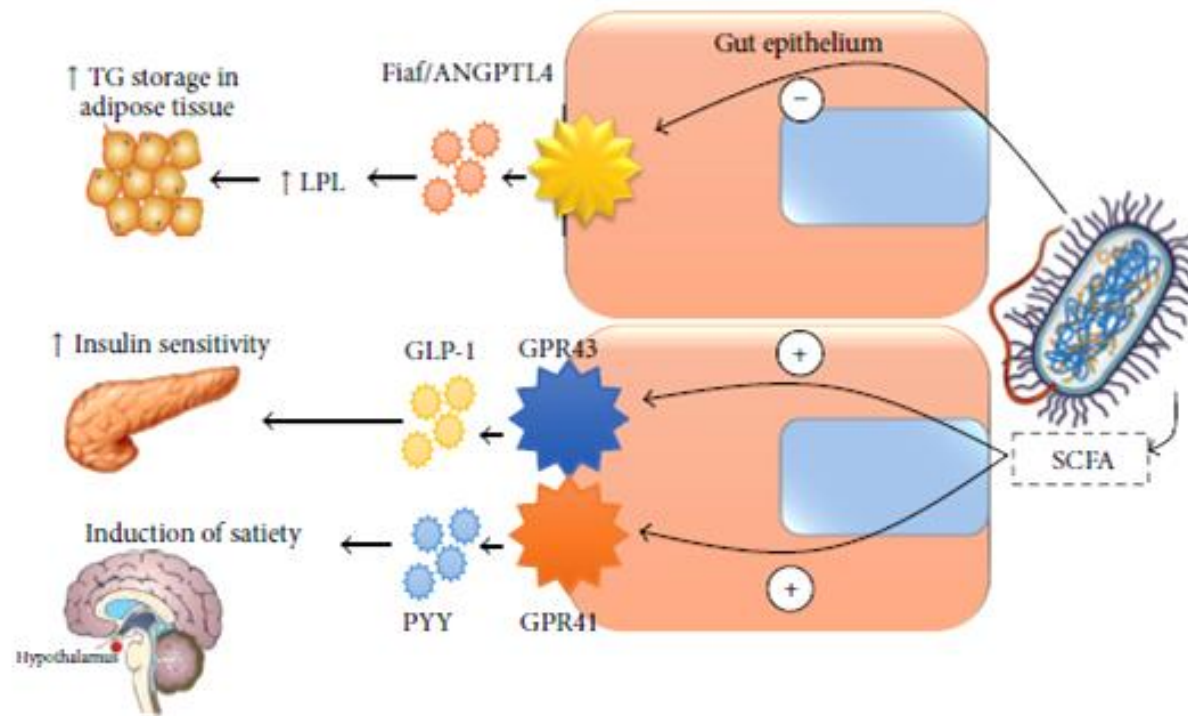
Ρύθμιση του περιφερειακού μεταβολισμού λιπιδίων

Πειράματα σε αξενικά πειραματόζωα (ΑΤ)

Backhed et al., 2004 PNAS 101:15718-23

Προτεινόμενος μηχανισμός για τις μεταβολές που προκαλεί ο ΕΜ στις εντερικές ορμόνες

(Khan et al., J. Obesity, 2016)



Φλεγμονή - Παχυσαρκία-Εντερικός μικροβιόκοσμος

- Εμφάνιση χαμηλού βαθμού φλεγμονής (IL-1, TNF-α, IL-6) σχετίζεται με παχυσαρκία προκαλούμενη από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και με ινσουλινο-αντίσταση
- Βακτηριακά λιποπολυσακχαρίδια (LPS) παράγονται στο παχύ έντερο: συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην φλεγμονή και την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίσταση

Ακεραιότητα του εντερικού φραγμού – φλεγμονή (leaky gut)

■ Χορήγηση διαίτας με υψηλά λιπαρά σε ποντίκια → αύξηση των LPS → μείωση στην έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες υπεύθυνες για τον εντερικό φραγμό (ZO-1, occludin)

■ Χορήγηση αντιβιοτικών στα ποντίκια αυτά → αλλαγή του ΕΜ και αναίρεση των μεταβολών αυτών

Canani et al., 2008 Diabetes 57: 1470-1481

Πιθανοί μηχανισμοί...

Δεν είναι πλήρως κατανοητοί

Σημαντικό ρόλο παίζουν οι TLRs (TLR2 & TLR4)

TLR4: πιθανός μοριακός σύνδεσμος μεταξύ της φλεγμονής, της διατροφής και του μεταβολισμού

Μέσω του TLR4 :

→ σύνδεση των LPS, των ελεύθερων λιπαρών οξέων

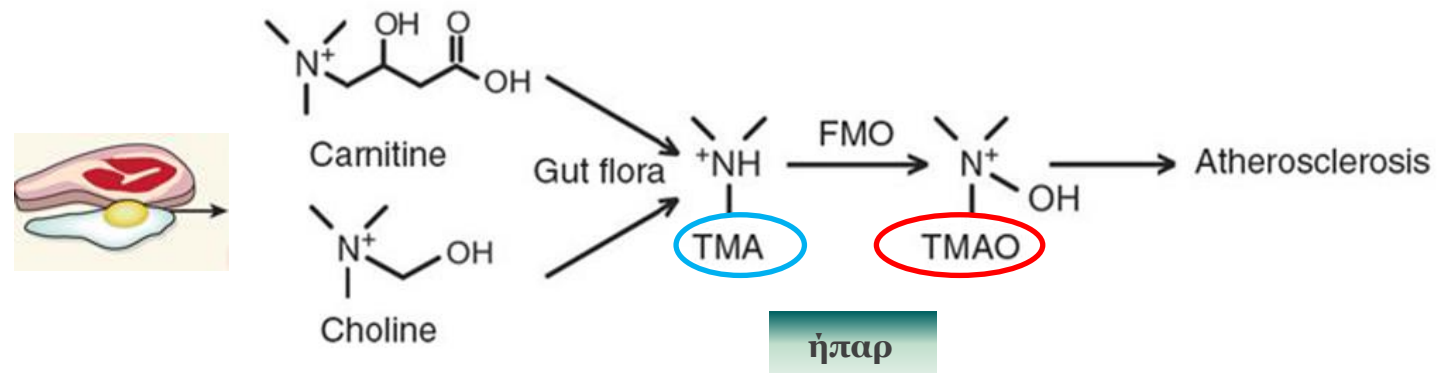
→ η επικοινωνία μεταξύ των μακροφάγων και των λιποκυττάρων στον λιπώδη ιστό με ενεργοποίηση του NF-κΒ μέσω των κορεσμένων λιπαρών οξέων

Διακλαδισμένα αμινοξέα

- Βαλίνη, ισολευκίνη, λευκίνη
- Σημαντικός ρόλος στη διατήρηση της ομοιόστασης (πρωτεϊνοσύνθεση, μεταβολισμό γλυκόζης & λιπιδίων, ινσουλινοαντίσταση κ.α.)
- Αντικρουόμενα τα θετικά τους αποτελέσματα
- Υψηλές συγκεντρώσεις συσχετίζονται με παχυσαρκία, ΣΔ2
- Σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια ενισχύουν την ινσουλινοαντίσταση
- Ο ΕΜ είναι ρυθμιστής της δεξαμενής των διακλαδισμένων αμινοξέων γιατί παράγει και καταναλώνει

Agus et al., 2021, Gut 70:1174-1182

Μετα-οργανισμικοί μεταβολίτες (προϊόντα δράσης του ΕΜ και του ξενιστή) Τριμεθυλαμίνη (ΤΜΑ) - Οξείδιο τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑΟ)



- Τριμεθυλαμίνη (ΤΜΑ): μεταβολικό προϊόν του ΕΜ
- Προέρχεται από συστατικά της διατροφής: χολίνη, φωσφατιδο-χολίνη (λεκιθίνη), L-καρνιτίνη, βηταΐνη)
- Μεταφέρεται μέσω της πυλαίας στο ήπαρ → οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑΟ) μέσω μονο-οξυγενασών φλαβίνης (FMO)
- Hazen και συν.

Μικροοργανισμοί - Ένζυμα

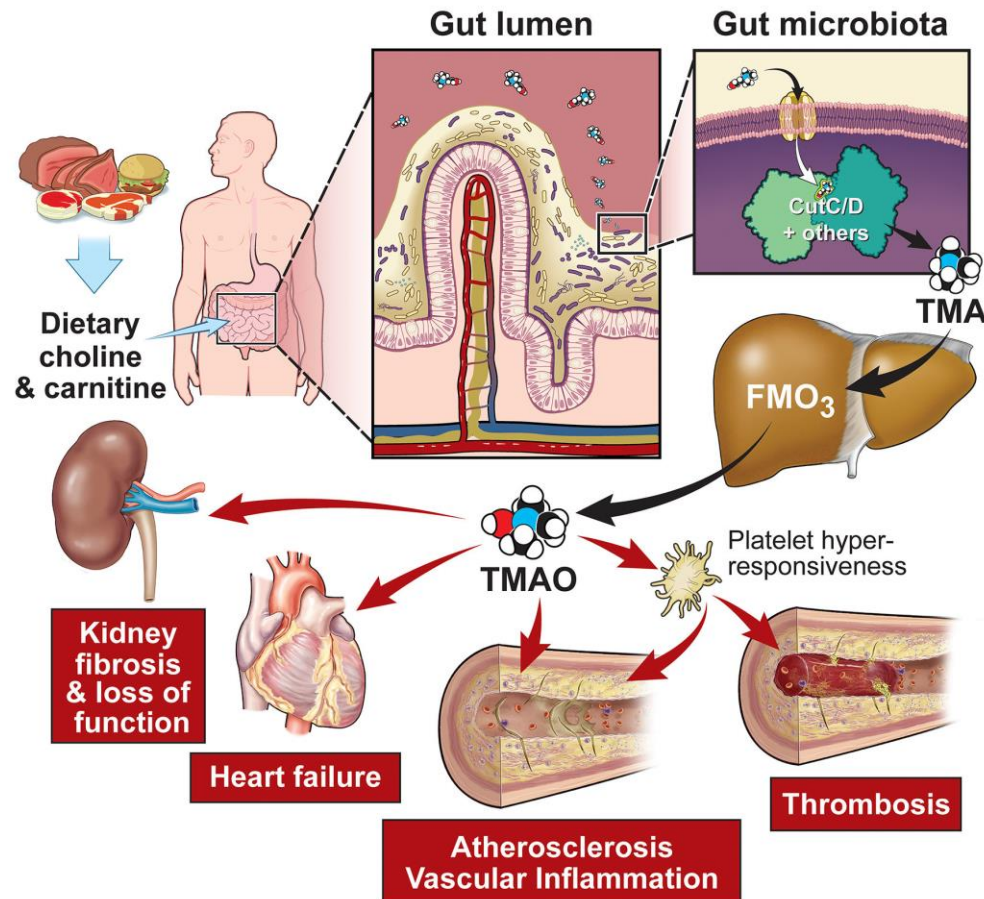
✓ Ένζυμα:

choline-TMA lyase (cutC/D), carnitine monooxygenase (cntA/B), betaine reductase, TMAO reductase, yeaW/X (ομόλογο ως προς το cntA/B)

✓ Εκατοντάδες μικροβιακά στελέχη ανιχνεύονται να περιέχουν κάποιο/α από τα συγκεκριμένα ένζυμα κυρίως από τα Proteobacteria, Firmicutes αλλά και από κάποια Actinobacteria

Wang & Zhao, 2018, Protein Cell 9(5):416-431; Rath et al., 2017 Microbiome 5:54

Τριμεθυλαμίνη (TMA) – Οξείδιο τριμεθυλαμίνης (TMAO)



- Προσέγγιση πολλαπλή: μεταβολομική σε ασθενείς, διατροφικές προκλήσεις-παραμβάσεις σε ανθρώπους/πειραματόζωα με/ή χωρίς χορήγηση αντιβιοτικών, με/ή χωρίς χρήση ισοτόπων, κλινικές μελέτες
- Άμεση συσχέτιση του TMAO με τη δημιουργία αθηροσκλήρωσης
- Υποχρεωτική η δράση του EM στη δημιουργία TMAO από PC/C/L-καρνιτίνη/βηταΐνη επιβεβαιώθηκε σε πειραματικά μοντέλα και ανθρώπους

Witkowski et al., 2020, *Circ. Res.* 127 (4): 553-570

ΤΜΑΟ και αθηροσκλήρωση: πιθανοί μηχανισμοί

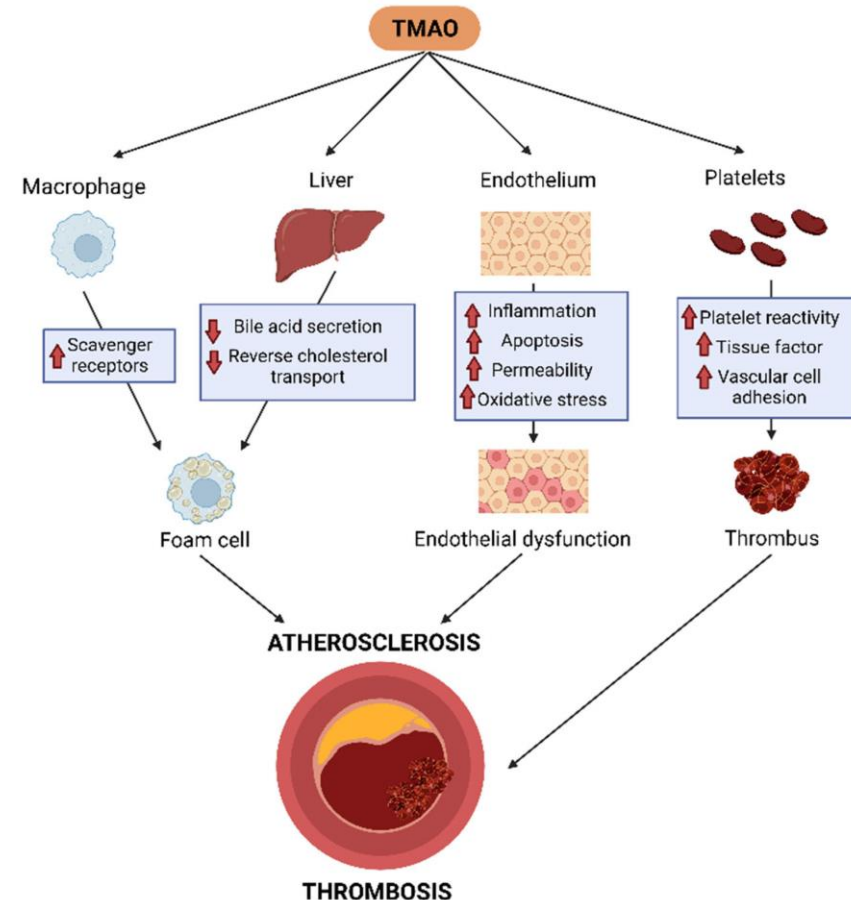
- Σημαντική μείωση (30-35%) της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (RCT),
- αλλαγές στον ηπατικό και εντερικό μεταβολισμό της χοληστερόλης και των χολικών οξέων,
- Μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα στις αρτηρίες

ΤΜΑΟ: αλλάζει τον μεταβολισμό σε πολλά όργανα στόχους συμβάλλοντας στη συσσώρευση χοληστερόλης και στην εκδήλωση αθηροσκλήρωσης

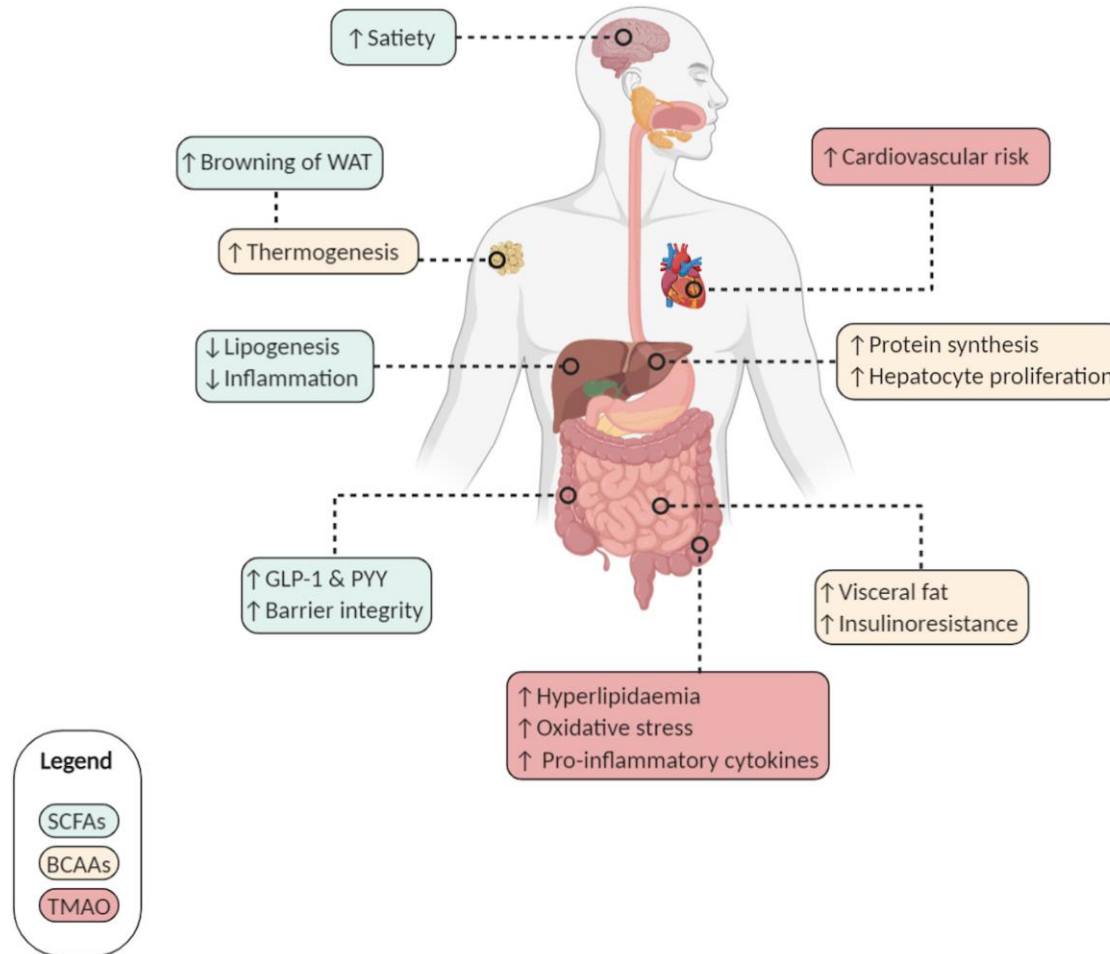
Witkowski et al., 2020, Circ. Res. 127 (4): 553-570

Εικόνα: Canyelles et al., 2023, Int. J. Mol. Sci 24(3), 1940;

<https://doi.org/10.3390/ijms24031940>

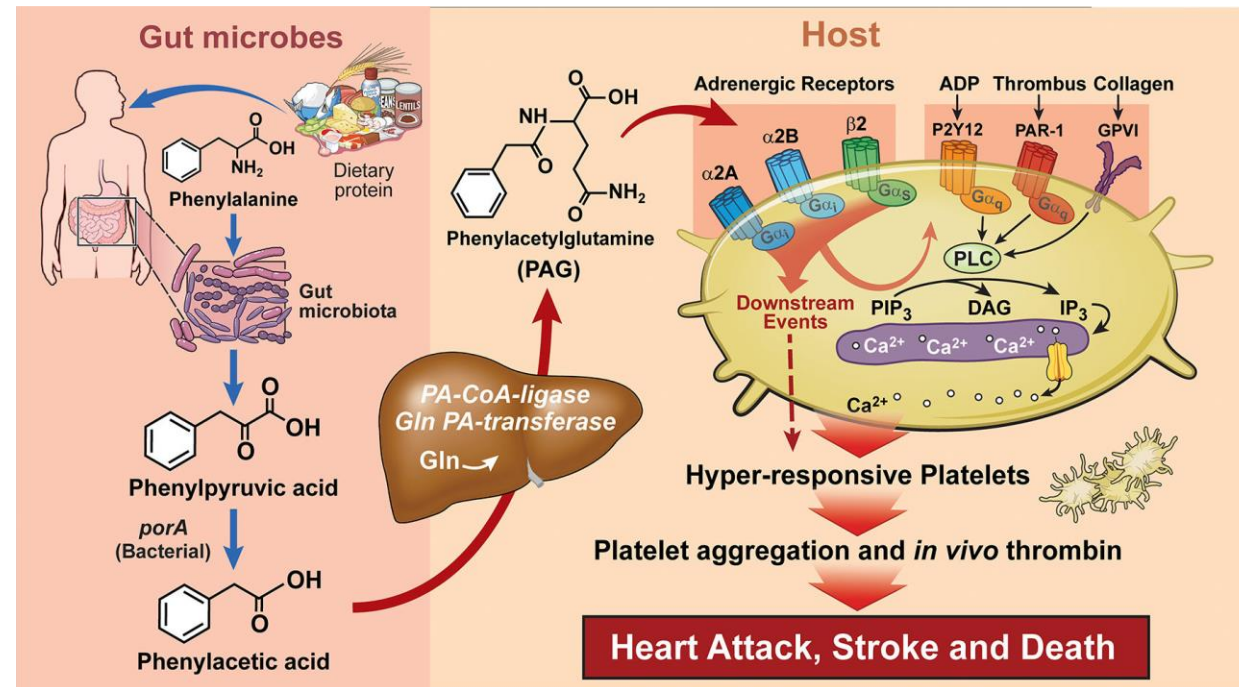


Agus et al., 2021, *Gut* **70**:1174-1182



Μετα-οργανισμικοί μεταβολίτες Φαινυλ-ακετυλγλουταμίνη (PAG)

- Πρόσφατα ανιχνεύτηκε σε διαβητικούς ασθενείς, σχετίζεται με MACE, χωρίς απαραίτητα να σχετίζεται με γλυκαιμικό έλεγχο
- Προέρχεται από τον μικροβιακό μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης στο έντερο
- Συνδέεται με G protein-coupled receptors (GPCRs), περιλαμβανομένων των α- και β-αδρενεργικών υποδοχέων (ADRs)
- Πρώτη φορά συνδέθηκαν οι ADRs με μικροβιακούς παράγοντες που σχετίζονται με καρδιαγγειακό κίνδυνο



ΕΜ: Ανίχνευση νέων Θεραπευτικών οδών:

- Πολύ-επίπεδος ο ρόλος του ΕΜ: ευεργετικός - αρνητικός
 - Έκθεση σε διατροφικούς παράγοντες: τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες, πολυφαινόλες πιθανόν να ασκούν ευεργετική δράση και μέσω του ΕΜ
 - Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες που να αποσαφηνίζουν τον ρόλο του ΕΜ στα μεταβολικά νοσήματα
 - Πιθανόν μελλοντικός Θεραπευτικός στόχος
-
- ☐ Προβιοτικά
 - ☐ Πρεβιοτικά
 - ☐ Δίαιτα
 - ☐ Στόχευση με μη-θανατηφόρα μόρια συγκεκριμένων μικροβιακών ενζύμων (TMA lyase inhibitors)

Προβιοτικά

- *L.reuteri* NCIMB 30242: υδρολύει χολικά άλατα → μείωση ολικής χοληστερόλης και LDL και αυξάνει τη συγκ. της 25-υδροξυβιταμίνης D (Jones et al., 2012; 2013)
- *L.acidophilus* ATCC 4356: μειώνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία μέσω ρύθμισης οξειδωτικού στρες και φλεγμονής (Chen et al., 2013)

Η περίπτωση *Akkermansia muciniphila*

- Ένα από τα πιο μελετημένα βακτήρια τα τελευταία χρόνια σε σχέση με την παχυσαρκία και την ομοιόσταση της γλυκόζης
- Σε υπέρβαρους συσχετίστηκε με ευαισθησία στην ινσουλίνη, μικρότερο μέγεθος λιποκυττάρων, καλύτερη μεταβολική υγεία
- Σε παχύσαρκα ποντίκια ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα και όταν χορηγήθηκε μείωσε το σωματικό λίπος, βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού
- Απομονώθηκε πρωτεΐνη από την επιφάνειά της με αντίστοιχα και καλύτερα (!) αποτελέσματα
- Δράση μέσω του μονοπατιού του TLR2 (σχετίζεται με την προστασία του εντερικού φραγμού)
- Επιβεβαίωση ευεργετικών αποτελεσμάτων στην παρουσία της σε ελληνικό πληθυσμό (Mitsou et al., Beneficial Microbes 2019)

Η περίπτωση *Akkermansia muciniphila*

- Χορήγηση σε 40 υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες παστεριωμένης ή ζωντανής *A.muciniphila* για 3 μήνες (10^{10} cfu/ημ)
- Η παστεριωμένη βελτίωσε: την ινσουλινοευαισθησία, μείωσε την ινσουλινεμία, την ολική χοληστερόλη στο αίμα. Μείωσε ελαφρά το βάρος σώματος, το λίπος και την περιφέρεια ισχίων συγκρινόμενα με την ομάδα ελέγχου
- Δεν σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές στον ΕΜ

Depommier et al., 2019, Nat. Med. 25(7): 1096-1103

Πρεβιοτικά

Μελέτες σε ανθρώπους: φρουκτάνες (ινουλίνη, ολιγοφρουκτόζη) μειώνουν στις περισσότερες μελέτες τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη σε υπερ-λιπιδαιμικούς

(Jackson & Lovegrove, 2012)

Τροποποίηση του ΕΜ → υδρόλυση χολικών και επίδραση στους υποδοχείς των χολικών; Αντιφλεγμονώδεις δράσεις; Βελτίωση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού;

Ευχαριστώ πολύ για την προσοχή σας!

