

## Μεταβολικά πλεονεκτήματα των προβιοτικών και ΣΔ

Μ. Ιωαννίδου

### Περίληψη

Κατά την τελευταία δεκαετία, όλο και περισσότερες ενδείξεις έχουν καθιερώσει τη μικροχλωρίδα του εντέρου ως έναν από τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες των μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2.

Πράγματι, η παχυσαρκογόνος διατροφή μπορεί να μεταβάλλει δραστικά τον πληθυσμό των βακτηρίων (π.χ. δυσβίωση) οδηγώντας στην ενεργοποίηση μηχανισμών που προάγουν τη φλεγμονή και μεταβολικών ενδοτοξιναιμιών που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη δημιουργία καρδιομεταβολικών διαταραχών. Για την αντιμετώπιση αυτών των επιβλαβών επιδράσεων, έχουν αναπτυχθεί προβιοτικά στελέχη με στόχο την αναδιαμόρφωση της μικροχλωρίδας και τη βελτίωση της υγείας του εντέρου.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα επικεντρωθούμε στα οφέλη της ευρείας χρήσης των προβιοτικών περιγράφοντας τους δυνάμει μηχανισμούς δράσης, ιδιαίτερα την ικανότητα μείωσης της μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας, μέσω αποκατάστασης της διαταραχής του εντερικού μυϊκού φραγμού. Θα συζητήσουμε επίσης τη δυνατότητα χρήσης νέων βακτηριακών στελεχών, όπως βακτήρια παραγωγής βουτυρικών και το βλεννολυτικό *Akkersmania muciniphila*, καθώς και τη χρήση των πρεβιοτικών στην ενίσχυση της λειτουργικότητας των προβιοτικών.

Τέλος, η παρούσα ανασκόπηση εισάγει την έννοια των γενετικά τυποποιημένων βακτηριακών στελεχών τα οποία έχουν αναπτυχθεί ειδικά για την παροχή αντιφλεγμονωδών μορίων στο έντερο.

### Εισαγωγή

Τρισεκατομμύρια μικροοργανισμών, μεταξύ άλλων αρχαία βακτήρια, ιοί και μύκητες, κατοικούν στον γαστρεντερικό σωλήνα μας (GIT). Τα βακτηριακά κύτταρα υπερτερούν αριθμητικά σε μεγάλο βαθμό των δικών μας κυττάρων και η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας συμβιωτικής σχέσης, δεδομένου ότι διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη φυσιολογία και την υγεία του ξενιστή. Μελέτες που βασίζονται σε (gnotobiotic) βιοτικά μοντέλα (σε συνθήκες χωρίς μικρόβια) και μεταμοσχεύσεις μικροβίων των κοπράνων (FMT) παρέχουν αναμφισβήτητες ενδείξεις ότι οι διαταραχές σε βακτηριακές κοινότητες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας και στην αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>1,2</sup>.

Τα μικρόβια του εντέρου είναι το προϊόν μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της γενετικής υποδοχής και του περιβάλλοντος και η διατροφή είναι μια από τις κύριες κινητήριες δυνάμεις

που διαμορφώνουν την εντερική βακτηριακή κοινότητα<sup>3</sup>.

Η λεγόμενη παχυσαρκογόνος δυτική διατροφή (δηλαδή πλούσια σε κορεσμένα / τρανς λιπαρά και απλά σάκχαρα και φτωχή σε φυτικές ίνες) συνδέεται με την ειδική διαμόρφωση των ταξινομικών προφίλ που συνδέεται λειτουργικά με ένα πιο προφλεγμονώδες περιβάλλον και τη διαταραχή του εντερικού φραγμού. Η διαταραχή της εντερικής ομοιοστασίας οδηγεί στη συνέχεια σε υπερβολική διάχυση βακτηριακών θραυσμάτων, η οποία προωθεί τη φλεγμονή σε βασικούς για την απόκριση ινσουλίνης ιστούς, έχοντας ως αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>4</sup>. Η σύγχρονη γνώση υποδεικνύει ότι τα εντερικά βακτηριακά προφίλ μπορεί να αποτελέσουν νέους προγνωστικούς παράγοντες της νόσου και ότι η χειραγώγηση της μικροχλωρίδας του εντέρου θα μπορούσε να είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη και τη διαχείριση των μεταβολικών νοσημάτων<sup>5</sup>. Πράγματι οι *Canis* και συν.<sup>6</sup> ήταν η πρώτη ομάδα που κατέδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του πληθυσμού της εντερικής μικροχλωρίδας, της αύξησης της εντερικής διαπερατότητας και της ανάπτυξης της μεταβολικής ενδοτοξιναιμίας που χαρακτηρίζεται από τη μεταφορά των βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών (LPSs) μέσα στη συστηματική κυκλοφορία και επαγωγή φλεγμονωδών οδών σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε παχυσαρκογόνος διατροφή.

Από την εποχή του Metchnikoff, το πεδίο των προβιοτικών, ζωντανών οργανισμών που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν όφελος για την υγεία του ξενιστή (Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών, το 2002. Ενημερώθηκε από Hill et al.<sup>7</sup>), συνεχίζει να αυξάνει χάρη στην πρόσφατη διαπίστωση του ρόλου του αυξανόμενου αριθμού των πιθανών προβιοτικών στελεχών στη φυσιολογία του ξενιστή. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός δεδομένου στελέχους πρέπει να αποδειχθεί επιστημονικά ώστε να θεωρηθεί προβιοτικό.

### **Μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ευρέως ως προβιοτικά**

Σήμερα τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα προβιοτικά διακρίνονται στα δυσχιδόγωνα βακτήρια, τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος (LAB), γαλακτοκομικά προπιονιβακτήρια, ζυμομύκητες (*sac-*

*charomyces boulardii*), βάκιλοι και το στέλεχος *Escherichia coli* Nissle 1917<sup>8</sup>.

Τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα μικροοργανισμών με ευρεία παρουσία στη διατροφή, ιδίως με τη χρήση μη ανθρωπίνων στελεχών της ζύμωσης γαλακτοκομικών προϊόντων, είναι επίσης φυσιολογικοί κάτοικοι του γαστρεντερικού και ουρογεννητικού συστήματος<sup>9</sup>. Τα περισσότερα από αυτά είναι μέλη του φύλου Firmicutes, ενώ τα δυσχιδόγωνα βακτήρια, που θεωρούνται ως γαλακτοπαραγωγικά, ανήκουν στη συνομοταξία των Ακτινοβακτηρίων.

Η χορήγηση προβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την ανοσοαπόκριση, βελτιώνει την ανοχή στη λακτόζη, βοηθάει στην πρόληψη της διάρροιας, έχει αντιφλεγμονώδη δράση και μπορεί να αποκαταστήσει τη συνδεόμενη με την παχυσαρκία εντερική δυσβίωση<sup>10</sup>.

Δεδομένης της σχέσης παχυσαρκίας και εντερικής ομοιοστασίας, τα προβιοτικά μπορεί να παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την ενίσχυση στο σύνολο των διαθέσιμων θεραπειών κατά του μεταβολικού συνδρόμου.

Η ποικιλομορφία των αναφερθασών μελετών δείχνει ότι οι θετικές επιδράσεις των προβιοτικών είναι ανά στέλεχος και η ιδέα ενός καθολικού στελέχους το οποίο θα παρέχει ταυτόχρονα όλα τα οφέλη που συνδέονται με τα προβιοτικά, είναι μη ρεαλιστική ακόμη και για στέλεχη του ίδιου είδους<sup>7</sup>.

Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας και των μεταβολικών διαταραχών, τα προβιοτικά συμπληρώματα μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της υπερφαγίας<sup>11</sup>, στη βελτίωση του ελέγχου του βάρους, στην απώλεια μάζας λίπους και στην ανοχή στη γλυκόζη. Αυτές οι θετικές επιπτώσεις θα μπορούσαν επίσης να ληφθούν χωρίς διαφοροποίηση της θερμοιδικής πρόσληψης, όπως αποδεικνύεται από τις περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες<sup>12-18</sup>. Για να αποδειχθεί η ευεργετική επίδραση των προβιοτικών στη βελτίωση των μεταβολικών διαταραχών, οι ερευνητές έχουν πρόσβαση σε μια ποικιλία δοκιμαστικών τεστ όπως πλάσματος, ηπατικής χοληστερόλης, ελεύθερων λιπαρών οξέων, αλανίνης και ασπαρτικών τρανσαμινάσεων (δείκτες ηπατοτοξικότητας), γονιδίων και εκφράσεων πρωτεΐνης κ.τ.λ.

Για παράδειγμα, γαλακτοκομικά προϊόντα συμπληρωμένα με *propionibacterium*, μπορούν να ασκήσουν ένα προβιοτικό αποτέλεσμα στο κόλον με την παραγωγή μεταβολικών όπως μικρής αλυσί-

δας λιπαρά οξέα (SCFA), βιταμίνες (B8, B9 και B12) και 1,4-διυδροξύ-2-ναφθοϊκόν οξέων, δυσχιδρογόνων και αντιφλεγμονωδών προϊόντων (DHNA)<sup>19</sup>. Οι Oksaharju et al.<sup>20</sup> κατέδειξαν ότι το βακτήριο *Propionibacterium freudenreichii* ssp. JS έχει αντιφλεγμονώδη επίδραση σε υψηλού λίπους δίαιτα που προκαλεί φλεγμονή σε ποντικούς, με μείωση του αριθμού των εντερικών μαστοκυττάρων και απέδειξαν εντερική, αλλά επίσης και συστηματική αντιφλεγμονώδη δράση.

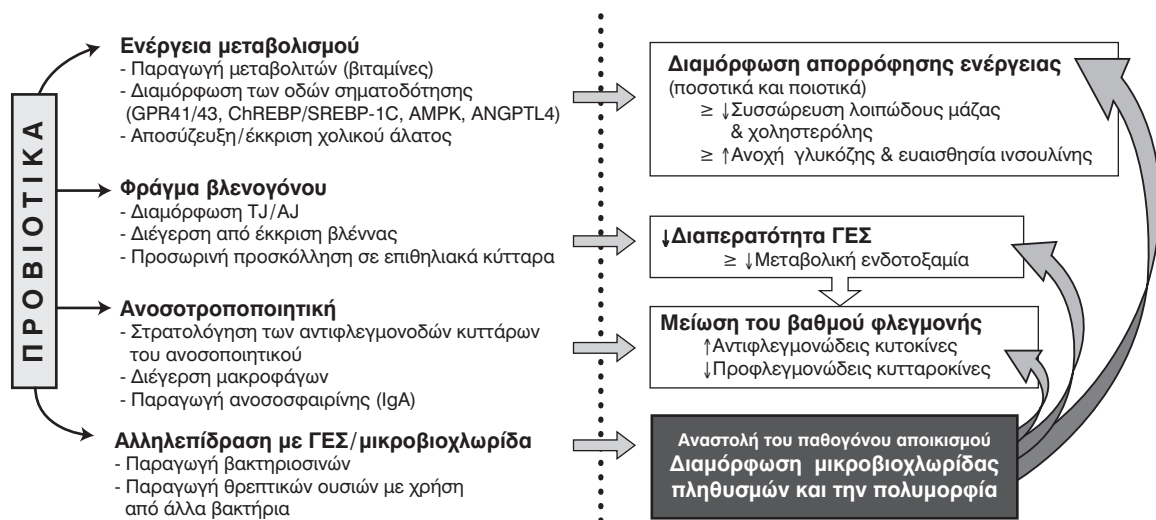
Τέλος, αν και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, πολλαπλά προβιοτικά στελέχη θα μπορούσαν να προσδώσουν μια πιο αποτελεσματική στρατηγική από τα μονά προβιοτικά στελέχη εναντίον της παχυσαρκίας που προέρχεται από κακή διατροφή<sup>12</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι το VSL#3, ένα μείγμα από οχτώ διαφορετικά στελέχη βακτηρίων, έχει δείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη, αλλά και στη θεραπεία της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2<sup>11</sup>.

### Πιθανοί μηχανισμοί δράσεων

Η διαχείριση των προβιοτικών συνδέεται συχνά με σημαντικές αλλαγές στην εντερική βακτηριακή σύνθεση, καθώς και ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό και στον φλεγμονώδη τόνο<sup>16,18,21,22</sup>. Πράγματι, μέσα στο έντερο, τα προβιοτικά βρίσκονται σε ανταγωνισμό για θρεπτικά συστατικά, μετα-

βολίτες και επίσης για αντιμικροβιακές πρωτεΐνες, και έτσι μεταβάλλουν την ποικιλομορφία του πληθυσμού της εντερικής μικροχλωρίδας με διάφορους τρόπους<sup>12</sup>.

Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν η ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας είναι η αιτία ή η συνέπεια της προβιοτικής θεραπείας ή αν οι μηχανισμοί είναι μερικώς ή πλήρως αλληλοεξαρτώμενοι. Τα προβιοτικά συστατικά που συνδέονται με θετικά αποτελέσματα είναι μια ποικιλία κυττάρων όπως πολυσακχαρίτες, πεπτιδογλυκάνη, DNA, τειχοϊκά οξέα, καθώς επίσης και οργανικά οξέα, βακτηριοσίνες, πολυφωσφορικά και λιπαρά οξέα (FA), τα οποία μπορεί να ρυθμίζουν αποκρίσεις υποδοχής, να αναστέλλουν παθογόνα, ή να αλληλεπιδρούν με την εντερική μικροχλωρίδα<sup>23</sup>. Επιπλέον, ενώ ένας διαταραγμένος εντερικός φραγμός συμβάλλει στην παθογένεση των μεταβολικών νόσων, οι βαθύτερες αιτίες παραμένουν ασαφείς. Πράγματι, μπορεί να περιλαμβάνουν αλλαγές στους θρεπτικούς παράγοντες, λοιμώξεις (π.χ., μόλυνση από *Helicobacter pylori* οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη), έκθεση σε τοξίνες, έλλειψη της έκθεσης σε μικρόβια στην πρώιμη παιδική ηλικία, καθώς και εξασθενημένη λειτουργία και ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας<sup>24</sup>. Επιπλέον, τα προβιοτικά στελέχη δεν μπορούν να επηρεάσουν μόνο την εντερική μικροχλωρίδα άμεσα, αλλά επίσης, να επηρεάσουν άλλα



**Σχήμα 1.** Πιθανές ευεργετικές συνέπειες των προβιοτικών συμπληρωμάτων ενάντια στις μεταβολικές διαταραχές. GPR, συζευγμένος με G πρωτεΐνη υποδοχέα. SCFA, λιπαρό οξύ βραχείας αλύσου. ChREBP, υδατάνθρακες ανταποκρινόμενος συνδετικού στοιχείου πρωτεΐνης. SREBP, στερόλης ρυθμιστικό στοιχείο δέσμευσης πρωτεΐνης. AMPK απόκρισης, AMP-ενεργοποιημένης πρωτεΐνικής κινάσης. ANGPTL4, αγγειοποιητική όπως πρωτεΐνη 4. TJ, στενών δεσμών. AJ, διασταύρωση προσκόλλησης.

όργανα μέσα από τη ρύθμιση της εντερικής φλεγμονής και διαπερατότητας<sup>25</sup>. Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί που διέπουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών απεικονίζονται στο σχήμα 1.

### Μείωση του σωματικού ή ηπατικού λίπους

Οι “μικροοργανισμοί της παχυσαρκίας” πιστεύεται ότι εμφανίζουν αυξημένη ικανότητα να μαζεύουν ενέργεια από τη διατροφή, παράλληλα με μια μειωμένη ικανότητα να διεγείρουν την παραγωγή εκείνων των παραγόντων του εντέρου που αναστέλλουν την εναπόθεση λίπους<sup>1</sup>.

Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση των προβιοτικών στη μείωση της παχυσαρκίας οφειλόμενης στη διατροφή (DIO) είναι συνδεδεμένη με το κάθε ιδιαίτερο στέλεχος και μοντέλο<sup>13,18,26-28</sup>. Για παράδειγμα, η μικροχλωρίδα του εντέρου θα μπορούσε να επηρεάσει την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα μέσω της καταστολής της εντερικής έκφρασης ενός αναστολέα κυκλοφορούσης λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL)<sup>2</sup>. Παρ’ όλα αυτά, η αποθήκευση της περίσσειας σε λιπαρά οξέα (FA) είναι το αποτέλεσμα της μη ισορροπημένης απορρόφησης λιπιδίων συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων καταβολισμού<sup>29</sup>. Στην πραγματικότητα οι Yoo et al. χορήγησαν έναν συνδυασμό προβιοτικών σε ποντικούς που οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη μεταφορά των λιπαρών οξέων (FA) και της β-οξειδωσης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός με τον οποίον τα προβιοτικά μπορούν να εξουδετερώσουν τις αρνητικές συνέπειες της διατροφής που προκαλεί παχυσαρκία είναι η αλληλεπίδραση με τα συμβιώοντα βακτήρια και η τροποποίηση των εκφράσεων των μικροβιακών ενζύμων, ειδικά εκείνων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων των μονοπατιών βουτυρικής σύνθεσης<sup>30,31</sup>. Το βουτυρικό οξύ μαζί με τον οξικό αιθυλεστέρα και το προπιονικό οξύ, περιέχουν τα περισσότερα μικρής αλυσίδας λιπαρά οξέα (SCFA) που παράγονται από ορισμένα βακτήρια του παχέος εντέρου ως τελικά προϊόντα από τη διάσπαση των μη εύπεπτων υδατανθράκων που περνούν ανεπηρέαστοι μέσω του λεπτού εντέρου.

Μεταξύ των σημαντικών βακτηριακών φύλων τα Bacteroidetes αναγνωρίζονται ως οξικοί και προπιονικοί παράγοντες, ενώ οι Firmicutes είναι περισσότερο βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ. Το βουτυρικό παραγωγό στέλεχος *miyairi* 588 έχει δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την ηπα-

τική ομοιόσταση και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ένα μοντέλο αρουραίων με ανεπάρκεια χολίνης που έπασχαν από λιπώδη νόσο του ήπατος προκληθείσα από κακή διατροφή (NAFLD)<sup>32</sup>.

Όπως αναφέρεται οι Ritze et al.<sup>21</sup> έχουν επίσης δείξει ότι η *Lactobacillus rhamnosus* GG προστατεύει έναντι μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) μέσω της μείωσης της μάζας λίπους.

Επιπλέον, σε πολλές μελέτες, οι ευεργετικές επιδράσεις που αποδίδονται στα προβιοτικά σχετικά με τη μάζα του σωματικού λίπους, θα μπορούσαν να εξηγηθούν από περίπλοκους και ακόμα ασαφείς μηχανισμούς που μπορούν να περιλαμβάνουν μεταβολή της θερμοδυναμικής πρόσληψης ή όχι. Οι Yadav et al.<sup>11</sup> έδειξαν ότι τα προβιοτικά VSL#3 προώθησαν την απελευθέρωση της ορμόνης γλυκαγόνη ως πρωτεΐνης (GLP-1), που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και τη βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη, η οποία συσχετίζεται με την παραγωγή μικρής αλυσίδας λιπαρών οξέων (SFCA) και οδήγησαν σε διέγερση των κυττάρων L και στην παραγωγή του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1), καθώς και στη διαμόρφωση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής.

### Αποκατάσταση της ακεραιότητας του φράγματος του βλεννογόνου και ανοσοτροποποίηση

Η διαμόρφωση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος πιστεύεται επίσης ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ακόμα και χωρίς μειωμένη συσσώρευση μάζας λίπους<sup>33,34</sup>. Ο εντερικός φραγμός είναι μια λειτουργική οντότητα που διαχωρίζει τον αυλό του εντέρου από το εσωτερικό του ξενιστή. Περιλαμβάνει στοιχεία που είναι μηχανικά (βλέννα, επιθηλιακό στρώμα), χυμώδη (ανοσοσφαιρίνη A), κυτταρικά ή με τη μεσολάβση κυττάρων (λεμφοκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού), μυϊκά και νευρολογικά<sup>24</sup>. Αυτό το φράγμα διατηρείται από την έκφραση μορίων προσκόλλησης και συνδέσεων (TJ), συμπεριλαμβανομένων καντχερινών (cadherins), κλαουδίνης (claudin), οκλουδίνης (occludin) και συνδετικών πρωτεϊνών προσκόλλησης, οι οποίες σφραγίζουν τα γενετικά κύτταρα μαζί<sup>35</sup>.

Επιπλέον, ο εντερικός βλεννογόνος είναι το μέρος στο οποίο εκτίθεται κυρίως ο σχετιζόμενος με τον βλεννογόνο λεμφοειδής ιστός και στο οποίο διαδρά με το εξωτερικό περιβάλλον.



Η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού επηρεάζεται ταυτόχρονα από εξωγενείς (στρες, τοξίνες, βιταμίνες, διατροφή, αντιβιοτικά, προβιοτικά, πρεβιοτικά, φυσική άσκηση) και ενδογενείς παράγοντες (σεροτονίνη, πρωτεάσες, ποιότητα βλέννας, φλεγμονώδεις μεσολαβητές και το ενδοκανναβινοειδές σύστημα).

Σε παχύσαρκα άτομα, τόσο η μείωση της ποσότητας της πρωτεΐνης TJ (στενοσύνδεσης), όσο και η ενεργοποίηση της MLCK (μυοσίνης ελαφράς αλυσίδας κίνησης), καθώς και η ρύθμιση του κυτταροσκελετικού, έχουν όλα υποστηριχθεί ότι μετριάζουν την εκ της κυτοκίνης προκληθείσα απώλεια της λειτουργίας TJ (στενή διασταύρωση) του φραγμού.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι τα βακτήρια γαλακτικού οξέος είναι σε θέση να αισθανθούν το περιβάλλον και να παραγάγουν βακτηριοκίνες, οι οποίες μπορούν να διαμορφώσουν άμεσα τους πληθυσμούς της εντερικής μικροχλωρίδας (Σχ. 1), αλλά επίσης και οργανικά οξέα (π.χ., γαλακτικό και οξικό οξύ), τα οποία αναστέλλουν έμμεσα τον αποικισμό παθογόνων μέσω της μείωσης του εντερικού pH ή της αύξησης του περισταλισμού<sup>38</sup>. Με την πρόληψη της εισβολής των ανεπιθύμητων οργανισμών, οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών μπορούν επίσης να ενισχύσουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού. Πράγματι, η διαπερατότητα του βλεννογόνου είναι προσαρμόσιμη και μπορεί να ρυθμίζεται άμεσα σε απόκριση των εξωτερικών ερεθισμάτων, τέτοιων όπως τα θρεπτικά συστατικά και τα βακτήρια. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν στη διαφοροποίηση της γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων που εμπλέκονται σε πολλές και ποικίλες οδούς που οδηγούν στην παραγωγή κυτοκινών και άλλων δραστηκών μορίων, που εκκρίνονται από τα επιθηλιακά κύτταρα στον αυλό του εντέρου, προκαλώντας έτσι τη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας.

Αποδείχθηκε πρόσφατα ότι ποντίκια εμφανίζουν χαμηλού βαθμού φλεγμονή και μεταβολικές διαταραχές σε συνδυασμό με μειωμένο αριθμό εντερικών δυσχιδρογόνων βακτηρίων, καθώς και αυξημένα επίπεδα πλάσματος ενδοτοξίνης (LPS), ένα χαρακτηριστικό που σχετίζεται έντονα με διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού<sup>6</sup>. Επιπλέον η κυτρουλίνη του πλάσματος και τα επίπεδα εντερικής πρωτεΐνης FA-binding (δείκτες της ακεραιότητας του φραγμού του εντέρου) είναι ση-

μαντικά αυξημένα σε σοβαρά παχύσαρκα διαβητικά άτομα, και συνδέονται με αυξημένη μικρο-εντερική μάζα και αύξηση του εντεροκυτταρικού κύκλου εργασιών<sup>39</sup>. Ακόμη, υπάρχουν αρκετές οικογένειες έμφυτων υποδοχέων που εμπλέκονται στην αναγνώριση των μικροβιοσχετιζόμενων μοντέλων, όπως οι υποδοχείς τύπου toll και τύπου NOD<sup>40</sup>. Επιπλέον, οι αλλαγές στη μικροχλωρίδα του εντέρου ρυθμίζουν την ενδοτοξιναιμία από έναν μηχανισμό που επηρεάζει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού και αυξάνει την εντερική διαπερατότητα, ο οποίος μπορεί να περιλαμβάνει τη διάσπαση του TJ<sup>6,41</sup>. Η ομάδα Can1 πρόσφατα επικεντρώθηκε στην προβιοτική δράση του Akkersmania muciphila, ενός ενδιαφέροντος μέλους του γένους Vegetcomicrobia, και διαπίστωσε ότι η χορήγησή του σε ποντίκια μειώνει τη μεταβολική ενδοτοξιναιμία και τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού μέσω της βελτίωσης της λειτουργίας του φραγμού του βλεννογόνου στο έντερο, ένα χαρακτηριστικό που συνδέεται με αυξημένο πάχος του στρώματος της βλέννας<sup>15</sup>.

Μεταξύ άλλων πιθανών μηχανισμών που εμπλέκονται στη διατήρηση της εντερικής ομοιοστασίας, η παραγωγή βουτυρικού οξέος έχει επίσης υποστηριχθεί ότι ανακουφίζει ασθένειες του εντέρου μέσω της ικανότητάς του να αναστέλλει την histone deacetylases<sup>42</sup>, και την ενεργοποίηση G-συζευγμένων υποδοχέων πρωτεΐνης<sup>43</sup>, οδηγώντας σε ενίσχυση της προστατευτικής ανοσίας και στη βελτίωση του εντερικού φραγμού. Εμβολιασμός ποντικών με τα βουτυρικά παράγωγα Clostridium σύμπλεγμα 4 και 14a ή η χορήγηση βουτυρικού οξέος ως εκ τούτου ήταν εξίσου ικανή να οδηγήσει σε επέκταση του κολονικού πληθυσμού των ρυθμιστικών κυττάρων T (Treg), τα οποία αυξάνουν την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνη 10, και να μειώσει τον κολονικό πληθυσμό των κυττάρων που προάγουν τη φλεγμονή CD4+T<sup>44</sup>. Ομοίως, και η από του στόματος χορήγηση των Butyricoccus pullicaecorum, η παρουσία των οποίων βρέθηκε να είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) σε σύγκριση με υγιή άτομα, έχει εξασθενήσει την εντερική φλεγμονή σε ένα μοντέλο αρουραίων με κολίτιδα<sup>45</sup>.

Η ανάλυση της παχυσαρκίας που προκαλείται από εντερική φλεγμονή είναι μια πολύτιμη στρατηγική για τη βελτίωση του μεταβολισμού σε ολόκληρο το σώμα<sup>33</sup>. Το βουτυρικό οξύ μπορεί επίσης να

δρα σε συστημικό επίπεδο, ώστε να επιδρά κατά της παχυσαρκίας και των φλεγμονών<sup>46</sup>.

Είναι ενδιαφέρον, δεδομένου του μεγάλου σώματος της βιβλιογραφίας που υποστηρίζει τις ευεργετικές επιδράσεις του βουτυρικού οξέος, ότι η χορήγηση βουτυροπαραγωγών στελεχών όπως *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, ή *Akkermansia muciniphila* μπορεί να προσφέρει προβλεψιμότητα και ασφάλεια σε δυνητικές θεραπείες, οι οποίες βασίζονται σε προβιοτικά και αφορούν αρκετές περιπτώσεις προ-φλεγμονωδών διαταραχών<sup>47,48</sup>.

### Προοπτικές στη χρήση των προβιοτικών

Η ταυτόχρονη χρήση των προβιοτικών με συγκεκριμένα πρεβιοτικά, γνωστή ως πηγή «μη εύπεπτων ενώσεων, οι οποίες μέσω του μεταβολισμού του από μικροοργανισμούς στο έντερο, ρυθμίζουν τη σύνθεση ή/και τη δραστηριότητα της εντερικής μικροχλωρίδας προσδίδοντας έτσι μια φυσιολογικά ευεργετική επίδραση στον ξενιστή»<sup>49</sup> πρέπει επίσης να θεωρηθεί ως μέσο για τη βελτίωση της υγείας.

Τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν την επίδραση των πρεβιοτικών στην απώλεια και συντήρηση του σωματικού βάρους όταν συγχρησιμοποιούνται στον οργανισμό<sup>50</sup>.

Επιπλέον, η ινουλίνη τύπου fructans (ITFS) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την οικολογία του εντέρου και την τόνωση της δραστηριότητας των κυττάρων του ανοσοποιητικού, καθώς και τη μείωση του σωματικού βάρους και της μάζας λίπους σε παχύσαρκα άτομα<sup>51</sup>. Φαίνεται, επίσης, ότι οι πολυφαινόλες μπορούν, σε συνδυασμό με ένα προβιοτικό στέλεχος του *Bacillus*, να διεγείρουν την ανάπτυξη των αντι-φλεγμονωδών βακτηρίων που ανήκουν στο γένος *Barnesiella* και να βελτιώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα ορισμένων σχετικών με την υγεία πολυφαινολών<sup>52</sup>. Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, η χρήση σχετικά νέων πρεβιοτικών όπως η αραβινοξυλάνη (AX) και η αραβινοξυλάνη ολιγοσακχαρίτης (AXOS) μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενη για την εξουδετέρωση των σχετικών μεταβολικών διαταραχών, αφού AX και AXOS έχουν συνδεθεί με τη μείωση της λιπαρότητας<sup>53</sup> και χαμηλότερη μεταβολική ενδοτοξαιμία<sup>54</sup> σε παχύσαρκα ποντίκια, αντίστοιχα. Επιπλέον, υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι οι επιπτώσεις της AX και της AXOS στο *Bifido*-γενή και το βουτυρογενή αντανakλώνται σε πιθανούς μηχανισμούς διασταυρούμενης οίτισης, όπως αυτοί για το ITF,

στους οποίους οι κύριοι υποβαθμιστές όπως τα δυοσχιδοβακτήρια, υποβαθμίζουν επιλεκτικά και ανταγωνιστικά αυτά τα πολυμερή φρουκτόζης, ώστε να παράγουν γαλακτικά και οξέα, τα οποία καταναλώνονται από δευτερογενείς υποβαθμιστές, όπως η *Roseburia*, για να παράγουν βουτυρικό<sup>55</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση AX στα τρωκτικά επιδρά στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας, αφενός με την χρήση των δυοσχιδοβακτηρίων και της *Roseburia* σε ποντικούς, και κατά δεύτερον, με τη μετατόπιση της βλεννικής υποβάθμισης από το τυφλό έντερο στο κόλον, όπου μια υψηλότερη συγκέντρωση βλεννολυτών *A muciniphila* μπορεί να παράγει τοπικά ωφέλιμους μεταβολίτες όπως τα προπιονικά<sup>57</sup>.

Μια άλλη αναπτυσσόμενη ιδέα είναι να εφαρμοστεί μηχανική γενετική σε βακτηριακά στελέχη προκειμένου αυτά να ενισχύσουν τα προϋπάρχοντα προβιοτικά ή να αυξήσουν την αποτελεσματικότητά τους. Στην πραγματικότητα, τα βακτήρια γαλακτικού οξέος έχουν τροποποιηθεί γενετικά προκειμένου να στοχεύσουν στην παράδοση των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών μορίων που παράγονται από προβιοτικά (π.χ., ένζυμα, κυτοκίνες) για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD)<sup>58</sup>. Δεδομένου ότι η χρήση των αντιφλεγμονωδών παραγόντων του εντέρου κατά του μεταβολικού συνδρόμου είναι ελπιδοφόρα<sup>33</sup>, θα ήταν ενδιαφέρον να δοκιμαστεί αν αυτά τα τροποποιημένα βακτήρια, αρχικά σχεδιασμένα για την αντιμετώπιση του IBD, θα μπορούσαν επίσης να εξασκούν θετικές συνέπειες για την παχυσαρκία και τις σχετικές με αυτήν μεταβολικές διαταραχές. Πράγματι, οι Duan et al.<sup>59</sup> ανέφεραν προσφάτως την επιτυχή εφαρμογή τροποποιημένων προβιοτικών που εκκρίνουν την ανενεργό πλήρους μήκους μορφή του GLP-1 να επαναπρογραμματίσει εντερικά κύτταρα σε κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη και αποκρίνονται στη γλυκόζη, για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1. Μια άλλη ενδιαφέρουσα δυνητική στρατηγική είναι η γενετική τροποποίηση του προβιοτικού *E. coli* Nissle 1917 για να παράγει *N-acylphosphatidylethanolamines*, οι οποίες μετατρέπονται ταχέως μετά τα γεύματα σε ισχυρά κατασταλτικά της όρεξης λιπίδια, γνωστά ως *N-acyl-ethanolamines*<sup>60</sup>. Τα προαναφερθέντα παραδείγματα δείχνουν τις μεγάλες δυνατότητες των τροποποιημένων στελεχών, ως μια στρατηγική για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και των μεταβολικών συνεπειών της.

## Συμπεράσματα

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας, των φλεγμονών και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με τον μεταβολισμό μέσω διάφορων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων συνεπειών για τον φραγμό του βλεννογόνου και τα περιβάλλοντα κύτταρα ειδικότερα, όπου μπορεί να παρεμποδίσει την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής (Σχ. 1). Επί του παρόντος, οι ερευνητές βρίσκονται σε καλό δρόμο για να αποκαλύψουν τα θετικά και αρνητικά φυλλότυπα της εντερικής μικροχλωρίδας που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη χρήση των ζωντανών προβιοτικών, προκειμένου να αναμορφωθούν οι βακτηριακές κοινότητες του εντέρου με ωφέλιμους για τον ξενιστή τρόπους. Το μείζον θέμα που εμποδίζει μια σύγκριση όλων των δυνητικών προβιοτικών στελεχών είναι η σημαντική ανομοιογένεια μεταξύ των πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται σε πολλές μελέτες (μοντέλο, δόση, η θεραπεία και διάρκεια). Για τον ίδιο λόγο, η έρευνα για τα προβιοτικά εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από έλλειψη οριστικών αποτελεσμάτων και περιορίζεται περαιτέρω από τον μικρό αριθμό των δοκιμών, όπου η εφαρμογή των προβιοτικών αξιολογήθηκε σε μελέτες μεγάλης κλίμακας, ιδίως στο πλαίσιο της πρόληψης της παχυσαρκίας. Πράγματι, ακόμα και αν η FMT έδειχνε πολύ καλά αποτελέσματα στις τελευταίες δοκιμές σε ανθρώπους, το γεγονός ότι οι πιθανές αρνητικές επιπτώσεις έχουν επίσης αναφερθεί, συνιστά ένδειξη προσοχής, διότι τα προβιοτικά έχουν είδη χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση της παχυσαρκίας.

Αυτό είναι ιδιαίτερα αληθές για συγκεκριμένες ομάδες (π.χ., νεογνά, βρέφη ή άτομα με ανοσολογική ανεπάρκεια) που μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο όσον αφορά ανεπιθύμητες παρενέργειες των προβιοτικών. Επιπλέον, μια καλύτερη κατανόηση του πώς οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ., συνθήκες καλλιέργειας, σύνθεση των προϊόντων, χρόνος αποθήκευσης, μεταβλητότητα των συντελεστών που σχετίζονται με την κατανάλωση) επηρεάζουν τη λειτουργία των προβιοτικών θα είναι εντέλει χρήσιμη για να αποκαλύψει τη σημαντική δια-ατομική διαφοροποίηση σε σχέση με τα προβιοτικά βακτήρια που υπάρχει ανάμεσα στα ανθρώπινα υποκείμενα και για να συγκρίνει τα αποτελέσματα διαφορετικών κλινικών ερευνών.

Παρά τα μεθοδολογικά και λειτουργικά προβλήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, το πεδίο των προβιοτικών είναι υπό διαμόρφωση βασιζόμενο σε ένα όλο και αυξανόμενο σώμα ερευνών, το οποίο ανοίγει τον δρόμο για μια επιτυχημένη στρατηγική απέναντι στην παχυσαρκία και τα σχετιζόμενα με αυτήν νοσήματα, χρησιμοποιώντας στελέχη ικανά για να παράγουν τα χαρακτηριζόμενα ως καλά μόρια, ή χρησιμοποιώντας τροποποιημένα βακτήρια τα οποία εξασφαλίζουν ασφάλεια κατά τη χρήση.

Ακόμη, το αυξημένο ενδιαφέρον για τον ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου στη φυσιολογία του ξενιστή αποκαλύπτει δυνητικά νέα προβιοτικά στελέχη, ενώ ενεργοποιεί την επανάκτηση του ενδιαφέροντος για τα προβιοτικά ως εργαλείο για τη χειραγώγηση των εντερικών βακτηριακών κοινοτήτων και τη θεραπεία / πρόληψη των εντερικών συστημικών νόσων.

## Abstract

**Ioannidou M. Metabolic advantages of probiotics and diabetes mellitus. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 1: 39-47.**

Over the past decade, growing evidence has established the gut microbiota as one of the most important determinants of metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes. Indeed, obesogenic diet can drastically alter bacterial populations (i.e., dysbiosis) leading to activation of pro-inflammatory mechanisms and metabolic endotoxemia, therefore promoting insulin resistance and cardiometabolic disorders. To counteract these deleterious effects, probiotic strains have been developed with the aim of reshaping the microbiome to improve gut health. In this review, we focus on benefits of widely used probiotics describing their potential mechanisms of action, especially their ability to decrease metabolic endotoxemia by restoring the disrupted intestinal mucosal barrier. We also discuss the perspective of using new bacterial strains such as butyrate-producing bacteria and the mucolytic *Akkermansia muciniphila*, as well as the use of prebiotics to enhance the functionality of probiotics. Finally, this review introduces the notion of genetically engineered bacterial strains specifically developed to deliver anti-inflammatory molecules to the gut.

## Βιβλιογραφία

1. *Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
2. *Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A,*



- Semenkovich CF, Gordon JJ.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
3. *David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
  4. *Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F.* Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014; 20: 753-60.
  5. *Hur KY, Lee MS.* Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 198-203.
  6. *Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, 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.
  7. *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.
  8. *Gareau MG, Sherman PM, Walker WA.* Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 503-14.
  9. *de Moreno de LeBlanc A, LeBlanc JG.* Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16518-28.
  10. *Champagne CP, Gardner NJ, Roy D.* Challenges in the addition of probiotic cultures to foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 61-84.
  11. *Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG.* Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013; 288: 25088-97.
  12. *Yoo SR, Kim YJ, Park DY, et al.* L. plantarum and L. curvatus in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 2571-8.
  13. *Stenman LK, Waget A, Garret C, Klopp P, Burcelin R, Lahtinen S.* Potential probiotic *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes* 2014; 5: 437-45.
  14. *Kang JH, Yun SJ, Park MH, Park JH, Jeong SY, Park HO.* Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasserii* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One* 2013; 8: e54617.
  15. *Everard A, Belzer C, Geurts L, et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 9066-71.
  16. *Everard A, Matamoros S, Geurts L, Delzenne NM, Cani PD.* *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio* 2014; 5: e01011-14.
  17. *Wang J, Tang H, Zhang C, et al.* Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J* 2015; 9: 1-15.
  18. *Wu CC, Weng WL, Lai WL, et al.* Effect of *Lactobacillus plantarum* strain K21 on high-fat diet-fed obese mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 391767.
  19. *Cousin FJ, Deutsch SM, Perez Chaia A, Folligne B, Jan G.* Interactions between probiotic dairy propionibacteria and the intestinal epithelium. *Curr Immunol Rev* 2012; 8: 216-26.
  20. *Oksaharju A, Kooistra T, Kleemann R, et al.* Effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii* JS supplementation on intestinal and systemic markers of inflammation in ApoE\*3Leiden mice consuming a high-fat diet. *Br J Nutr* 2013; 110: 77-85.
  21. *Ritze Y, Bardos G, Claus A, et al.* *Lactobacillus rhamnosus* GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice. *PLoS One* 2014; 9: e80169.
  22. *Park DY, Ahn YT, Park SH, et al.* Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One* 2013; 8: e59470.
  23. *O'Shea EF, Cotter PD, Stanton C, Ross RP, Hill C.* Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int J Food Microbiol* 2012; 152: 189-205.
  24. *Thomas LV, Ockhuizen T, Suzuki K.* Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report. *Br J Nutr* 2014; 112 (Suppl 1): S1-18.
  25. *Moya-Perez A, Romo-Vaquero M, Tomas-Barberan F, Sanz Y, Garcia-Conesa MT.* Hepatic molecular responses to *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 in a mouse model of diet-induced obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 57-64.
  26. *Hariri M, Salehi R, Feizi A, et al.* The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: a randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler* 2015; 11(1 Suppl): 74-80.
  27. *Minami J, Kondo S, Yanagisawa N, et al.* Oral administration of *Bifidobacterium breve* B-3 modifies metabolic functions in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *J Nutr Sci* 2015; 4: 17.
  28. *Nabavi S, Rafraf M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M.* Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci* 2014; 97: 7386-93.
  29. *Ahn HY, Kim M, Ahn YT, et al.* The triglyceride-lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032: Reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25: 724-33.
  30. *McNulty NP, Yatsunenko T, Hsiao A, et al.* The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med* 2011; 3: 106ra106.
  31. *Veiga P, Pons N, Agrawal A, et al.* Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* 2014; 4: 6328.
  32. *Endo H, Niioka M, Kobayashi N, Tanaka M, Watanabe T.* Butyrate-producing probiotics reduce nonalcoholic fatty liver disease progression in rats: new insight into the probiotics for the gut-liver axis. *PLoS One* 2013; 8: e63388.
  33. *Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, et al.* Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab* 2015; 21: 527-42.
  34. *Hulston CJ, Churnside AA, Venables MC.* Probiotic supplementation prevents high-fat, overfeeding-induced insulin resistance in human subjects. *Br J Nutr* 2015; 113: 596-602.



35. Laukoetter MG, Bruewer M, Nusrat A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 85-9.
36. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-7.
37. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809.
38. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 80-8.
39. Verdum FJ, Greve JW, Roosta S, et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E379-83.
40. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-36.
41. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-83.
42. Felice C, Lewis A, Armuzzi A, Lindsay JO, Silver A. Review article: selective histone deacetylase isoforms as potential therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 26-38.
43. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 396-406.e1-10.
44. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-73.
45. Eeckhaut V, Machiels K, Perrier C, et al. Butyricococcus pullicaecorum in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 1745-52.
46. den Besten G, Bleeker A, Gerding A, et al. Short-chain fatty acids protect against high-fat diet-induced obesity via a PPARgamma-dependent switch from lipogenesis to fat oxidation. *Diabetes* 2015; 64: 2398-408.
47. Quevrain E, Maubert MA, Michon C, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2015 Jun 4 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649>.
48. Falony G, Vlachou A, Verbrugghe K, De Vuyst L. Cross-feeding between Bifidobacterium longum BB536 and acetate-converting, butyrate-producing colon bacteria during growth on oligofructose. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72: 7835-41.
49. Bindels LB, Neyrinck AM, Salazar N, et al. Non digestible oligosaccharides modulate the gut microbiota to control the development of leukemia and associated cachexia in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0131009.
50. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr* 2014; 111: 1507-19.
51. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1751-9.
52. Dudonne S, Varin TV, Forato Anhe F, et al. Modulatory effects of a cranberry extract co-supplementation with Bacillus subtilis CU1 probiotic on phenolic compounds bioavailability and gut microbiota composition in high-fat diet-fed mice. *PharmaNutrition* 2015 May 1 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2015.04.002>.
53. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: how prebiotic can work? *Br J Nutr* 2013; 109 Suppl 2: S81-5.
54. Neyrinck AM, Van Hee VF, Pront N, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satiety gut peptides and reduce metabolic endotoxaemia in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e28.
55. De Vuyst L, Leroy F. Cross-feeding between bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria explains bifidobacterial competitiveness, butyrate production, and gas production. *Int J Food Microbiol* 2011; 49: 73-80.
56. Neyrinck AM, Possemiers S, Duart C, et al. Prebiotic effects of wheat arabinoxylan related to the increase in bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2011; 6: e20944.
57. Van den Abbeele P, Gerard P, Rabot S, Bruneau A, et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* 2011; 13: 2667-80.
58. de Moreno de LeBlanc A, Del Carmen S, Chatel JM, et al. Current review of genetically modified lactic acid bacteria for the prevention and treatment of colitis using murine models. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 146972.
59. Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes* 2015; 64: 1794-803.
60. Chen Z, Guo L, Zhang Y, et al. Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. *J Clin Invest* 2014; 124: 3391-406.
61. Le Barz M, Anhe FF, Varin TV, et al. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J* 2015; 39: 291-303.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Διαπερατότητα του εντέρου  
Αντίσταση στην ινσουλίνη  
Μεταβολικές διαταραχές  
Φραγμός βλεννογόνου  
Παχυσαρκία  
Προβιοτικά

**Key-words:**

Gut permeability  
Insulin resistance  
Metabolic disorders  
Mucosal barrier  
Obesity  
Probiotics