

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ - ΠΡΕ ΚΑΙ
ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ –ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ: ΚΥΡΙΑΚΟΥ Α. & ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ Ε.

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ : ΝΙΛΑΝΤΕΝ ΣΕΛΗΜ

ΑΘΗΝΑ 2016

DEPARTMENT OF DIETETICS
SCHOOL OF HAROKOPIO UNIVERSITY



**HAROKOPIO
UNIVERSITY**

PRE- AND PRO-BIOTICS –USE AND APPLICATIONS

NAME OF RESPONSIBLE TEACHER: SKOUROLIAKOU MARIA

COMMISSION: KIRIAKOY A. & POLICHRONOPOYLOS E.

NAME OF STUDENT: NILDEN SELIM

ATHENS 2016

Στους γονείς μου

Περίληψη

Η σημασία της σωστής διατροφής στην υγεία αποδεικνύεται μέρα με τη μέρα μαζί με την πρόοδο των τεχνικών και των αναλύσεων που είναι σήμερα δυνατές. Τα συμπληρώματα διατροφής που σήμερα είναι διαθέσιμα ευρέως είναι προϊόντα που απευθύνονται στους σύγχρονους ανθρώπους, σε όσους ενδιαφέρονται για την υγεία, την καλή φυσική κατάσταση και τη διατροφή τους. Περιέχουν φυσικά συστατικά σε μορφή εύληπτη και εύκολα αφομοιώσιμη από τον οργανισμό, χωρίς χημικά πρόσθετα. Σκοπός των συμπληρωμάτων διατροφής είναι να προσφέρουν στον οργανισμό τα συστατικά που του λείπουν ώστε να διατηρείται σε καλή φυσική και πνευματική κατάσταση και με τη σωστή χρήση μπορούν να έχουν θετικές επιδράσεις στον οργανισμό.

Παράλληλα, καθίσταται σαφής και ξεκάθαρος ο ρόλος της μικροχλωρίδας του εντέρου και της ανθρώπινης υγείας. Έχει φανεί πως ότι μια υγιής χλωρίδα του εντέρου είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τη γενική υγεία του ξενιστή. Τα προβιοτικά (ζωντανά ανθρώπινα βακτήρια που χορηγούνται σε δισκία ή σαν συμπληρώματα σε τρόφιμα) και τα πρεβιοτικά (τα άπεπτα συστατικά των τροφών, τα οποία ενισχύουν την ανάπτυξη ή/και τη δραστηριότητα των προβιοτικών και της υπόλοιπης εντερικής μικροχλωρίδας) μπορεί να είναι χρήσιμα όταν λαμβάνονται σε συγκεκριμένες συνθήκες.

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με αυτό το ενδιαφέρον θέμα, αλλά και στάθηκε αρωγός στην προσπάθεια συγγραφής της εργασίας αυτής, δίνοντας σημαντικές κατευθυντήριες γραμμές και υποδείξεις.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου, για την αστείρευτη αγάπη τους, τη στήριξη των επιλογών μου και των ονείρων μου σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	4
Ευχαριστίες.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1.1 Ανθρώπινη διατροφή	10
1.2 Διατροφικά συμπληρώματα-συμπληρώματα διατροφής	10
1.3 Ισχυρισμοί για τη διατροφική υποστήριξη που δύναται να παρέχουν τα συμπληρώματα διατροφής	15
1.4 Ειδικές κατηγορίες χρήσης συμπληρωμάτων διατροφής	15
1.5 Είδη συμπληρωμάτων διατροφής	16
1.6 Συμπληρώματα βιταμινών & μετάλλων	17
1.6.1 BITAMINH E.....	17
1.6.2 BITAMINH C	18
1.7 Άλλα συμπληρώματα	22
1.8 Διατροφή και στάδια της ζωής.....	24
1.9 Ορισμοί	28
1.9.1 Δυσβίωση (dysbiosis).....	28
1.9.2 Ινφλαμασώματα (Φλεγμονοσώματα-Inflammasomes).....	28
1.9.3 Λιποπολυσακχαρίδιο (lipopolysaccharide-LPS).....	28
1.9.4 Λιποτειχοϊκό οξύ	29
1.9.5 Μεταβολόσωμα (metabolome).....	29
1.9.6 Μεταγενωμική (metagenomics)	29
1.9.7 Μικροβίωμα (microbiome)	29
1.9.8 Μικροβιακή χλωρίδα (microbiota).....	30
1.9.9 Μέθοδοι ‘omic’	30
1.9.10 Δυνητικά παθογόνο	30
1.9.11 Φαινότυπος.....	30

1.9.12 Μεταμόσχευση μικροβιακής χλωρίδας κοπράνων.....	30
1.10 Μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου-Εντερική μικροχλωρίδα	31
1.11 Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας.....	32
1.12 Μεταβολικές δραστηριότητες της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας.....	38
1.13 Μεταβολισμός θρεπτικών συστατικών	39
1.14 Ξενοβιοτικά και μεταβολισμός φαρμάκων	42
1.15 Προσκόλληση (adherence)	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Προβιοτικά	46
2.1 Γενικά.....	47
2.2 Προβιοτικά	48
<i>Η ιδέα των προβιοτικών.....</i>	51
2.3 Τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω της διατροφής	52
Τα τρία ‘Π’ για την εντερική υγεία- προβιοτικά, πρεβιοτικά και πολυφαινόλες.....	52
2.4 Η δράση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση/τροποποίηση κάποιων ασθενειών.....	56
2.4.1 Προβιοτικά και εντερική λοίμωξη	56
2.4.2 Η διάρροια του ταξιδιώτη	58
2.4.3 Ηπατική νόσος και προβιοτικά.....	58
2.4.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος	59
2.4.5 Αλκοολική νόσος του ήπατος	60
2.4.6 Αυτοάνοσες ηπατικές νόσοι.....	60
2.4.7 Τροφικές αλλεργίες	61
2.4.8 Δυσανεξία στη λακτόζη	62
2.4.9 Αντικαρκινική δράση	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Πρεβιοτικά	64
3.1 Γενικά.....	65
3.2 Πρεβιοτικά και υγεία	66

3.2.1 Καρκίνος του παχέος εντέρου	66
3.2.2 Καρδιαγγειακά νοσήματα	66
3.2.3 Παχυσαρκία.....	67
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Συμπεράσματα.....	68
4.1 Συμπεράσματα –προβληματισμοί.....	69
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ανθρώπινη διατροφή

Από τις αρχές του εικοστού αιώνα και με την πρόοδο της επιστήμης όσον αφορά τη διατροφή του ανθρώπου, έγινε ευρέως γνωστό στο κοινό το πόσο σημαντική είναι η καθημερινή πρόσληψη των απαραίτητων αμινοξέων που προέρχονται από πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης. Με τη χρήση διαφόρων επιστημονικών μεθόδων αποδείχτηκε ότι οι υδρόβιοι οργανισμοί περιέχουν όλα τα απαραίτητα αμινοξέα αλλά και τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία που χρειάζεται ο άνθρωπος για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού του.

1.2 Διατροφικά συμπληρώματα-συμπληρώματα διατροφής

Το διατροφικό συμπλήρωμα είναι ένα προϊόν που περιέχει ένα διατροφικό συστατικό του οποίου ο στόχος είναι η προσθήκη μεγαλύτερης διατροφικής αξίας στην διατροφή του ατόμου. Ένα διατροφικό συμπλήρωμα λοιπόν μπορεί να είναι ένα ή και περισσότερα στοιχεία ή συστατικά, τα οποία δίνονται σε συνδυασμό το ένα με το άλλο.

Πιο συγκεκριμένα συμπλήρωμα διατροφής ορίζεται σαν κάτι διαφορετικό στις Η.Π.Α και στην Ευρώπη. Στις Η.Π.Α, το D.S.H.E.A. (Dietary Supplement Health Education Act) όρισε το διαιτητικό συμπλήρωμα ως “ ένα προϊόν που επιδιώκει να συμπληρώσει την καθημερινή διατροφή και μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω διαιτητικά συστατικά: βιταμίνη, μεταλλικό στοιχείο, βότανο, αμινοξύ, ένα διαιτητικό υποκατάστατο, που η χρήση του θα αυξήσει την ολική

ημερήσια πρόσληψη είτε ως συμπύκνωμα είτε ως μεταβολίτης, εκχύλισμα, συστατικό ή συνδυασμός των παραπάνω συστατικών” (Hathcock, 2001).

Στην Ευρώπη ο ορισμός που διατυπώνεται στην οδηγία αναφέρει πως συμπληρώματα διατροφής νοούνται τα τρόφιμα με σκοπό τη συμπλήρωση της συνήθους διαίτας, τα οποία αποτελούν συμπυκνωμένες πηγές θρεπτικών συστατικών ή άλλων ουσιών με θρεπτικές ή φυσιολογικές επιδράσεις, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό, και τα οποία διατίθενται στο εμπόριο σε δοσιμετρικές μορφές, ήτοι μορφές παρουσίασης όπως, κάψουλες, παστίλιες, δισκία, χάπια και άλλες παρόμοιες μορφές, καθώς και φακελάκια σκόνης, φύσιγγες υγρού προϊόντος, φιαλίδια με σταγονόμετρο, και άλλες παρόμοιες μορφές υγρών και κόνεων που προορίζονται να ληφθούν σε προμετρημένες μικρές μοναδιαίες ποσότητες. Τα συμπληρώματα διατροφής αποτελούνται από μέταλλα, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία ενώ μπορεί να περιέχουν πεπτίδια, αμινοξέα, έλαια, λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες και άλλα συστατικά φυτικά ή ζωικά (καθώς προϊόντα ζύμωσης αφυδατωμένα ή συμπυκνωμένα ή σε μορφή εκχυλίσματος αλλά και προϊόντα μικροβιακής προέλευσης) (EU, 2002).

Τα διατροφικά στοιχεία μπορεί να είναι μία εκ των παρακάτω ενώσεων:

- Μία βιταμίνη
- Ένα μέταλλο
- Ένα βότανο ή μία ένωση από ένα βότανο
- Ένα αμινοξύ
- Μία διαιτητική ουσία προς χρήση από άτομα με στόχο την αύξηση της συνολικής διαιτητικής πρόσληψης
- Μία συμπυκνωμένη τροφή, ένα εκχύλισμα

Τα διατροφικά συμπληρώματα βρίσκονται σε διάφορες μορφές, όπως χάπια, κάψουλες, γέλες, υγρά ή σκόνη. Ορισμένα εξ αυτών μπορούν να βοηθήσουν ώστε το άτομο να λαμβάνει επαρκείς ποσότητες από τα αναγκαία ημερήσια θρεπτικά συστατικά, ενώ άλλα μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση μίας ασθένειας ή κατάστασης.

Οι συμβατικές τροφές δεν είναι διατροφικά συμπληρώματα. Το συμπλήρωμα είναι ένα προϊόν που λαμβάνεται από το στόμα με στόχο την ‘συμπλήρωση’ της διατροφής και περιέχει ένα ή περισσότερα ‘διατροφικά συστατικά’ (βιταμίνες, μέταλλα/μεταλλικά στοιχεία, βότανα ή συστατικά από βότανα, αμινοξέα, άλλες ενώσεις που βρίσκονται στην ανθρώπινη διατροφή, όπως ένζυμα κ.ά.).

Τα διατροφικά συμπληρώματα πρέπει να έχουν την κατάλληλη σήμανση σαν διατροφικά συμπληρώματα και όχι να παρουσιάζονται για χρήση όπως και οι συμβατικές τροφές ή σαν η μόνη τροφή σε ένα γεύμα ή μία δίαιτα ή διατροφή. Ένας τρόπος για να διαχωρίσει κανείς τα διατροφικά συμπληρώματα από τις συμβατικές τροφές είναι να κοιτάξει τις πληροφορίες που φέρει το κάθε προϊόν στην ετικέτα του. Οι συμβατικές τροφές οφείλουν να φέρουν τη σήμανση για τις ‘Διατροφικές τους πληροφορίες’ (Nutrition facts) ενώ τα συμπληρώματα διατροφής φέρουν αντίστοιχη σήμανση για τις ‘Πληροφορίες Συμπλήρωσης’ (Supplement facts).

Στις ΗΠΑ, η πράξη για την υγεία και την εκπαίδευση περί των διατροφικών συμπληρωμάτων ορίζει πως τα διατροφικά συμπληρώματα είναι μία κατηγορία τροφής, μα υπάρχει μία εξαίρεση: εάν το διατροφικό συμπλήρωμα ικανοποιεί τον ορισμό του φαρμάκου, τότε ρυθμίζεται και σαν φάρμακο.

Τα συμπληρώματα ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: η πρώτη περιλαμβάνει τα "κοινά" ή "συνήθη" συμπληρώματα που μπορούν, κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις, να χρησιμοποιηθούν από όλους, όπως είναι οι μη ενισχυμένες πρωτεΐνες, οι βιταμίνες, τα μέταλλα, διάφορα ροφήματα σε σκόνη, απλοί τύποι αμινοξέων, τα συμπληρώματα που προέρχονται από τροφές (σόγια, φύκια, μαγιά μύρας, σπιρουλίνα, κάψουλες σκόρδου κ.λπ) και διάφορα ισοτονικά "αναψυκτικά".

Η δεύτερη κατηγορία είναι και η πλέον αμφιλεγόμενη καθώς περιλαμβάνει συμπληρώματα και βοηθήματα που απευθύνονται μόνον σε αθλητές κι όσους ασκούνται συστηματικά κι έντονα. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ειδικά παρασκευάσματα από βότανα, εργογόνες ουσίες όπως η κρεατίνη, ενισχυμένες φόρμουλες πρωτεϊνών, βιταμινών και μεταλλικών στοιχείων, "φυσικά" ορμονοδιεγερτικά και μυοαναπτυξιακά, προϊόντα για γρήγορη αποκατάσταση, κ.ά. Σύμφωνα με τους παρασκευαστές των προϊόντων αυτών, τα συμπληρώματα αυτά βοηθούν στην βελτίωση της απόδοσης (για έναν αθλητή σαν παράδειγμα), στην βελτίωση της σωματικής εμφάνισης, στην αποφυγή λήψης επικίνδυνων φαρμάκων (εναλλακτική λύση) και στην κάλυψη αναγκών που προκύπτουν λόγω αυξημένης σωματικής δραστηριότητας που είναι δύσκολο να καλυφθούν από την κανονική διατροφή.

Εκτός όμως αυτής της ταξινόμησης, τα συμπληρώματα διατροφής μπορούμε να τα χωρίσουμε σε κατηγορίες ανάλογα με τα συστατικά τους ή τη δράση τους. Έτσι, μπορούμε να τα χωρίσουμε σε αυτά που περιέχουν βασικά διατροφικά στοιχεία, όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία και σε αυτά που περιέχουν στοιχεία με ειδική δράση.

Στην πρώτη κατηγορία διακρίνουμε αυτά που περιέχουν:

- α) Πρωτεΐνες και αμινοξέα
- β) Υδατάνθρακες και ηλεκτρολύτες
- γ) Λίπη και λιπαρά οξέα
- δ) Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία
- ε) Φυτικές ίνες

Στη δεύτερη κατηγορία διακρίνουμε αυτά που περιέχουν:

- α) Βότανα και εκχυλίσματα βοτάνων
- β) Λιποτροπικά στοιχεία
- γ) Αντιοξειδωτικά στοιχεία
- δ) Συνδυασμό αμινοξέων
- ε) Στοιχεία με ειδική δράση

Πολύς κόσμος θεωρεί πως τα συμπληρώματα διατροφής είναι ασφαλή προϊόντα και ελέγχονται επαρκώς από το κράτος. Στην πραγματικότητα, όμως, ο χώρος της παρασκευής και εμπορίας συμπληρωμάτων διατροφής είναι χώρος που αφορά σε κύκλους εργασιών δισεκατομμυρίων δολλαρίων ανά έτος. Πρόσφατα στις Η.Π.Α. ξεκίνησε μια μεγάλη συζήτηση σχετικά με την ασφάλεια και τα προβλήματα διάθεσης (1) των συμπληρωμάτων μια και τα τελευταία εμπλέκονται σε πολλές περιπτώσεις εμφάνισης δυσμενών για την υγεία καταστάσεων.

Προσοχή πρέπει να δίνεται στη διάκριση των συμπληρωμάτων διατροφής από τα φάρμακα μια και συχνά πολλοί τα συγχέουν. Μάλιστα το Κογκρέσσο των Η.Π.Α. έκανε διάκριση μεταξύ στο τι είναι φάρμακο και τι είναι συμπλήρωμα

διατροφής. Ωστόσο η διάκριση αυτή δεν βασίστηκε σε βιοχημικά στοιχεία αλλά στον ορισμό. Για τον λόγο αυτό και η ανάγκη ενημέρωσης, και παρακολούθησης από εξειδικευμένους επιστήμονες είναι μεγάλη για την προστασία της δημόσιας υγείας.

1.3 Ισχυρισμοί για τη διατροφική υποστήριξη που δύναται να παρέχουν τα συμπληρώματα διατροφής

Το DSHEA υποστηρίζει ότι υπάρχουν τέσσερις βασικοί ισχυρισμοί για την υποστηρικτική δράση των συμπληρωμάτων διατροφής:

1. Επιδράσεις στη λειτουργία και τη δομή
2. Επιδράσεις στην περίπτωση ανεπαρκειών
3. Επιδράσεις σε μηχανισμούς με δομικά και λειτουργικά αποτελέσματα
4. Επιδράσεις για την ενίσχυση της καλής υγείας του ατόμου

Παρ' όλο όμως που οι παραπάνω ισχυρισμοί διαμορφώθηκαν και καθορίστηκαν από το DSHEA υπάρχει σύγχυση στην οριοθέτηση μεταξύ των συστατικών που πιθανώς έχουν κάποιο δομικό και λειτουργικό ρόλο και δεν χρειάζονται έγκριση από τον FDA και αυτών που χρειάζονται.

1.4 Ειδικές κατηγορίες χρήσης συμπληρωμάτων διατροφής

Η χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής είναι ευρύτατη στον δυτικό κυρίως κόσμο και καταναλώνονται για πολλούς λόγους. Οι ειδικές κατηγορίες ατόμων που χρειάζονται συμπληρώματα διατροφής είναι τα νεογνά, οι χορτοφάγοι, τα παιδιά και

ενήλικες σε υποθερμιακή διαίτα λόγω παχυσαρκίας, τα άτομα με ανεπάρκειες σχετιζόμενες με φάρμακα (π.χ. αντιεπιληπτικά), τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία – βουλιμία, τα παιδιά που υποσιτίζονται, οι έφηβες σε εγκυμοσύνη, οι θηλάζουσες γυναίκες, τα άτομα με δυσαπορρόφηση και άλλα χρόνια νοσήματα, τα άτομα με ειδικές ανοσολογικές καταστάσεις, τα άτομα με έντονη σωματική δραστηριότητα (π.χ. αθλητές) και τα άτομα της τρίτης ηλικίας. Οι λόγοι για τους οποίους είναι απαραίτητη η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής είναι για την πρόληψη ή θεραπεία διατροφικής ανεπάρκειας, για τη βελτίωση της σωματικής απόδοσης, για την ισορροπία του οργανισμού (π.χ. από άτομα που βρίσκονται σε διαίτα για αδυνάτισμα), για την κάλυψη αυξημένων αναγκών (π.χ. από εγκύους λόγω κύησης), αλλά και για τη γενικότερη βελτίωση της υγείας ή την πρόληψη/ αντιμετώπιση διαφόρων προβλημάτων ή παθολογικών καταστάσεων (μείωση π.χ. του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, καρδιαγγειακών νοσημάτων κ.τ.λ.).

1.5 Είδη συμπληρωμάτων διατροφής

Όπως περιγράφηκε, τα συμπληρώματα διατροφής μπορούμε να τα χωρίσουμε σε κατηγορίες ανάλογα με τα συστατικά τους ή τη δράση τους. Έτσι, μπορούμε να τα χωρίσουμε σε αυτά που περιέχουν βασικά διατροφικά στοιχεία, όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία και σε αυτά που περιέχουν στοιχεία με ειδική δράση.

Στα κύρια συμπληρώματα της πρώτης ομάδας, έχουμε

1.6 Συμπληρώματα βιταμινών & μετάλλων

Γενικά, μία ισορροπημένη και πλούσια διατροφή μας δίνει όλα τα απαραίτητα μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά που χρειαζόμαστε για τη διατήρηση καλής υγείας, εκτός βέβαια από τις ιδιαίτερες καταστάσεις που απαιτούν μεγαλύτερες ποσότητες βιταμινών όπως η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός καθώς και ορισμένες παθολογικές καταστάσεις.

1.6.1 BITAMINΗ E

Η βιταμίνη E είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη και με τον όρο αυτό πρακτικά αναφερόμαστε σε οκτώ διαφορετικά μόρια, εκ των οποίων τα τελευταία χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες οι οποίες εν συνεχεία χωρίζονται σε α-, β-, γ-, δ- τοκοφερόλες και α-, β-, γ-, δ-, τοκοτριενόλες (και με πιο ενεργή από όλες την α-τοκοφερόλη). Απαντάται κυρίως στα φυτικής προέλευσης, δηλαδή ανευρίσκεται σε πράσινες σαλάτες, ελαιόλαδο, μαργαρίνες και ξηρούς καρπούς αλλά και στα σιτηρά (Niki and Traber, 2012). Η βιταμίνη E δρα σαν αντιοξειδωτικό και προστατεύει την ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών, στη μη οξειδωμένη μορφή της αντιδρά εύκολα με τις ελεύθερες ρίζες των λιπαρών οξέων και οξειδώνεται η ίδια προστατεύοντας έμμεσα τους ιστούς. Ακόμα αποτρέπει την οξείδωση της βιταμίνης A, της βιταμίνης C και του ATP, ενώ επίσης συμβάλλει στην ακεραιότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και βοηθά στην πρόληψη και την εξέλιξη πολλών χρόνιων νοσημάτων (Niki, 2014). Η συνιστώμενη ημερησία δόση είναι 10mg ισοδυνάμων α- τοκοφερόλης για τους άνδρες και 8mg για τις γυναίκες. Δεν παρατηρείται συχνά ανεπάρκεια βιταμίνης E, λόγω της διάδοσης της σε πολλές τροφές, μα πολλοί συνιστούν λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης E από αθλητές, για

την ενισχυμένη προστασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αποφυγή της μειωμένης μεταφοράς οξυγόνου και κατά συνέπεια σε μείωση της VO₂max και της αερόβιας αντοχής του αθλητή, αλλά και για προστασία από την εκδήλωση μυϊκών βλαβών και προστασία από τις ελεύθερες ρίζες κατά την επίπονη σωματική άσκηση και προπόνηση. Η επίδραση της βιταμίνης E στην απόδοση και στην αερόβια αντοχή έχουν μελετηθεί και τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μικρές ή μηδαμινές βελτιώσεις σε αθλητές που προπονούνται σε υψόμετρο και σε άτομα που αθλούνται σε πόλεις με αυξημένη μόλυνση. Σε ό,τι αφορά άλλες επιδράσεις της, πιστεύεται πως δραστηριότητα θετικά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Riccioni et al., 2012), του καρκίνου (Wada, 2012), επιβραδύνει τη νόσο του Alzheimer (Farina et al., 2012), και έχει θετικές επιδράσεις στο διαβήτη. Η βιταμίνη E διατίθεται σε δισκία, κάψουλες αλλά υπάρχει και σε συσκευασίες πολυβιταμινούχων σκευασμάτων. Είναι γενικά καλά ανεκτή, με χαμηλή τοξικότητα. Σε περιπτώσεις τοξικότητας παρατηρείται κούραση, γαστρεντερικές διαταραχές, διάρροια, πονοκέφαλος, ναυτία, ενώ δεν ενδείκνυται για χρήση σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό.

1.6.2 BITAMINH C

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που δεν συντίθεται από τον οργανισμό του ανθρώπου εξαιτίας της έλλειψης του ενζύμου της οξειδάσης της γουλονολακτόνης. Έτσι, πρέπει να λαμβάνεται μέσω της τροφής και κύρια από φρούτα και λαχανικά, όπως το μπρόκολο, το σπανάκι, οι τομάτες, τα πορτοκάλια και τα εσπεριδοειδή που είναι πλούσιες πηγές ασκορβικού οξέος. Η βιταμίνη C δρά μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών. Απαιτείται για τη σύνθεση

του κολλαγόνου, ενός απαραίτητου συστατικού για το σχηματισμό και τη διατήρηση του συνδετικού ιστού στο σώμα και την επούλωση των πληγών. Συμμετέχει στη σύνθεση και τον καταβολισμό του αμινοξέος τυροσίνης αλλά και στη σύνθεση της νορεπινεφρίνης, της καρνιτίνης και έχει και σημαντική αντιοξειδωτική δράση, δρώντας σαν αναγωγικός παράγοντας. Τέλος, συμμετέχει στην αναγέννηση της βιταμίνης E και στην εντερική απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 90mg για άνδρες και 75mg γυναίκες ενώ τα μέγιστα ανεκτά 1800-2000mg ημερησίως. Για τους καπνιστές η σύσταση είναι περίπου 100mg ασκορβικού οξέως ημερησίως.

Λόγω του σημαντικού της ρόλου, έχει μελετηθεί η επίδραση της σε αθλητές και σε διάφορες λειτουργίες του ανθρώπου. Αποτελέσματα ερευνών δεν έδειξαν πως υπάρχει σημαντική επίδραση της στην απόδοση αν και η γενική ιδέα είναι πως απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα βιταμίνης C για τους αθλητές.

Η βιταμίνη C θεωρείται πως συμβάλλει στην πρόληψη καρκίνου και καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και στην πρόληψη ιώσεων και κυρολογήματος. Διατίθεται σε δισκία και υπάρχει στην πλειοψηφία των πολυβιταμινούχων σκευασμάτων. Η βιταμίνη C είναι ασφαλής βιταμίνη με σπάνια φαινόμενα τοξικότητας. Σε υπερδοσολογία παρατηρείται διάρροια και πιθανότητα εμφάνισης νεφρολιθίασης. Δεν συνίσταται η λήψη της από άτομα που αποθηκεύουν ή απορροφούν μεγάλες ποσότητες σιδήρου, ενώ αντίθετα, η έλλειψη βιταμίνης C οδηγεί σε σκροβούτο.

1.6.3 ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)

Ο σίδηρος είναι ένα ιχνοστοιχείο, μεταλλικό στοιχείο στις μορφές του δισθενούς και του τρισθενούς σιδήρου. Στο ανθρώπινο σώμα κατανέμεται σε τρεις

μορφές το λειτουργικό, το μεταφορικό και τον αποθηκευτικό με το μεγαλύτερο ποσοστό του μέσα στην αιμοσφαιρίνη (65%) ενώ ακολουθεί σε αρκετά μικρότερο ποσοστό ο ευρισκόμενος στη μυοσφαιρίνη (10%). Τέλος, το 1-5% αποτελεί μέρος των ενζύμων και ο υπόλοιπος βρίσκεται αποθηκευμένος ή στον ορό. Η βασική αποθηκευτική μορφή του σιδήρου είναι η φερριτίνη και η αποθήκευση γίνεται κυρίως σε τρία σημεία, στο ήπαρ, το μυελό των οστών και το σπλήνα, ενώ μεταφέρεται στο αίμα ενωμένος με μια πρωτεΐνη την τρανσφερίνη. Στο σώμα μας, η ευρισκόμενη ποσότητα σιδήρου είναι περίπου 2-4gr και το ποσό εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, το στάδιο ανάπτυξης, το σωματικό βάρος αλλά και από άλλους παράγοντες. Σίδηρο βρίσκουμε σε ποικιλία τροφίμων. Ο διαιτητικός σίδηρος υφίσταται όμως σε δύο μορφές στον αιμικό, που έχει μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα, τον λαμβάνουμε από το κρέας, τα πουλερικά και τα ψάρια αλλά και στον μη αιμικό που ανευρίσκεται σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και γαλακτοκομικά προϊόντα. Τρόφιμα πολύ πλούσια σε σίδηρο είναι το συκώτι, το κόκκινο κρέας, τα στρείδια και τα άλλα οστρακοειδή, τα εντόσθια, τα φασόλια, και τα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (Raiten, 2015). Ο σίδηρος δρα στο μόριο της αίμης, στο οποίο επιτρέπει τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, την αποθήκευση του σε αυτούς (κυρίως στη μυοσφαιρίνη), και τη μεταφορά ηλεκτρονίων διαμέσου των κυτοχρωμάτων στην αναπνευστική αλυσίδα.

Η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία για τον άνθρωπο ποικίλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο αλλά και την κατάσταση του ατόμου, για παράδειγμα άτομα πάσχοντα από σιδηροπενία χρειάζονται 100-200mg ημερησίως ή κατά την έμμηνο ρύση οι απαιτήσεις είναι μεγαλύτερες. Η συνήθης ποσότητα στα συμπληρώματα είναι 15mg (1 δισκίο ημερησίως) ενώ η λήψη είναι προτιμότερο να γίνεται με άδειο

στομάχι, προκειμένου να περιοριστούν στο ελάχιστο οι επιδράσεις που ασκούν κατά την απορρόφηση οι διάφορες τροφές.

Η θεραπευτική αλλά και οι υπόλοιπες χρήσεις του σιδήρου είναι πολλές καθώς εμπλέκεται στη μεταφορά και στο ενεργειακό σύστημα του οξυγόνου (Hawley et al., 1995, Saunders et al., 2009). Οι αθλητές οφείλουν να λαμβάνουν ικανές ποσότητες ειδικά οι αθλητές αντοχής, στους οποίους μελέτες έχουν δείξει πως βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας σιδήρου σε ποσοστό 50-80% των αθλητριών. Πρέπει όμως να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα ερευνών της χρήσης συμπληρωμάτων με σίδηρο στους αθλητές είναι αντικρουόμενα με κάποιες μελέτες να υποστηρίζουν τη χρήση συμπληρωμάτων σε αθλητές με σιδηροπενική αναιμία και άλλες να υποδεικνύουν πως αν έχουμε καλύτερη απόδοση πρέπει η αύξηση των επιπέδων της φερριτίνης να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Sim et al., 2014, Burden et al., 2015, Gleeson, 2015).

Γενικά, η χρήση των συμπληρωμάτων συστήνεται στο γενικό πληθυσμό για τα βρέφη (Kleinman, 2015, Vanderhoof and Kleinman, 2015), τις γυναίκες κατά την έμμηνο ρύση, αλλά και σε εφήβους λόγω του υψηλού ρυθμού ανάπτυξης και φυσικά σε άτομα με αναιμία. Τα διαθέσιμα προϊόντα είναι με τη μορφή μορφή θεικού, ηλεκτρικού, γαλακτικού, φουμαρικού και γλουκονικού σιδήρου και περιέχουν μη αιμικό σίδηρο κι έτσι, λόγω της χαμηλής του απορρόφησης, συστήνεται η παράλληλη λήψη βιταμίνης C. Η λήψη σιδήρου μπορεί να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως γαστρεντερικό ερεθισμό, ναυτία και δυσκοιλιότητα ενώ η μακροχρόνια λήψη μεγάλων ποσοτήτων σιδήρου πιθανώς να σχετίζονται με στεφανιαία νόσο λόγω της δράσης του σαν προοξειδωτικός παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, LDL, αντίδραση που θεωρείται μια από τις αιτίες της αθηροσκλήρωσης.

1.7 Άλλα συμπληρώματα

1.7.1 GINSENG

Το βότανο που έχει μελετηθεί περισσότερο για τις επιδράσεις του στην αθλητική απόδοση είναι το ginseng. Πρόκειται για την αποξηραμένη ρίζα του φυτού *Panax ginseng* που καλλιεργείται κυρίως στην Κίνα, την Ιαπωνία, την Κορέα και τη Νότια Αμερική. Υπάρχουν 8 μέλη του γένους *Panax* (*ginseng*, *japonicus*, *notoginseng*, *pseudoginseng*, *quinquefolium*, *stipuleantus*, *trifolus*, *gerensis*) αλλά η οικογένεια *Araliaceae* περιλαμβάνει πολλά άλλα είδη. Πολλά μέλη που δεν ανήκουν στο γένος *Panax* αναφέρονται κοινώς ως *ginseng* (π.χ. της Σιβηρίας) και χρησιμοποιούνται σε συμπληρώματα με αυτό το όνομα. Πάντως τα πιο διάσημο μέλος είναι το Κορεάτικο ή αλλιώς Κινέζικο *ginseng* ενώ είναι και το μόνο που έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σχετικά με τις δράσεις του στην αθλητική απόδοση. Οι ρίζες του *panax ginseng* περιέχουν 13 ή και περισσότερες γκινσενοσίδες (σύνθετα μείγματα σαπωνίνων) ωστόσο τα διάφορα είδη διαφέρουν στη σύσταση, τη συγκέντρωση και κατά συνέπεια στη δράση. Η δράση του πιστεύεται πως είναι μέσω της τόνωσης του αίματος ενώ οι επιδράσεις των διαφόρων γκινσενοσιδών στο κεντρικό νευρικό σύστημα ζώων έχουν δείξει διεγερτικές και κατασταλτικές ιδιότητες. Άλλος πιθανός μηχανισμός που πιστεύεται ότι χρησιμοποιεί το *ginseng* αναφέρεται στην αύξηση παραγωγής κορτικοτροπίνης και κορτιζόλης στους ανθρώπους, ενώ έχει αναφερθεί αντιφλεγμονώδης, αναβολική και αντιοξειδωτική δράση (αυξημένα επίπεδα στο ήπαρ γλουταθιόνης σε *in vitro* μελέτες) (Bahrke and Morgan, 1994, Leung and Wong, 2013). Επίσης του χρεώνεται ότι ρυθμίζει τα επίπεδα του παραγόμενου νιτρικού οξέως στα καρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα, στις

αρτηρίες και στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Στο τελευταίο μάλιστα μηχανισμό αποδίδονται πολλές από τις κλινικές του ιδιότητες. Τέλος έχει αναφερθεί αναλγητική δράση, υποτασική, υπερτασική, ισταμινική και αντισταμινική δράση (οι αντίρροπες δράσεις εξηγούνται σαν αποτέλεσμα της δράσης διαφορετικών γκινσενοσιδών) (Ong et al., 2015, Rastogi et al., 2014, Smith et al., 2014). Η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με το είδος του βοτάνου καθώς το καθένα έχει διαφορετική αναλογία και σύσταση σε γκινσενοσίδες. Οι δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 3-9 γραμμαρίων ημερησίως με τη μορφή σκόνης αν και στα σκευάσματα οι δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 0,5 και 3 γραμμαρίων.

Το ginseng διατίθεται με τη μορφή ολόκληρης ρίζας, σκόνης ρίζας αποξηραμένης με αέρα (λευκό ginseng), με τη μορφή ρίζας ginseng επεξεργασμένης με ατμό (κόκκινο ginseng), με τη μορφή τσαγιού, κάψουλων και δισκίων . Οι έρευνες πάντως δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των γκινσενονσιδών διαφέρουν αρκετά γεγονός που ίσως αποτελεί και παράγοντα της εμφάνισης αντικρουόμενων αποτελεσμάτων στις διάφορες μελέτες. Το ginseng είναι μάλλον ασφαλές καθώς χρησιμοποιείται εδώ και 2000 χρόνια.

1.7.2 ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΠΟΛΤΟΣ

Ο βασιλικός πολτός θεωρείται ελιξήριο υγείας και νεότητας και όχι άδικα αφού αποτελεί μία "βόμβα" πολύτιμων συστατικών. Περιέχει σε ποσοστό 67% νερό, 15.5 % πρωτεΐνη, 12.5 % σάκχαρα και 4% λιπίδια και μεταλλικά άλατα. Αυτό που δίνει εκπληκτικές ιδιότητες στο βασιλικό πολτό είναι η αφθονία σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β που είναι καθοριστικό για την καλή λειτουργία όχι μόνο του νευρικού συστήματος αλλά και ολόκληρου του οργανισμού. Ειδικότερα περιέχεται

θειαμίνη B1 3.9mg, ριβοφλαβίνη B2 26,5mg, νιασίνη B3 84mg, παντοθεικό οξύ 186mg, πυριδοξίνη B6 2,4mg, ινοσιτόλη 100mg, βιοτίνη 1,7mg, φυλλικό οξύ 0,2mg.

Περιέχει επίσης σε μικρότερες ποσότητες βιταμίνες C, D, A, E, καθώς και ουσίες, όπως η ακετυλοχολίνη που βρίσκεται σε ποσότητα πάνω από 1 mg/gr και η οποία έχει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες χρήσιμες για τη θεραπεία κυκλοφορικών διαταραχών που απαντώνται σε ηλικιωμένα άτομα. Επιπλέον, έχει θετική επίδραση στο νευρικό σύστημα. Είναι ωφέλιμος σε παιδιά, άτομα με αναιμία, άτομα με καθυστέρηση στην ανάπτυξη, που προετοιμάζονται για εξετάσεις, που βρίσκονται στην ανάρρωση, δρα θετικά στην πρόληψη εποχιακών ιώσεων, κατά της κατάθλιψης, άγχους, στρες, κατά της δυσκοιλιότητας, κατά της ανικανότητας και της στειρότητας και πιστεύεται πως δρα κατά του Parkinson και της νόσου Alzheimer (Viuda-Martos et al., 2008, Li et al., 2013b). Συστήνεται σε δόσεις περίπου 5ml (ένα κουταλάκι) το πρωί με άδειο στομάχι, ενώ για παιδιά συστήνεται μισό κουταλάκι, ενώ για τους και ασθενείς έως και δύο.

1.8 Διατροφή και στάδια της ζωής

Βρεφική και νηπιακή ηλικία

Οι απαιτήσεις για μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά είναι υψηλότερες σε μια βάση ανά χιλιόγραμμο, κατά τη διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας από ό, τι σε οποιοδήποτε άλλο στάδιο ανάπτυξης. Αυτές οι ανάγκες επηρεάζονται από την ταχεία κυτταρική διαίρεση που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η οποία απαιτεί πρωτεΐνη, ενέργεια, και τα θρεπτικά συστατικά που εμπλέκονται στη σύνθεση του DNA και μεταβολισμό των πρωτεϊνών, αλλά και θερμίδες και λίπος. Ενώ οι περισσότεροι ενήλικες χρειάζονται 25 έως 30 θερμίδες ανά kg, ένα 4 kg βρέφος απαιτεί περισσότερο από 100 kcals / kg (430 θερμίδες / ημέρα). Βρέφη 4-6

μηγών και βάρους 6 κιλών χρειάζονται περίπου 82 θερμίδες / kg (490 θερμίδες / ημέρα). Τα παιδιά ηλικίας 1 έως 3 ετών περίπου 83 απαιτούν kcal / kg (990 kcal / ημέρα) (IM, 2005).

Ως πηγή ενέργειας, το μητρικό γάλα προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της φόρμουλας και ο θηλασμός συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για παχυσαρκία, αλλεργίες, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, βελτιωμένη γνωστική ανάπτυξη και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης και τη σοβαρότητα των μολύνσεων (Leung and Sauve, 2005). Σε ό,τι αφορά το νερό, οι συνολικές απαιτήσεις ύδατος (από τα ποτά και τα τρόφιμα) είναι επίσης υψηλότερη σε βρέφη και παιδιά από ό, τι για τους ενήλικες (Krous et al., 2001). Τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια του σώματος ανά μονάδα σωματικού βάρους και μειωμένη ικανότητα για εφίδρωση σε σύγκριση με τους ενήλικες, και ως εκ τούτου είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από αφυδάτωση (Krous et al., 2001).

Οι απαιτήσεις για τα λιπαρά οξέα σε βάση ανά χιλιόγραμμο, είναι υψηλότερες στα βρέφη από ό, τι σε ενήλικες. Μέσω αποκορεσμού και επιμήκυνσης, το λινολενικό και το α-λινολεϊκό οξύ μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας λιπαρά (αραχιδονικό και βεχενικό οξέα) που παίζουν βασικούς ρόλους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Ascherio and Willett, 1997).

Εφηβεία και ενήλικη ζωή

Το Ινστιτούτο Ιατρικής συνιστά αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και ενέργειας για την ανάπτυξη του εφηβικού πληθυσμού. Για τα περισσότερα ιχνοστοιχεία, οι συστάσεις είναι οι ίδιες όπως για τους ενήλικες. Εξαιρέσεις γίνονται για ορισμένες περιπτώσεις ανόργανων στοιχείων που απαιτούνται για την ανάπτυξη των οστών (π.χ., ασβεστίου και του φωσφόρου) (IM, 2005). Ωστόσο, οι συστάσεις αυτές είναι

αμφιλεγόμενες, δεδομένης της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων ότι οι υψηλότερες προσλήψεις είναι απόλυτη προϋπόθεση για την ανάπτυξη των οστών. Απόδειξη είναι το γεγονός ότι συσσώρευση ασβεστίου στα οστά αυξάνει ως αποτέλεσμα της άσκησης και όχι από τις αυξήσεις της λήψης ασβεστίου (Lanou et al., 2005). Στην εφηβεία πρέπει να καθορίζεται ο υγιεινός τρόπος διατροφής καθώς αυτός θα μειώσει τον κίνδυνο για χρόνιες νόσους αργότερα στη ζωή.

Οι ανάγκες μικροθρεπτικών συστατικών σε ενήλικες 19-50 ετών διαφέρουν ελαφρώς ανάλογα με το φύλο. Οι άνδρες απαιτούν περισσότερο από βιταμίνες C, K, B1, B2, B3 και χολίνη, μαγνήσιο, ψευδάργυρος, χρώμιο και μαγγάνιο. Κατά την έμμηνο ρύση οι γυναίκες χρειάζονται περισσότερο σίδηρο, σε σύγκριση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας (IM, 2005).

Τρίτη ηλικία

Λόγω της μείωσης της άλιπης μάζας σώματος, του μεταβολικού ρυθμού και της σωματικής δραστηριότητας, οι ηλικιωμένοι καταναλώνουν λιγότερη ενέργεια από τους νεότερους ασθενείς. Οι συνιστώμενες ποσότητες για ηλικιωμένα άτομα διαφέρουν από εκείνες των νεότερων ενηλίκων. Για παράδειγμα, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ηλικία οστική απώλεια και κάταγμα, η ημερήσια συνιστώμενη ποσότητα για τη βιταμίνη D αυξάνεται από 200 IU/ημέρα στα 400 IU/ημέρα για άτομα από 50-70 ετών και από 200 IU/ημέρα σε έως 600 IU/ημέρα για εκείνους > 70 ετών. Προτεινόμενη πρόσληψη σιδήρου μειώνεται από 18 mg ανά ημέρα σε γυναίκες ηλικίας 19 έως 50 σε 8 mg / ημέρα μετά την ηλικία των 50 ετών, λόγω της διατήρησης του σιδήρου και μειωμένες απώλειες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε σύγκριση με τους νεότερες γυναίκες (IM, 2005).

Μερικοί ηλικιωμένοι έχουν δυσκολία να πάρουν επαρκή διατροφή, λόγω της ηλικίας ή ασθενειών που σχετίζονται με βλάβες στην μάζηση, την κατάποση, την πέψη και στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, με εκτεταμένα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, μια μελέτη σε ηλικιωμένους επί μακρόν διαμένοντες σε ιδρύματα φροντίδας αποδεικνύει συχνά έλλειψη σε σελήνιο, ένα στοιχείο σημαντικό για το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο ρόλος της βιταμίνης Β6 στην ανοσία παρουσιάζει επίσης το σκεπτικό για την υψηλότερη συνιστώμενη πρόσληψη από ηλικιωμένους (Chernoff, 2005).

Αν και συνιστώνται διατροφικές παρεμβάσεις στην ηλικία αυτή, αυτές πρέπει να αφορούν υγιεινά τρόφιμα με έλεγχο της λήψης συμπληρωμάτων. Συμπληρωματικές δόσεις των μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να είναι ωφέλιμες και να βοηθούν να αποφευχθεί η ανεπάρκεια, η λήψη συμπληρωμάτων με υπερβάλλοντα ζήλο μπορεί να έχει βλαπτικά αποτελέσματα. Παράδειγμα είναι η υπερβολική λήψη ψευδαργύρου που μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοκαταστολή (Bogden, 2004).

Η λήψη οινοπνεύματος μπορεί να είναι ένα σοβαρό πρόβλημα σε ηλικιωμένα άτομα και να οδηγήσει σε διαταραχές του ύπνου, προβληματικές σχέσεις με τα φάρμακα, απώλεια των θρεπτικών ουσιών και σε μεγαλύτερο κίνδυνο αφυδάτωσης, ιδιαίτερα σε εκείνους που λαμβάνουν διουρητικά (Barrick and Connors, 2002).

1.9 Ορισμοί

Για την καλύτερη κατανόηση της εργασίας, θεωρείται αναγκαίος ο ορισμός συγκεκριμένων όρων και

1.9.1 Δυσβίωση (dysbiosis)

Η διαταραχή ή η ανισορροπία σε ένα βιολογικό σύστημα, για παράδειγμα αλλαγές στα είδη και στον αριθμό των βακτηρίων στο έντερο που μπορεί να προκαλέσει στην ανάπτυξη διαφορετικών ασθενειών, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (inflammatory bowel syndrome).

1.9.2 Ινφλαμασώματα (Φλεγμονοσώματα-Inflammasomes)

Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν συμπλέγματα πολλών πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε ευρεία σειρά φλεγμονωδών διαδικασιών συμπεριλαμβανομένου του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου σε αναγνώριση μικροβιακών σημάτων κινδύνων (pyroptosis).

1.9.3 Λιποπολυσακχαρίδιο (lipopolysaccharide-LPS)

Ένα κύριο συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων, μία ενδοτοξίνη. Σήμερα, εμπλέκεται στην δημιουργία της φλεγμονής και συσχετίζεται με την έναρξη διαφόρων ασθενειών.

1.9.4 Λιποτεichoϊκό οξύ

Ένα κύριο συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των Gram θετικών βακτηριδίων. Όπως το LPS για τα Gram αρνητικά, έτσι και το λιποτεichoϊκό, εμπλέκεται στη δημιουργία της φλεγμονής και στην έναρξη διαφόρων ασθενειών.

1.9.5 Μεταβολόσωμα (metabolome)

Το προφίλ των χημικών στοιχείων σε έναν ιστό ή ένα δείγμα, για παράδειγμα το μεταβολόσωμα των ούρων. Το προφίλ αυτό αντιπροσωπεύει μία χρονική στιγμή συγκεκριμένη, στην οποία συγκεκριμένες ενώσεις ήταν παρούσες στο δείγμα (εξαρτάται και από την κατάσταση στην οποία είναι το άτομο, αλλά και από το τί έχει καταναλώσει)

1.9.6 Μεταγενωμική (metagenomics)

Μία μέθοδος που μας επιτρέπει να φτιάξουμε καταλόγους από το τί εν δυνάμει είναι ικανά να κάνουν τα βακτήρια με βάση το τι γονίδια κουβαλούν.

1.9.7 Μικροβίωμα (microbiome)

Μία συλλογή διαφορετικών μικροβίων και των λειτουργιών τους ή των γονιδίων τους, που βρίσκονται σε ένα περιβαλλοντικό σύστημα. Διαφορετικά σημεία του σώματος έχουν διαφορετικά μικροβιώματα, για παράδειγμα το μικροβίωμα του δέρματος διαφέρει σημαντικά από το αντίστοιχο του εντέρου, παρόλα αυτά, είναι όλα τμήμα του ανθρώπινου μικροβιώματος.

1.9.8 Μικροβιακή χλωρίδα (microbiota)

Τα είδη των οργανισμών που βρίσκονται σε ένα περιβάλλον είτε είναι βακτήρια, είτε ιοί, είτε ευκαρυωτικοί οργανισμοί (μύκητες κλπ)

1.9.9 Μέθοδοι 'omic'

Ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις μεθόδους, όπως η γενωμική, η μεταβολωμική, η μεταγενωμική, η μεταγραφωμική, που σήμερα χρησιμοποιούνται για να εξευρενηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βακτηριδίων και του ξενιστή του.

1.9.10 Δυνητικά παθογόνο

Ένας συμβιωτικός οργανισμός που μπορεί όμως να προκαλέσει ασθένεια εάν τροποποιηθούν ορισμένες περιβαλλοντικές ή γενετικές συνθήκες στον ξενιστή.

1.9.11 Φαινότυπος

Μία συλλογή μετρήσιμων χαρακτηριστικών ενός ατόμου, που το χαρακτηρίζουν.

1.9.12 Μεταμόσχευση μικροβιακής χλωρίδας κοπράνων

Η εισαγωγή εντερικών βακτηριδίων από έναν υγιή δότη σε έναν ασθενή, με μεταφορά ενός δείγματος κοπράνων μέσω ρινογαστρικού σωλήνα, ρινοδωδεκαδακτυλικού σωλήνα, πρωκτικού κλύσματος ή καναλιού βιοψίας ενός κολωνοσκοπίου.

1.10 Μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου - Εντερική μικροχλωρίδα

Την τελευταία δεκαετία, έχουν υπάρξει αρκετά μεγάλης κλίμακας προγράμματα που εξερεύνησαν την μικροβιακή χλωρίδα σε πληθώρα σωματικών περιβαλλόντων και θώκων, όπως για παράδειγμα του δέρματος, της στοματικής κοιλότητας, της κολπικής κοιλότητας (στις γυναίκες), αλλά και της ρινικής κοιλότητας. Σε αντίθεση με τις περιοχές αυτές, που σε γενικές γραμμές είναι προσβάσιμες, το περιβάλλον της γαστρεντερικής κοιλότητας παραμένει σαν ένα περιβάλλον που παρουσιάζει πρόκληση στον ερευνητή, καθώς δεν είναι εύκολη η λήψη δείγματος αλλά ούτε και περιγραφής του (Segata et al., 2012). Σήμερα, το μεγαλύτερο κομμάτι της έρευνας περιστρέφεται γύρω από την μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, που αναφέρεται σαν εντερική μικροχλωρίδα (microbiota), εφόσον εκεί παρατηρείται η μεγαλύτερη πυκνότητα και οι υψηλότεροι αριθμοί βακτηρίων.

Σαν εντερική μικροχλωρίδα ορίζουμε τον συνολικό πληθυσμό των μικροοργανισμών που αποικούν στην περιοχή του εντέρου. Ο πληθυσμός αυτός δεν αφορά μόνο τα βακτήρια, αλλά συμπεριλαμβάνει και άλλα μικρόβια, όπως μύκητες, αρχαιοβακτήρια, ιούς και πρωτόζωα (Sekirov et al., 2010). Το ενδιαφέρον για την εντερική μικροχλωρίδα εξελίχθηκε όταν αυτή συσχετίστηκε με σειρά φλεγμονωδών παθήσεων, όπως το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου (irritable bowel syndrome, IBS) (Kennedy et al., 2014), τις φλεγμονώδεις ασθένειες του εντέρου (inflammatory bowel diseases, IBD) (Ferreira et al., 2014), τις μεταβολικές ασθένειες όπως η παχυσαρκία (Karlsson et al., 2013) και ο διαβήτης (Karlsson et al., 2013), τις αλλεργίες (Bisgaard et al., 2011), αλλά τις νευροεξελικτικές ασθένειες (αν και δεν

υπάρχουν σθεναρά αποτελέσματα για τη συσχέτιση της με πολλές από τις παραπάνω ασθένειες). Ο ισχυρισμός που έχει επικρατήσει είναι πως η μικροχλωρίδα παίζει κεφαλαιώδη ρόλο στην διατήρηση του εντέρου των φυσιολογικών ατόμων σε υγιή κατάσταση και παράλληλα συμμετέχει και στη διατήρηση της συνολικής υγείας του ατόμου. Δεδομένα από το πρόγραμμα της ανθρώπινης μικροχλωρίδας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Human Microbiome Project (HMP) (HMC, 2012), αλλά και του Ευρωπαϊκού προγράμματος μεταγενωμικής για το ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα [European Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT)] (Qin et al., 2010) και αρκετών άλλων μελετών υποδεικνύουν τις ευεργετικές λειτουργίες της μικροχλωρίδας του εντέρου μέχρι και σε γενετικό επίπεδο. Σαν παράδειγμα αναφέρουμε πως έχουν ταυτοποιηθεί μικροβιακά γονίδια που είναι υπεύθυνα για την πέψη των ολιγοσακχαριδίων του γάλακτος.

Από ανοσολογικής πλευράς, οι μικροοργανισμοί συχνά αντιμετωπίζονται σαν παθογόνοι από το αμυντικό σύστημα του ξενιστή, που τους αναγνωρίζει και τους εξολοθρεύει. Ωστόσο, τα εντερικά βακτήρια είναι στην πλειοψηφία τους μη παθογόνα και συγκατοικούν με τα εντεροκύτταρα σε μία συμβιωτική κατάσταση. Τα βακτήρια αυτά επικουρούν κύρια στον μεταβολισμό θρεπτικών στοιχείων, φαρμάκων και προσφέρουν προστασία από τον αποικισμό της εντερικής περιοχής από παθογόνα βακτήρια. Παράλληλα, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει συν-εξελιχθεί για να συνυπάρχει με την υγιή μικροχλωρίδα, ενώ δρά και σαν αμυντικό σύστημα για τους παθογόνους μικροοργανισμούς.

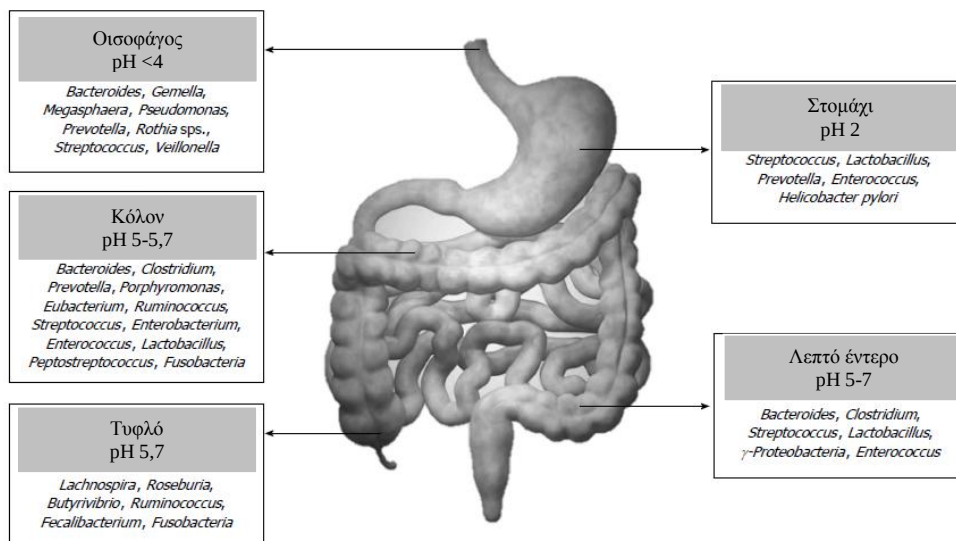
1.11 Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας

Αν και η αντίληψη παλαιότερα ήταν πως η εντερική μικροχλωρίδα αποτελούνταν από 500-1000 17 είδη μικροβίων, είναι σήμερα γνωστό πως η συνολική εντερική

μικροχλωρίδα αποτελείται από πάνω από 35.000 είδη βακτηριδίων (Frank et al., 2007). Αν κανείς υπολογίσει τον αριθμό των γονιδίων που εμπλέκονται, τότε ο συνολικός αριθμός είναι μεγαλύτερος των 10 εκατομμυρίων αναγκαίων γονιδίων στο ανθρώπινο μικροβίωμα, με βάση τα δεδομένα των HMP και MetaHIT προγραμμάτων (Frank et al., 2007). Μία μελέτη από τη Δανία πάνω στην εντερική μικροχλωρίδα και τη λειτουργία της, σε 123 μη παχύσαρκους και σε 169 παχύσαρκους ανθρώπους κατέληξε στην ιδέα του υψηλού αριθμού γονιδίων (high gene count HGC) και χαμηλού αριθμού γονιδίων (low gene count, LGC), οι οποίοι έχουν επίπτωση στην ανθρώπινη υγεία (Le Chatelier et al., 2013). Το μικροβίωμα HGC περιέχει τα είδη *Anaerotruncus colihominis*, *Butyrivibrio crossotus*, *Akkermansia* sp. και *Fecalibacterium* sp., ενώ παρουσιάζει υψηλό λόγο στα είδη *Akkermansia* (Verrucomicrobia): *Ruminococcus torque/gnavus*. Τα χαρακτηριστικά του μικροβιώματος HGC που βοηθά την υγεία του πεπτικού συστήματος περιέχουν αυξημένες αναλογίες οργανισμών που παράγουν βουτυρικό, αυξημένη ροπή προς την παραγωγή υδρογόνου, ανάπτυξη ενός μεθανογενούς/οξικογενούς οικοσυστήματος και μειωμένης παραγωγής σουλφιδίου του υδρογόνου (Le Chatelier et al., 2013). Τα άτομα αυτά, έχουν μία ισχυρότερη εντερική μικροχλωρίδα και χαμηλότερη επίπτωση μεταβολικών ανωμαλιών και παχυσαρκίας. Αντίθετα, τα άτομα με LGC μικροχλωρίδα, φιλοξενούν μεγαλύτερα ποσοστά προφλεγμονωδών βακτηρίων όπως τα *Bacteroides* και *Ruminococcus gnavus*, τα οποία σχετίζονται με την φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Swidsinski et al., 2005b, Joossens et al., 2011). Άλλα βακτήρια του LGC προφίλ συμπεριλαμβάνουν τα *Parabacteroides*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* και *Anaerostipes*. Μερικοί κύριοι μεταβολίτες που υπάρχουν σε LGC άτομα είναι μόρια για την διάσπαση του β-γλυκουρονικού οξέος,

τη διάσπαση των αρωματικών αμινοξέων και την αναγωγή των νιτρικών. Για τις διαδικασίες αυτές είναι γνωστό πως έχουν αρνητικές επιπτώσεις.

Το υγιές μικροβιακό προφίλ περιέχει κύρια τα φύλα *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, ενώ επίσης περιέχει σε μικρότερες αναλογίες τα φύλα *Actinobacteria* και *Verrucomicrobia*. Αυτό το γενικό προφίλ παραμένει συνήθως σταθερό, μα η μικροχλωρίδα του εντέρου παρουσιάζει διαφοροποιήσεις τόσο σε σχέση με το χρόνο όσο και με το χώρο στον οποίο ζει το άτομο. Οι διαφοροποιήσεις αυτές παρουσιάζονται σε επίπεδο του γένους και παρακάτω. Καθώς προχωρά κανείς από τον οισοφάγο προς το ορθό, παρατηρεί σημαντικές διαφορές μεταξύ της ποικιλίας και του αριθμού των βακτηρίων που κινείται από 10^1 στον οισοφάγο και το στομάχι μέχρι και 10^{12} στο κόλον και τελικό έντερο ανά γραμμάριο περιεχομένου (O'Hara and Shanahan, 2006).



Εικόνα 1: Κατανομή της ανθρώπινης φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας

Η Εικόνα 1 απεικονίζει τη χρονική ποικιλομορφία της εντερικής μικροχλωρίδας καθώς ταξιδεύουμε από τον οισοφάγο περιφερικά στο κόλον. Φαίνεται πως ο *Streptococcus* είναι το κυρίαρχο γένος στον απομακρυσμένο οισοφάγο, τον δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα (Pei et al., 2004, Justesen et al., 1984), ενώ το *Helicobacter* είναι το κυρίαρχο γένος στο στομάχι καθορίζοντας και το σύνολο της γαστρικής μικροχλωρίδας. Έτσι, όταν υπάρχει ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) στο στομάχι, σαν ένα συμβιωτικό είδος, τότε υπάρχει μια πλούσια ποικιλία που αποτελείται από άλλα κυρίαρχα γένη όπως *Streptococcus* (που είναι και το πλέον κυρίαρχο), *Prevotella*, *Veillonella* και *Rothia* (Blaser, 1999, Andersson et al., 2008). Αυτή η ποικιλομορφία συρρικνώνεται όταν το *H. pylori* αποκτήσει παθογόνο φαινότυπο. Το παχύ έντερο περιέχει πάνω από το 70% όλων των μικροβίων που βρέθηκαν στο σώμα, και παρακάτω, όπου περιγράφεται η μικροχλωρίδα του εντέρου συμπεριλαμβάνεται και η χλωρίδα του παχέος εντέρου, ειδικά αυτήν που έχει ταυτοποιηθεί από περιττωματική μεταγενωμική ανάλυση (O'Hara and Shanahan, 2006). Τα κυρίαρχα φύλα που κατοικούν στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν τα *Firmicutes* και τα *Bacteroidetes*. Παραδοσιακά, τα είδη του *Firmicutes* και η αναλογία τους προς τα *Bacteroidetes* έχει ενοχοποιηθεί στην προδιάθεση για νοσηρές καταστάσεις (Ley et al., 2006). Ωστόσο, η σημαντική μεταβλητότητα ακόμη και σε υγιή άτομα που έχει παρατηρηθεί σε όλες τις πρόσφατες μελέτες καθιστά την παρατήρηση αυτή μάλλον αμφίβολη. Εκτός από τα γένη *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, το παχύ έντερο του ανθρώπου φιλοξενεί επίσης είδη πρωτογενών παθογόνων όπως το *Campylobacter jejuni*, τη *Salmonella enterica*, το *Vibrio cholera* και την *Escherichia coli* (E.coli), αλλά και το *Bacteroides fragilis*, μα σε χαμηλή αφθονία (0,1% ή λιγότερο της συνολικής μικροχλωρίδας του εντέρου) (Gillespie et al., 2011, HMC, 2012) . Η ποσότητα των Πρωτεοβακτηρίων είναι σημαντικά χαμηλή

και η απουσία τους συνδυαζόμενη με την αφθονία των γενών που ‘υπογράφουν’ την περιοχή, όπως είναι τα *Bacteroides*, *Prevotella* και *Ruminococcus* δείχνουν μία υγιή εντερική μικροχλωρίδα (Hollister et al., 2014). Εκτός από αυτή την κατά μήκος διαφορά, υπάρχει επίσης μια άλλη διαφορά στον εγκάρσιο άξονα, δηλαδή από τον αυλό ως την επιφάνεια του βλεννογόνου του εντέρου. Ενώ τα *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus* είναι τα κυρίαρχα μικροβιακά γένη του αυλού (μπορούν να αναγνωριστούν στα κόπρανα), μόνο τα *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* και *Akkermansia* είναι τα κυρίαρχα στο επιθήλιο και στο βλεννογόνο του εντέρου, που ανιχνεύονται στο στρώμα του βλεννογόνου και σε επιθηλιακές κρύπτες του λεπτού εντέρου (Swidsinski et al., 2005a). Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης της εντερικής μικροχλωρίδας βασίζεται στη σύσταση των ειδών (Arumugam et al., 2011) που δημιουργούν συστοιχίες σε ισορροπημένες καταστάσεις συμβίωσης μεταξύ του ξενιστή και των μικροβίων. Οι καταστάσεις αυτές είναι σταθερές στο χρόνο, στην γεωγραφία τους αλλά και ως προς το φύλο, μα διαφέρουν ως προς την απόκριση τους στη διατροφή και τα φάρμακα. Αυτές οι συστοιχίες έχουν ονομαστεί εντερότυποι. Η ποικιλία των μοριακών λειτουργιών όμως μπορεί να μην συνδέεται με την ποικιλία των ειδών ανάμεσα στους εντερότυπους. Επιπλέον, μία μελέτη πάνω στη συσχέτιση της αθηροσκλήρωσης με την εντερική μικροχλωρίδα έδειξε πως δεν υπάρχουν τόσο σημαντικές αλλαγές στον εντερότυπο ώστε να γίνονται αισθητές ή να παρατηρούνται σε καταστάσεις ασθένειας (Karlsson et al., 2012). Υπάρχουν τρία είδη εντερότυπων και πιο συγκεκριμένα (Hollister et al., 2014): ο Εντερότυπος 1, στον οποίο υπάρχει αφθονία *Bacteroides*, ο Εντερότυπος 2, στον οποίο υπάρχει μεγάλη αφθονία *Prevotella* και ο Εντερότυπος 3, στον οποίο υπάρχει μεγάλη αφθονία *Ruminococcus*. Τα βακτήρια που ανήκουν στον Εντερότυπο

1 έχουν ένα ευρύ δυναμικό σακχαρολυτικό, καθώς αποδεικνύεται από την παρουσία γονιδίων που κωδικοποιούν για ένζυμα όπως πρωτεάσες, εξο-αμινιδάσες και γαλακτοσιδάσες. Εν όψει του συνόλου αυτού του ενζυμικού δυναμικού, φαίνεται πιθανό ότι αυτοί οι οργανισμοί αντλούν ενέργεια από υδατανθράκες και πρωτεΐνες. Ο Εντερότυπος 2 συμπεριφέρεται κατά κύριο λόγο ως ικανός να διασπά τις γλυκοπρωτεΐνες που ευθυγραμμίζουν το στρώμα του βλεννογόνου του εντέρου. Enterotype 3 επίσης σχετίζεται με την αποικοδόμηση αυτών των πρωτεϊνών, αλλά και με τη μεταφορά σακχάρων μέσω της μεμβράνης. Οι Εντερότυποι διαθέτουν επίσης και άλλες ειδικές μεταβολικές λειτουργίες. Για παράδειγμα, η σύνθεση της βιοτίνης, ριβοφλαβίνης, παντοθενικού αλλά και η σύνθεση του ασκορβικού παρατηρούνται πιο άφθονα στον Εντερότυπο 1, ενώ η σύνθεση της θειαμίνης και του φυλλικού οξέος είναι πιο κυρίαρχα φαινόμενα στον Εντερότυπο 2. Ωστόσο, η έννοια της ‘ταξινόμησης’ των εντερότυπων δεν εξηγεί την σχετική κατανομή των διαφόρων κατηγοριών οργανισμών σε διαφορετικά άτομα. Καθώς δεν υπάρχουν σε ίση αναλογία τα *Bacteroides* και τα *Prevotella* στο έντερο, θα μπορούσε να εισαχθεί και η έννοια της διαβάθμισης που θα βασίζεται στην επιμέρους κυριαρχία του κάθε οργανισμού (Backhed et al., 2012). Αυτή η έννοια θα μπορούσε να εξηγήσει και την διακύμανση στην κατανομή των οργανισμών αυτών ανάμεσα στα διαφορετικά άτομα με καλύτερο τρόπο.

Τα περισσότερα δεδομένα λαμβάνονται από δείγματα κοπράνων αλλά και επιθηλιακών βιοψιών, εφόσον αυτές είναι διαθέσιμες. Η λήψη δειγμάτων κοπράνων είναι σχετικά εύκολη μα οι πληροφορίες που εξάγονται από αυτά τα δείγματα δεν είναι πάντα αντικειμενικές, καθώς δεν αντιπροσωπεύουν την πλήρη εικόνα του εντέρου. Μερικές μελέτες, λίγες μέχρι στιγμής, δείχνουν πως το λεπτό έντερο περιέχει έναν πολύ διαφορετικό πληθυσμό σε είδη αλλά και σε αριθμούς από

βακτήρια σε σχέση με το κόλον (Zoetendal et al., 2012). Η μικροβιακή χλωρίδα του κόλον βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αποτελεσματική διάσπαση των σύνθετων άπεπτων υδατανθράκων ενώ η αντίστοιχη χλωρίδα του λεπτού εντέρου τροποποιείται από την ικανότητα λήψης και μετατροπής σχετικά μικρών υδατανθράκων αλλά και ταχείας προσαρμογής στη συνολική διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών. Πάντως, ακόμη και εάν τα κόπρανα δεν είναι ιδανικός αντιπρόσωπος του τι συμβαίνει στο γαστρεντερικό σωλήνα, παρόλα αυτά, δίνουν μία αποτύπωση της ποικιλομορφίας μέσα στο παχύ έντερο. Επιπλέον, η πλειοψηφία των δεδομένων προέρχεται από τη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, με ελάχιστες μελέτες από την Ασία, την Αφρική ή τη Νότιο Αμερική. Οπότε, η εικόνα που έχει μέχρι σήμερα διαμορφωθεί είναι μάλλον προκατειλημμένη.

1.12 Μεταβολικές δραστηριότητες της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Η εντερική μικροχλωρίδα διατηρεί μια συμβιωτική σχέση με τον βλεννογόνο του εντέρου και προσδίδει σημαντική μεταβολική, ανοσολογική και προστατευτική λειτουργία στο έντερο στο υγιές άτομο. Τα μικρόβια του εντέρου, που αντλούν θρεπτικά συστατικά από τον ξενιστή και τα επιθέτουν στα επιθηλιακά κύτταρα, είναι ένα όργανο από μόνα τους με εκτεταμένη μεταβολική ικανότητα και ουσιαστική λειτουργική πλαστικότητα (Sonnenburg et al., 2005). Αυτά τα χαρακτηριστικά της εντερικής μικροχλωρίδας έχουν οδηγήσει στην μετανόηση της εστίασης της έρευνας από την μελέτη των αριθμών και των ειδών των μικροβιακών μελών της στις λειτουργικές πτυχές. Οι σημαντικότερες λειτουργίες της εντερικής μικροχλωρίδας

είναι: (α) ο μεταβολισμός θρεπτικών συστατικών, (β) ο μεταβολισμός ξενοβιοτικών και φαρμάκων, (γ) η αντιμικροβιακή προστασία, (δ) η ανοσοτροποποίηση και (ε) η διατήρηση του εντερικού φραγμού και της ακεραιότητας της δομής του γαστρεντερικού σωλήνα.

1.13 Μεταβολισμός θρεπτικών συστατικών

Σειρά παραδειγμάτων υπάρχουν και αποδεικνύουν τη σημασία της εντερικής μικροχλωρίδας στο μεταβολισμό θρεπτικών συστατικών. Η εντερική μικροχλωρίδα λαμβάνει σε μεγάλο βαθμό τα θρεπτικά συστατικά της από υδατάνθρακες. Η ζύμωση των υδατανθράκων που ξέφυγαν την εγγύ πέψη και οι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες από οργανισμούς του παχέος εντέρου όπως *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium*, και εντεροβακτήρια οδηγούν στη σύνθεση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids - SCFA), όπως το βουτυρικό, προπιονικό και οξικό, τα οποία είναι πλούσιες πηγές ενέργειας για τον ξενιστή (Macfarlane and Macfarlane, 2003). Αυτή η ισορροπία ενέργειας για τον ξενιστή πιστεύεται ότι διαμεσολαβείται μέσω μίας αλληλεπίδρασης μεταξύ ενός συνδέτη και ενός υποδοχέα μεταξύ των SCFAs και ενός G –πρωτεϊνικού Gpr 41. Επίσης, στη δράση αυτή έχει εμπλακεί και μία άλλη εντερο-ενδοκρινής ορμόνη, η PYY (πεπτίδιο τυροσίνης ή τυροσίνη / παγκρέατος Πεπτίδιο YY3-36) (Samuel et al., 2008). Μέλη του γένους *Bacteroides*, τα οποία είναι οι κυρίαρχοι οργανισμοί που συμμετέχουν στην μεταβολισμό των υδατανθράκων, εκφράζουν ένζυμα όπως γλυκοζυλο - τρανσφεράσες, γλυκοσίδιο- υδρολάσες και λυάσες πολυσακχαρίτη. Το καλύτερο παράδειγμα εκ' αυτών των οργανισμών είναι *Bacteroides thetaiotaomicron* που είναι προικισμένος με γονιδίωμα που κωδικοποιεί πάνω από 260 υδρολάσες, πολλές

περισσότερες από τον αριθμό που κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονιδίωμα (Cantarel et al., 2012). Το οξαλικό που συντίθεται στο έντερο, ως αποτέλεσμα ζύμωσης υδατανθράκων και βακτηριακού μεταβολισμού, αντισταθμίζεται από οργανισμούς όπως το *Oxalobacter formigenes*, είδη *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και άλλα είδη μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο του σχηματισμού οξαλικών πετρών στους νεφρούς. (Magwira et al., 2012).

Η εντερική μικροχλωρίδα επίσης εμπλέκεται και στον μεταβολισμό των λιπιδίων καταστέλλοντας την παρεμπόδιση της δραστηριότητας της λιπάσης στα λιπώδη κύτταρα. Επιπλέον, το είδος *Bacteroides thetaiotaomicron* έχειδειχθεί πως αυξάνει την αποτελεσματικότητα της υδρόλυσης των λιπών μέσω αύξησης της ρύθμισης της έκφρασης μίας συν-λιπάσης που απαιτείται από την παγκρεατική λιπάση για την διάσπαση των λιπών (Hooper et al., 2001). Η εντερική μικροχλωρίδα είναι επίσης εμπλουτισμένη με μηχανισμούς μεταβολισμού πρωτεϊνών, που λειτουργούν μέσω των μικροβιακών πρωτεϊνών και πεπτιδασών παράλληλα με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες. Αρκετές πρωτεΐνες μεταφορείς αμινοξέων του βακτηριδίου διευκολύνουν την είσοδο αμινοξέων από τον εντερικό αυλό μέσα στα βακτήρια εκεί όπου αρκετά γονιδιακά προϊόντα μετατρέπουν τα αμινοξέα σε μικρά σηματοδοτικά μόρια και αντιμικροβιακά πεπτίδια (βακτηριοκίνες). Σημαντικά παραδείγματα είναι η μετατροπή της L-ιστιδίνης σε ισταμίνη από το βακτηριακό ένζυμο αποκαρβοξυλάση της ισταμίνης, που κωδικοποιείται από τα *hdcA* βακτηριακά γονίδια. Μία επιπρόσθετη λειτουργία της εντερικής μικροχλωρίδας είναι η σύνθεση της βιταμίνης K αλλά και πολλών στοιχείων της βιταμίνης B. Μέλη του γένους *Bacteroides* έχει αποδειχθεί πως συνθέτουν προσδεδεμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) που έχει δραστηριότητα σαν αντιδιαβητικό, αντιαθηρωματικό, έναντι της παχυσαρκίας και υπέρ της υπολιπιδαιμίας, ενώ παράλληλα έχει και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες

(Devillard et al., 2009). Η εντερική μικροχλωρίδα, ειδικά ο *Bacteroides intestinalis*, και σε κάποιο βαθμό ο *Bacteroides fragilis* και η *E. coli*, έχουν την ικανότητα να αποδεσμεύουν και να αφυδατώνουν τα πρωτογενή χολικά οξέα και να τα μετατρέπουν σε δευτερογενή χολικά οξέα και λιθοχολικά οξέα στο ανθρώπινο κόλον (Fukuya et al., 2009). Η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα επηρεάζει τον υγιή μεταβολισμό του ορού μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης του πυρουβικού οξέος, κιτρικού οξέος, φουμαρικού οξέος και μαλικού οξέος εκ των οποίων όλα είναι δείκτες μεταβολισμού υψηλής ενέργειας (Velagarudi et al., 2010). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα εμπλέκεται και στη διάσπαση ποικίλων πολυφαινόλων (φαινολικών ενώσεων) που καταναλώνονται στη διατροφή. Οι δευτερογενείς πολυφαινολικοί μεταβολίτες βρίσκονται σε ποικιλία φυτών, φρούτων και προϊόντων εξαγομένων από τα φυτά, όπως το τσάι, το κακάο και το κρασί, όπως για παράδειγμα οι φλαβανόλες, οι φλαβονόες, οι ανθοκυανιδίνες, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβόνες, οι ταννίνες και οι λιγνίνες. Από αυτούς τους μεταβολίτες, τα φλαβονοειδή και οι φλαβανοειδείς υπο-οικογένειες είναι οι πλέον συχνά απορροφούμενοι από το έντερο. Οι πολυφαινόλες είναι γλυκοζυλιωμένα παράγωγα προσδεδεμένα με σάκχαρα όπως η γλυκόζη, η γαλακτόζη, η ραμνόζη, η αραβινοφουρανόζη. Οι πολυφαινόλες, ενώ μένουν ανενεργές στη διατροφή, μετατρέπονται σε ενεργά συστατικά μόλις αφαιρεθεί το σάκχαρο με το οποίο είναι προσδεδεμένες, από την εντερική μικροχλωρίδα. Τα τελικά ενεργά προϊόντα απορροφώνται από την πυλαία φλέβα και μεταφέρονται σε άλλα όργανα και ιστούς προσφέροντας αντιμικροβιακή δράση και άλλες μεταβολικές λειτουργίες. Ένα παράδειγμα είναι η μετατροπή των ανενεργών ισοφλαβονών σε αγλυκο εκουόλη, που έχει αντιανδρογενή και υπολιπιδαιμική επίδραση (Marin et al., 2015). Στον πίνακα

φαίνονται οι διατροφικές πολυφαινόλες και η εντερική μικροχλωρίδα που τις μετατρέπει (Manach et al., 2005).

Πίνακας 1: Πολυφαινολικές ενώσεις

Πολυφαινολικές ενώσεις	Τροφές που τις περιέχουν	Εντερικά βακτήρια
Φλαβανόλες	Κρεμμύδια, μήλα, μπρόκολο, σταφύλια	<i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> και <i>Eubacterium Clostridium</i> sps, <i>E. ramulus</i>
Φλαβανόνες Φλαβαν-3-όλες	Κιτρώδη φρούτα, ντομάτες Πράσινο τσάι, κακάο, μπανάνες	<i>Bifidobacterium infantis</i> και <i>Clostridium coccides</i>
Ανθοκυανιδίνες	Μούρα και όλα τα κόκκινα, μωβ και μπλε φρούτα	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> και <i>Bifidobacterium longum</i>
Ισοφλαβόνες Φλαβόνες	Σόγια, φακές, φασόλια Δημητριακά, μαϊντανός, κιτρώδη φρούτα	<i>Lactobacillus</i> και <i>Bifidobacterium</i> <i>C. orbiscinden</i> , <i>Enterococcus avium</i>
Ταννίνες	Κράνα, φράουλες, καρύδια, δημητριακά	<i>Butyrivibrio</i> sps
Λιγνίνες	Δημητριακά, φράουλες, βερύκοκα	Species of <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> και <i>Eubacterium</i>
Χλωρογενικά οξέα	Ροδάκινα, καφές, δαμάσκηνα	<i>E. coli</i> , <i>Bifidobacterium</i> sps και <i>L. gasseri</i>

1.14 Ξενοβιοτικά και μεταβολισμός φαρμάκων

Η ικανότητα της εντερικής μικροχλωρίδας να μεταβολίζει ξενοβιοτικά και φάρμακα ανακαλύφθηκε πριν 40 έτη ενώ σήμερα υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία που δείχνει τη σημασία της και στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών στο μέλλον. Ο βακτηριακός μεταβολίτης p-κρεζόλη μπορεί να μειώσει την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίσει το ακετομινοφέν λόγω ανταγωνιστικής παρεμπόδισης των ηπατικών θειο-τρανσφερασών (Clayton et al., 2009). Επιπλέον, τα καρδιακά γλυκοσίδια όπως η διγοξίνη επηρεάζουν θετικά, μέσω ενός μοριακού μηχανισμού γονιδιακής ρύθμισης, βακτήρια που παράγουν ένζυμο που απενεργοποιεί την διγοξίνη (Saha et al., 1983). Ένα άλλο ενδιαφέρον παράδειγμα είναι η αποδέσμευση του αντικαρκινικού φαρμάκου irinotecan μέσω της δράσης της μικροβιακής β-γλυκορονιδάσης, γεγονός που συντελεί στην αύξηση της τοξικότητας του, όπως διάρροια, φλεγμονή και ανορεξία (Wallace et al., 2010).

Η ζύμωση των υδατανθράκων είναι μία κύρια δραστηριότητα του ανθρώπινου εντέρου που καθοδηγεί την οικονομία της ενέργειας και του άνθρακα στο τμήμα του εντέρου που συνιστά το κόλον. Τα επικρατή και τα κυριότερα είδη των εντερικών βακτηριδίων συμπεριλαμβανομένων των SCFA-παραγωγών είναι εκείνα που φαίνεται να παίζουν έναν κριτικό ρόλο στην αρχική διάσπαση των πολύπλοκων ολυσσακχαριδίων που λαμβάνονται από τα φυτά (Flint et al., 2012) και τα οποία περαιτέρω συνεργάζονται με είδη που εξειδικεύονται στη ζύμωση των ολιγοσακχαριδίων (π.χ τα *bifidobacteria*) για να απελευθερώσουν SCFAs και πιο εξειδικευμένα βακτήρια (όπως τα αναγωγικά ακετογόνα βακτήρια, τα θειοαναγωγικά βακτήρια και τα μεθανογόνα βακτήρια) (Ze et al., 2013).

Η αποδοτική μετατροπή των σύνθετων μη-διασπώμενων διαιτητικών υδατανθράκων σε SCFA εξυπηρετεί τις μικροβιακές κοινότητες που τρέφονται η μία μέσω της άλλης, αλλά επιπλέον και τον ξενιστή τους, με περίπου το 10% των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών να προέρχεται από την εντερική ζύμωση. Το βουτυρικό και το προπιονικό μπορούν να ρυθμίζουν την εντερική φυσιολογία αλλά και την ανοσολογική απόκριση ενώ το οξικό δρα σαν υπόστρωμα για τη λιπογένεση και την γλυκονεογένεση 13. Πρόσφατα, ταυτοποιήθηκαν ρόλοι για τους μεταβολίτες αυτούς στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης στην περιφέρεια αλλά και στην ‘επιλογή’ της σωστής ανοσοαπόκρισης ανά περίπτωση, καθώς και στην δια στόματος ανοσολογική ανοχή (oral tolerance) και εξάλειψης της φλεγμονής μα παράλληλα και στη ρύθμιση της φλεγμονικής ‘απόδοσης’ του λιπώδους ιστού, ενός κεντρικού οργάνου της φλεγμονής στο σώμα (Arpaia et al., 2013). Στο κόλον, η πλειοψηφία αυτής της ζύμωσης υδατανθράκων συμβαίνει στο εγγύς κόλον, τουλάχιστον για εκείνα τα άτομα που ακολουθούν ένα Δυτικό τρόπο ζωής και διατροφής. Καθώς οι

υδατάνθρακες μειώνονται καθώς προχωρά/εξελισσεται η πέψη σε πιο απόμακρα σημεία, η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αλλάζει χρήση προς άλλα υποστρώματα και κύρια τις πρωτεΐνες και τα αμινοξέα. Η ζύμωση των αμινοξέων, εκτός από το γεγονός ότι εκλύει χρήσιμα SCFAs, παράγει κι ένα εύρος από εν δυνάμει βλαβερές ενώσεις. Μερικές εξ αυτών μπορεί να παίζουν ρόλο στις εντερικές ασθένειες, όπως ο καρκίνος του εντέρου ή η φλεγμονώδης ασθένεια του εντέρου (inflammatory bowel disease, IBD). Μελέτες σε ζωϊκά μοντέλα αλλά και in vitro δείχνουν την παραγωγή ενώσεων όπως η αμμωνία, φαινόλες, p-κρεσόλη, μερικές αμίνες αλλά και σουλφίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη ή στην εξέλιξη του συνδρόμου του διαρρέοντος εντέρου, φλεγμονής, βλάβης στο DNA αλλά και ανάπτυξης καρκίνου (Windey et al., 2012). Αντίθετα, η διαιτητική ίνα ή η λήψη τροφών που βασίζονται στα φυτά δείχνει να αναχαιτίζει αυτή τη δράση καταδεικνύοντας έτσι την σημασία της συντήρησης της ζύμωσης των υδατανθράκων από την εντερική χλωρίδα (Tang et al., 2013). Η αναγνώριση της ζύμωσης των υδατανθράκων από την μικροβιακή χλωρίδα ωςάν μίας εκ των κυρίων λειτουργιών που επιτελεί η μικροβιακή χλωρίδα παρέχει και την επιστημονική βάση για τον εκλογικευμένο σχεδιασμό λειτουργικών τροφίμων που στοχεύουν στην βελτίωση της εντερικής υγείας αλλά παράλληλα στοχεύουν και σε δραστηριότητες της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας που συνδέονται με την συστημική φυσιολογία του ξενιστή, μέσω πρόσφατα προσδιορισμένων αξόνων που εμπλέκουν διαφορετικά βασίλεια και είναι οι άξονες έντερο-ήπαρ, έντερο-εγκέφαλος και έντερο-εγκέφαλος-δέρμα (Clarke et al., 2014).

1.15 Προσκόλληση (adherence)

Η προσκόλληση των προβιοτικών στο επιθήλιο του εντέρου είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ικανότητα τους να τροποποιούν το μεταβολισμό του ξενιστή χωρίς να είναι απαραίτητη για προβίωση (Bernet et al., 1994). Η προσκόλληση του *Lactobacillus acidophilus* και κάποιων bifidobacteria στο ανθρώπινο έντερο σε κύτταρα CACO-2 προστατεύει από την πρόσδεση των εντεροτοξικογενών και εντεροπαθογόνων στελεχών της *Escherichia coli*, αλλά και *Salmonella typhimurium* και *Yersinia pseudotuberculosis* (Bernet et al., 1993, Bernet et al., 1994). Το *Bifidobacterium infantis* και κάποια στελέχη του *B. breve* και *B. longum* προσκολλώνται ισχυρά, ενώ άλλα στελέχη του *B. breve* και *B. longum* προσκολλώνται με μικρή ισχύ. Ως εκ τούτου, σε σχέση με αυτήν την ικανότητα των προβιοτικών, δηλαδή την ικανότητα προσκόλλησης, υπάρχουν διάφορα είδη και στελέχη βακτηρίων. Δεκαεννέα στελέχη γαλακτοβάκιλλων (το καθένα σε συγκέντρωση 5×10^6 /ml) χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές μέσα σε 100 ml σούπας βρώμης (oatmeal) (Johansson et al., 1993). Δείγματα βιοψίας έδειξαν πως οι οργανισμοί αποίκισαν τους βλενογόννους της νηστίδας και του ορθού. Οι προσκολλημένοι γαλακτοβάκιλλοι ανακτήθηκαν από δείγματα της νήστιδας 11 μέρες μετά τον τερματισμό χορήγησης του προβιοτικού, ενώ κλωστηρίδια των βλενογόννων μειώθηκαν περίπου 100-φορές σε κάποιους εθελοντές. Στον ορθικό ιστό, τα αναερόβια βακτήρια και τα εντεροβακτήρια μειώθηκαν σε όλους τους εθελοντές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Προβιοτικά

2.1 Γενικά

Ο όρος προβιοτικό πηγάζει από τα Ελληνικά και σημαίνει ‘υπέρ της ζωής’, μα ήταν οι Lilly & Stillwell (Lilly and Stillwell, 1965) εκείνοι που πρώτοι χρησιμοποίησαν τον όρο ‘προβιοτικά’ για να τα διαφοροποιήσουν από τα αντιβιοτικά και να τα περιγράψουν σαν έναν μεταβολίτη που παράγεται από έναν οργανισμό για να υποστηρίξει την ανάπτυξη ενός άλλου. Αργότερα, ο όρος επεκτάθηκε και ορίστηκαν τα προβιοτικά σαν μικροοργανισμοί και μεταβολίτες που βοηθούν στην ισορροπία της εντερικής χλωρίδας (Parker, 1974). Μία περαιτέρω προσπάθεια έγινε και από τον Fuller (Fuller, 1989) ώστε να αποδοθεί ένας πιο εξελιγμένος ορισμός των προβιοτικών, σαν ένα σταθερό μικροβιακό συμπλήρωμα που δρα συνεργιστικά με τον ξενιστή για να βελτιωθεί η εντερική του μικροβιακή ισορροπία. Αυτός ο τροποποιημένος ορισμός σηματοδότησε και την προϋπόθεση να είναι τα προβιοτικά ‘ζωντανοί’ οργανισμοί και εισήγαγε το πρίσμα της ωφέλειας για τον ξενιστή. Έπειτα οι Havenaar & Huis (Havenaar and Huis, 1992) βελτίωσαν τον ορισμό των προβιοτικών σε σχέση με τον ξενιστή αλλά και το περιβάλλον της μικροχλωρίδας: “Μεμονωμένη καλλιέργεια ή συνδυασμός μικροβιακών καλλιιεργειών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τον άνθρωπο για τις ευεργετικές ιδιότητες τους στην αυτόχθονη εντερική χλωρίδα”. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός πως τα προβιοτικά, όταν λαμβάνονται σε συγκεκριμένες ποσότητες παρέχουν ωφέλεια στην υγεία πέρα και πάνω από την ωφέλεια που θα παρείχαν με βάση την διατροφική τους αξία (Naidu et al., 1999). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) ορίζει τα προβιοτικά σαν ζωντανούς μικρο-οργανισμούς που χορηγούμενοι σε ικανοποιητικές ποσότητες προσφέρουν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή τους (FAO/WHO, 2001, Pineiro and Stanton, 2007).

Όπως περιγράφηκε και παραπάνω, έχουν προταθεί αρκετοί ορισμοί για τα προβιοτικά, μα ο ευρέως χρησιμοποιούμενος ορισμός λέει πως είναι ένα ζωντανό μικροβιακό συμπλήρωμα τροφής το οποίο επηρεάζει ευεργετικά το ζώο ξενιστή βελτιώνοντας την ισορροπία του εντέρου του. Πρακτικά δηλαδή, ο όρος που έχει επικρατήσει είναι ο όρος που δόθηκε από τον Fuller (Fuller, 1989).

2.2 Προβιοτικά

Ζωντανοί οργανισμοί που εφόσον χορηγηθούν σε επαρκείς ποσότητες προσφέρουν ένα πλεονέκτημα στην υγεία του ξενιστή (WHO, 2001, Hill et al., 2014). Τα προβιοτικά είναι ζωντανά μικροβιακά πρόσθετα διατροφής. Τα πλέον γνωστά παραδείγματα είναι τα στελέχη των ειδών *Bifidobacterium* και *Lactobacillus* (γαλακτοβάκιλλοι) τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως σε γιαούρτια και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα (Εικόνα 1).

Εικόνα 2: Διάφορα προβιοτικά προϊόντα (από ΠΗΓΗ!!!)



Αυτοί οι οργανισμοί είναι μη παθογόνοι και μη τοξινογενείς, διατηρούν την βιωσιμότητα τους κατά τη διάρκεια της συντήρησης (του τροφίμου στο οποίο βρίσκονται) και επιζούν από το πέραςμα μέσα από το στομάχι και το λεπτό έντερο. Τα πρεβιοτικά είναι μη αφομοιώσιμα συστατικά τα οποία διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ή τις δραστηριότητες ή και τα δύο, των γαλακτοβακίλλων ή των bifidobacteria στο κόλον, βελτιώνοντας έτσι την υγεία.

Τα προβιοτικά μπορούν να έχουν πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με τον ξενιστή (Ng et al., 2009) συμπεριλαμβανομένων (α) της ανταγωνιστικής τους δράσης έναντι άλλων μικροβίων, (β) επιδράσεων στη λειτουργία φραγμού των επιθηλίων αλλά (γ) αλληλεπιδράσεων με τα αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (Kruis et al., 2004). Διάφορα είδη βακτηρίων ή ζυμομηκύτων μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν προβιοτικά (Πίνακας 1) .

**Πίνακας 2: Διαφορετικά είδη μικροβίων και ζυμομυκήτων που χρησιμοποιούνται
σαν προβιοτικά**

Γαλακτικά βακτήρια

Λακτοβάκιλλοι

Lactobacillus acidophilus

L. gasseri

L. johnsonii

L. delbrueckii subsp. Bulgaricus

L. helveticus

L. paracasei subsp. Paracasei

L. casei

L. plantatum

L. GG

L. rhamnosus

L. curvatus

L. brevis

L. fermentum

L. reuteri

L. cellobiosus

Λακτόκοκκοι

L. lactis subsp. Lactis

L. lactis subsp. Cremoris

Leuconostoc

Leu. Mesenteroides subsp. Dextanicus

Στρεπτόκοκκοι

Streptococcus thermophilus

Εντερόκοκκοι

Enterococcus faecium

	<i>E. faecalis</i>
Πεδιόκοκκοι	<i>Pediococcus acidilactici</i>
Προπιονικά βακτήρια	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
Bifidobacteria	<i>Bifidobacterium Bifidum</i>
	<i>B. infantis</i>
	<i>B. longum</i>
	<i>B. breve</i>
	<i>B. adolescentis</i>
Ζύμες	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
	<i>S. boulgardii</i>

Η ιδέα των προβιοτικών

Καθώς τα προβιοτικά δεν αποικούν τον ξενιστή σε μόνιμη βάση, πρέπει να εισέρχονται στον οργανισμό τακτικά, ώστε να διατηρούνται οι ευεργετικές για την υγεία επιδράσεις τους. Οι μελέτες που υπάρχουν σχετικά με την θετική δράση των συστατικών αυτών βασίζονται στην παρατήρηση και όχι στην ανεύρεση του μηχανισμού μέσω του οποίου τα συστατικά αυτά δρουν θετικά στον οργανισμό. Έτσι, οι διαδικασίες που ευθύνονται για τα προβιοτικά φαινόμενα σπάνια εξηγούνται ή περιγράφονται. Ορισμένα προβιοτικά είναι μέλη της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας κι έτσι δεν θεωρούνται σαν παθογόνα. Παρόλα αυτά, οι οργανισμοί αυτοί έχουν περιστασιακά προκαλέσει μολύνσεις σε ανθρώπους των οποίων η υγεία είναι ευπαθής σε άλλους τομείς (Hata et al., 1988, Sussman et al., 1986). Τα εμπορικά διατιθέμενα προβιοτικά είναι συνήθως μίγματα γαλακτοβάκιλλων και bifidobacteria, αν και έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης και ζυμομύκητες όπως ο

σακχαρομύκητας (Πίνακας). Τα βακτήρια αυτά είναι αναερόβια πλειομορφικοί βάκιλλοι σε σχήμα ράβδου ή μαστουνιού (Εικόνα) που συνήθως έχουν σημαντικό ρόλο στην διάσπαση διατροφικών υδατανθράκων και αλληλεπιδρούν άμεσα με τον μεταβολισμό του ξενιστή (Gibson et al., 1995). Τα bifidobacteria συνθέτουν και εκκρίνουν υδατοδιαλυτές βιταμίνες μα υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα είδη και τα στελέχη (Deguchi et al., 1985). Αυτοί οι οργανισμοί κυριαρχούν στα κόλον των μωρών που θηλάζουν, συνιστούν το 95% των καλλιεργούμενων βακτηρίων και προστατεύουν από τη λοίμωξη (Bullen and Willis, 1971). Τα bifidobacteria δεν απαντώνται σε τέτοιους υψηλούς αριθμούς στους ενήλικες.

2.3 Τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω της διατροφής

Τα τρία ‘Π’ για την εντερική υγεία- προβιοτικά, πρεβιοτικά και πολυφαινόλες

Μία σειρά διατροφικών στρατηγικών είναι σήμερα διαθέσιμες για την τροποποίηση της σύνθεσης της μεταβολικής/ανοσολογικής δραστηριότητας του μικροβιώματος του ανθρώπινου εντέρου και μεταξύ των στρατηγικών που είναι καλά εδραιωμένες είναι τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και οι πολυφαινόλες (Tuohy and Del Rio, 2014).

Υπάρχουν αρκετά παραδείγματα θετικών αποτελεσμάτων με διαφορετικά προβιοτικά στελέχη ενάντια σε μία σειρά ασθενειών σε ζωϊκά μοντέλα, αν και τα αποτελέσματα για τους ανθρώπους είναι διφορούμενα. Αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται και σε ανεπαρκή σχεδιασμό των μελετών ή λανθασμένη επιλογή στελέχους.

Παρόλα αυτά, υπάρχει μία συστηματική έλλειψη στην κατανόηση της φύσης των προβιοτικών, τα οποία δεν είναι ούτε μπορούν να θεωρούνται σαν μία ‘τάξη’

βιοδραστικών ουσιών που είναι εύκολο να εκτιμηθούν με τις παραδοσιακές μεθόδους αξιολόγησης της δραστηρότητας τους. Για παράδειγμα, δεν υπάρχουν μετα-αναλύσεις (εκτός αν πρόκειται μόνο για ένα στέλεχος) καθώς κάθε στέλεχος είναι ένας μοναδικός ζωντανός οργανισμός και τα χαρακτηριστικά του καθένα είναι στελεχο-ειδικά. Τα προβιοτικά στελέχη σπάνια επιλέγονται με συγκεκριμένους μηχανισμούς αποτελεσματικότητας και αυτό οδηγεί σε αντικρουόμενες παρατηρήσεις και έχει καταστρέψει τη φήμη αυτού του επιστημονικού τομέα. Υπάρχουν μερικές εξαιρέσεις σε αυτό το πρόβλημα. Παράδειγμα είναι η εργασία των Jones και συνεργατών, που επέλεξαν ένα στέλεχος *Lactobacillus reuteri* ικανό να υδρολύει χολικά άλατα, και μελέτησαν την ικανότητα του να μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης σε υπερχοληστερινικούς ανθρώπους. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες καταδείχθηκε πως η λήψη αυτού του στελέχους μείωσε σημαντικά την ολική και την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-χοληστερόλη). Επιπλέον, προτάθηκε ένας καινοτόμος μηχανισμός πως σε έναν καινοτόμο μηχανισμό μείωσης της απορρόφησης λίπους από το έντερο (Jones et al., 2012) πιθανά μέσω του πυρηνικού υποδοχέα FXR (farnenoid receptor) (Li et al., 2013a).

Τα προβιοτικά αντιπροσωπεύουν από την άλλη, μία ειδική κατηγορία διαιτητικής ίνας, που όταν ζυμωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην σύσταση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας συνήθως μέσω της αύξησης της σχετικής ‘αφθονίας’ των βακτηρίων που θεωρούνται ευεργετικά όπως τα bifidobacteria ή συγκεκριμένα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ. Όπως και τα προβιοτικά και παρά τα αρκετά δεδομένα που πείθουν για την αποτελεσματικότητά τους σε ζώα ως προς την προστασία που προσφέρουν από διάφορες ασθένειες, (όπως IBD, IBS, καρκίνο του εντέρου, παχυσαρκία, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο), τα δεδομένα για τους ανθρώπους παραμένουν αμφιλεγόμενα. Ακόμη λιγότερα δεδομένα ή δεδομένα

από ορθώς σχεδιασμένες κλινικές μελέτες είναι διαθέσιμα σχετικά με τη σύγκριση μεταξύ προβιοτικών και πρεβιοτικών, ενώ υπάρχει κι ένα πρόβλημα σχετικά με την δόση που πρέπει να λαμβάνεται από πρεβιοτικά. Οι μελέτες σε ανθρώπους σπάνια ή ποτέ δεν χρησιμοποιούν πρεβιοτικά. Το πρεβιοτικό έχειδειχθεί να είναι αποτελεσματικό σε μελέτες σε ζώα, τυπικά σε 10% όγκο κατ' όγκο που ισοδυναμεί σε περίπου 50 γραμμάρια την ημέρα για την ανθρώπινη διατροφή (Gibson and Roberfroid, 1995). Καθώς μαθαίνουμε περισσότερα για την οικολογία του εντέρου και την μικροβιακή του χλωρίδα, διαφαίνεται πως η ιδέα των πρεβιοτικών αξιοποιεί την υποκείμενη 'ύπαρξη' της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας σαν την βασική σακχαρολυτική και ζυμωτική κοινότητα μικροβίων που έχει εξελιχθεί για να δουλεύει σε συνεργασία με το πεπτικό σύστημα του ξενιστή της ώστε να παράξει ενέργεια και άνθρακα από σύνθετα πολυσακχαρίδια που αλλιώς θα χάνονταν στα κόπρανα.

Για να είναι αποτελεσματικά, τα πρεβιοτικά πρέπει να μπορούν να αποφεύγουν την πέψη στο ανώτερο έντερο, να φθάνουν στο παχύ έντερο και να χρησιμοποιούνται επιλεκτικά από ένα περιορισμένο αριθμό μικροοργανισμών, για να έχουν ιδιότητες που προωθούν την υγεία. Τα συστατικά που έχουν αυτές τις ιδιότητες είναι οι ολιγοσακχαρίτες-ινουλίνες και τα παράγωγα τους, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες. Αυτές οι ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους υπάρχουν φυσικά στις αγκινάρες, τα κρεμμύδια, το σκόρδο, τα πράσα και σε μικρότερο βαθμό στα δημητριακά. Άλλοι ολιγοσακχαρίτες όπως η ραφφινόζη και η σταχυλόζη είναι κύριοι υδατάνθρακες στα φασόλια και στα μπιζέλια. Αυτά τα μικρά μόρια μπορούν να συντεθούν και βιομηχανικά και ένας μικρός αριθμός νέων εν δυνάμει πρεβιοτικών αναπτύσσονται

για την αγορά. Ο βαθμός πολυμερισμού των ενώσεων αυτών περιγράφει τον αριθμό των μεμονωμένων μονοσακχαριτών στο μόριο.

Στην ίδια κατηγορία τροφών ανήκουν και οι πολυφαινόλες, τις οποίες απλά θα αναφέρουμε συνοπτικά εδώ χωρίς περαιτέρω ανάλυση. Οι πολυφαινόλες είναι μία διακριτή τάξη φυτικών δευτερογενών μεταβολιτών που συχνά σχετίζονται με το χρώμα, τη γεύση και τους αμυντικούς μηχανισμούς των φρούτων και λαχανικών. Εδώ και πολύ καιρό μελετώνται σαν την πλέον πιθανή κατηγορία ενώσεων που είναι παρούσες σε φυτικές τροφές και είναι ικανές να επηρεάσουν την φυσιολογική λειτουργία που προστατεύει από χρόνιες νόσους που σχετίζονται με τη διατροφή. Η μικροβιακή χλωρίδα παίζει κριτικό ρόλο στο μετασχηματισμό των πολυφαινολών σε απορροφούμενες, βιολογικά ενεργές ενώσεις, δρώντας σε ποσοστό 95% των διαιτητικών πολυφαινολών που φθάνουν μέχρι το κόλον (Clifford, 2004). Μελέτες έχουν πρόσφατα δείξει πως η διατροφική παρέμβαση με εκχύλισμα πολυφαινολών και πιο ειδικά με παρέμβαση με από-αλκοολοποιημένο εκχύλισμα πολυφαινόλης από κόκκινο κρασί τροποποιεί το ανθρώπινο εντερικό μικροβιακό περιβάλλον μεταδίδοντας του ένα προφίλ 'που προωθεί την υγεία' και αυτό το επιτυγχάνει μέσω της σχετικής αφθονίας των bifidobacteria και των γαλακτοβάκιλλων. Αυτά τα δεδομένα αυξάνουν την πιθανότητα πως μερικές λειτουργικές τροφές αξιοποιούν τις υποκείμενες οικολογικές διαδικασίες που ρυθμίζουν τη δομή και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιόκοσμου, συμβάλλοντας έτσι στην υγεία όχι μόνο του εντερικού μικροβιόκοσμου, αλλά και του ξενιστή του (Queipo-Ortuno et al., 2012).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι σημαντική για την υγεία. Η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός από τόσα διαφορετικά είδη διαφορετικών βακτηριδίων τα οποία κατοικούν στο παχύ έντερο εξαρτώνται κύρια από τα διαφορετικά υποστρώματα που

είναι διαθέσιμα προς εκείνα (τα βακτήρια) και τα υποστρώματα αυτά, με τη σειρά τους, προέρχονται από τη διατροφή του ατόμου (Christl et al., 1992). Έτσι, αυτή η γνώση έχει οδηγήσει σε προσπάθειες για τροποποίηση της δομής και των μεταβολικών δραστηριοτήτων των κοινοτήτων αυτών των βακτηριδίων κύρια μέσω της διατροφής και αυτό γίνεται με τη χρήση των προβιοτικών και των πρεβιοτικών.

2.4 Η δράση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση/τροποποίηση κάποιων ασθενειών

2.4.1 Προβιοτικά και εντερική λοίμωξη

Η εντερική μικροχλωρίδα συνήθως δρα σαν εμπόδιο στους εισερχόμενους οργανισμούς, μα συχνά τα παθογόνα μπορούν να εγκατασταθούν όταν η ακεραιότητα του μικροβιώματος είναι μειωμένη λόγω άγχους, ασθένειας, θεραπείας με αντιβιοτικά, αλλαγές στη διατροφή ή και φυσιολογικές αλλαγές στο έντερο. Τα bifidobacteria είναι γνωστό πως εμπλέκονται στην αντίσταση του αποικισμού του παχέος εντέρου από παθογόνα (Yamazaki et al., 1982). Η χορήγηση *B. breve* σε παιδιά με εντερίτιδα εξάρθρωσε το *Campylobacter jejuni* από τα κόπρανα τους, ενώ είχε την ίδια επίδραση μα σε μεγαλύτερο χρόνο σε ασθενείς που λάμβαναν ερυθρομυκίνη (Tojo et al., 1987). Παρόμοια, η προσθήκη βρεφικού γάλακτος σε σκόνη με *B. bifidum* και *Streptococcus thermophilus* μείωσε τα επεισόδια μόλυνσης από rota-ιούς που προκαλούν διάρροιες σε νοσηλευόμενα παιδιά (Saavedra et al., 1994). Οι γαλακτοβάκιλλοι έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση διαρροϊκών καταστάσεων όπως η ψευδομεμβρανοειδής κολλίτιδα, μα τα

αποτελέσματα ήταν ανάμικτα (Gotz et al., 1979). Η χορήγηση ξηραμένης σκόνης από *L. acidophilus* NCDO 1748 δεν επέδρασαν σε ασθενείς με ψευδομεμβρανώδη κολλίτιδα (Aronsson et al., 1987), ενώ γαλακτοβάκιλλοι GG εξάρθρωσαν επιτυχώς *Clostridium difficile* σε πέντε ασθενείς με επανεμφανιζόμενη κολλίτιδα (Gorbach et al., 1987). Ζωντανοί γαλακτοβάκιλλοι (περίπου 10^{10}) χορηγήθηκαν καθημερινά σε άπαχο γάλα και η διάρροια σταμάτησε αμέσως σε τέσσερις ασθενείς, και υπήρχαν ταυτόχρονες μειώσεις στον τίτλο της τοξίνης του *C. difficile* στα κόπρανα. Ο άλλος ασθενής βελτιώθηκε επίσης, μετά από χρήση αντιβιοτικού και προβιοτικών. Ο γαλακτοβάκιλλος GG έχει δειχθεί και στο παρελθόν να αποικεί το έντερο και να εκκρίνει ένα αντιμικροβιακό προϊόν που ενεργεί ενάντια στο *C. difficile* και μία πληθώρα άλλων μικροοργανισμών (Silva et al., 1987).

Παρόλα αυτά, δεν είναι όλοι οι γαλακτοβάκιλλοι αποτελεσματικοί στην καταπολέμηση των εντερικών παθογόνων. Σε έρευνα με 23 υγιείς εθελοντές που τους χορηγήθηκε ένα εμπορικό προϊόν που περιείχε *L. acidophilus* και *L. bulgaricus* και οι οποίοι μετά προκλήθηκαν με εντεροτοξική *Escherichia coli* (Clements et al., 1981) φάνηκε πως όσοι δεν υπήρχε διαφορά στο ρυθμό επίθεσης, στο χρόνο επώασης και στη διάρκεια της νόσου μεταξύ των ατόμων αυτών κι άλλων, στα οποία είχε χορηγηθεί placebo σκεύασμα. Επίσης, μία άλλη εργασία στην οποία χρησιμοποιήθηκε ο ζυμομύκητας *Saccharomyces boulardii* στη μελέτη της πρόληψης αλλά και σαν θεραπεία διάρροιας που σχετίζεται με λοίμωξη από *C. difficile* έδειξε μη ικανοποιητική δράση του ζυμομύκητα ως προς την προφύλαξη του ατόμου από τη μόλυνση, αν και δεν έδειξε προστασία από το σύμπτωμα της διάρροιας (Surawicz et al., 1989). Πιο ειδικά, σε 180 ασθενείς σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη, το 9.5% εκείνων που ελάμβαναν το προβιοτικό είχαν διάρροια,

σε σχέση με το 22% εκείνων στους οποίους χορηγήθηκε το placebo, οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα πως η προφυλακτική λήψη του προβιοτικού απλά μείωσε την επίπτωση της διάρροιας χωρίς όμως προφύλαξη από τη μόλυνση (Surawicz et al., 1989).

2.4.2 Η διάρροια του ταξιδιώτη

Οι γαλακτοβάκιλλοι, τα *bifidobacteria*, οι εντερόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι έχουν χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά για την πρόληψη από τη διάρροια του ταξιδιώτη που προκαλείται από εντεροτοξigenές κωλοβακτηρίδιο *E coli*. Όμως, ούτε το στέλεχος του *L acidophilus* μα ούτε και ο *Enterococcus faecium* είχαν την οποιαδήποτε θετική επίδραση στην πρόληψη σε ομάδες Αυστραλών τουριστών (Kollaritsch and Wiedermann, 1990). Ακόμη, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ υγιών εθελοντών στους οποίους χορηγήθηκε placebo είτε γαλακτοβάκιλλοι και στους οποίους μετά έγινε πρόκληση με χορήγηση εντεροτοξινογενούς *E coli* (Clements et al., 1981). Παρόλα αυτά, η επίπτωση της διάρροιας μειώθηκε από 71% σε 43% σε τουρίστες που επισκέπτονταν την Αίγυπτο και στους οποίους χορηγήθηκαν κάψουλες που περιείχαν *Streptococcus thermophilus*, *L bulgaricus*, *L acidophilus*, and *B bifidum* (Black et al., 1989).

2.4.3 Ηπατική νόσος και προβιοτικά

Το ήπαρ λαμβάνει το 70% του αίματος που κυκλοφορεί σε αυτό από το έντερο μέσω της πυλαίας φλέβας που είναι συνεχώς εκτεθειμένη σε παράγοντες που προέρχονται από το έντερο όπως είναι οι βακτηριακοί παράγοντες, ενδοτοξίνες (λιποπολυσακχαρίδιο, φλαγγελίνη, λιποτειχοϊκό οξύ) αλλά και πεπτιδογλυκάνες.

Πολλαπλά ηπατικά κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Kupffer ηπατοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν εγγενείς ανοσολογικούς υποδοχείς που ονομάζονται υποδοχείς που αναγνωρίζουν τα παθογόνα (pathogen-recognition-receptors) που ανταποκρίνονται στη συνεχή ροή των μικροβιακών αυτών προϊόντων από το έντερο (Adams et al., 2008). Είναι γνωστό σήμερα πως η ηπατική νόσος και η εντερική μικροχλωρίδα είναι στενά συνδεδεμένες, καθώς η σχέση της εντερικής δυσβίωσης, η ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και οι μηχανισμοί της ηπατικής ανοσολογικής λειτουργίας είναι σχετικοί με την ανάπτυξη θεραπειών για την αντιμετώπιση χρόνιων ηπατικών ασθενειών, ενώ παράλληλα, ο τομέας της σηματοδότησης του χολικού οξέος έχει σχηματίσει την ιδέα της επικοινωνίας και ρύθμισης του άξονα εντέρου-ήπατος (Son et al., 2010, de Aguiar Vallim et al., 2013).

2.4.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Η παθοφυσιολογία της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (ΜΑΛΝΗ, non alcoholic fatty liver disease NAFLD) είναι πολυπαραγοντική με σημαντική γενετική και περιβαλλοντική συνεισφορά. Η δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΜΑΛΝΗ νόσου σχετιζόμενης με την παχυσαρκία. Ασθενείς με ΜΑΛΝΗ έχουν χαμηλή βακτηριακή ανάπτυξη και αυξημένη εντερική διαπερατότητα (Miele et al., 2009). In Η διαταραχή των ινφλαμμωσμάτων σε μύες, σχετίζεται με μείωση στο είδος *Firmicutes*, αύξηση στο είδος *Bacterioidetes* στην εντερική μικροχλωρίδα, ενώ έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρή ηπατική στεάτωση και φλεγμονή (Henaio-Mejia et al., 2012).

2.4.5 Αλκοολική νόσος του ήπατος

Η χρόνια χρήση του αλκοόλ δεν συνεπάγεται αυτόματα και ηπατική νόσο, καθώς δεν αναπτύσσουν όλοι οι αλκοολικοί ηπατική ασθένεια. Πιθανολογείται πως η εντερική μικροχλωρίδα και τα προϊόντα της μάλλον εμπλέκονται στην φλεγμονή και στην περαιτέρω ανάπτυξη ζημίας στο ήπαρ, προκληθείσας από το αλκοόλ (Nanji et al., 1993). Τα επίπεδα ενδοτοξίνης στον ορό του αίματος είναι υψηλά σε άτομα με ηπατική νόσο και τα μονοκύτταρα των αλκοολικών μπορούν να ενεργοποιηθούν και να παράξουν κυτοκίνες μετά από έκθεση σε ενδοτοξίνη. Το αλκοόλ προκαλεί υπερανάπτυξη των βακτηρίων στους ανθρώπους και ο αριθμός των βακτηρίων είναι σημαντικά υψηλότερος σε άτομα με χρόνια κατανάλωση αλκοόλ σε σχέση με μάρτυρες, με αντίστοιχα υψηλά ποσοστά σε άτομα με κίρρωση που έχει προκληθεί από κατάχρηση αλκοόλ (Pande et al., 2009). Τα άτομα με αλκοολική νόσο του ήπατος παρουσιάζουν αυξημένη διαπερατότητα εντέρου, με αποτέλεσμα να μεταφέρονται βακτήρια και βακτηριακά προϊόντα στο ήπαρ (Yan and Schnabl, 2012).

2.4.6 Αυτοάνοσες ηπατικές νόσοι

Αυτές είναι οι πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), πρωτογενής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) και αυτοάνοση ηπατίτιδα. Αποτελούν το 5% των συνολικών ηπατικών νόσων και θεωρούνται αυτοάνοσες καταστάσεις μα πιστεύεται πως η εντερική μικροχλωρίδα εμπλέκεται στην παθογένεση τους. Η ΠΣΧ σχετίζεται με το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, καθώς οι ασθενείς με ΠΣΧ αναπτύσσουν το εν λόγω σύνδρομο. σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Άτομα με ΠΣΧ και σύνδρομο

ευερέθιστου εντέρου έχουν διαφορετική σύσταση στην εντερική μικροχλωρίδα τους με εμφανή μειωμένα ποσοστά των ειδών *Prevotella* και *Roseburia* (ενός παραγωγού βουτυρικού) σε σχέση με μάρτυρες (Rossen et al., 2015). Άλλη εργασία έχει δείξει την απουσία του *Bacteroides* σε σχέση με άτομα που έπασχαν από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και σε σχέση με άτομα-μάρτυρες, ενώ έδειξε και σημαντική αύξηση σε *Escherichia*, *Lachnospiraceae* και *Megasphaera*.

Η ΠΧΚ είναι μία χρόνια ασθένεια του ήπατος με άγνωστη αιτιολογία. Δεν υπάρχουν μελέτες για τον χαρακτηρισμό της εντερικής μικροχλωρίδας σε ασθενείς με αυτή τη νόσο, μα η μοριακή μιμητική έχει προταθεί σαν πιθανός μηχανισμός, όπου τα αντισώματα του ορού των ασθενών έχουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα ομόλογα και συντηρημένα σύμπλοκα του ενζύμου πυρουβική δε-υδρογονάση των *E. coli*, *Novosphingobium aromaticivorans*, *Mycobacterium* και ειδών *Lactobacillus* (Mattner et al., 2008).

2.4.7 Τροφικές αλλεργίες

Τα προβιοτικά έχουνδειχθεί σαν παράγοντες που εμποδίζουν έναν ενδογενή μηχανισμό σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και τροφική αλλεργία. Αν και απαιτούνται περαιτέρω δεδομένα για την πλήρη απόδειξη αυτής της κατάστασης, έχει αποδειχθεί πως στελέχη λακτοβάκιλλου όχι μόνο αποκαθιστούν την παρεκκλίνουσα μακρομοριακή μεταφορά, αλλά έχουν και μια συγκεκριμένη επίδραση στη βλεννογόνο υποβάθμιση ανάλογα με το διαιτητικό αντιγόνο (Kuitunen, 2013, Vitaliti et al., 2014).

2.4.8 Δυσανεξία στη λακτόζη

Αν και η δυσανεξία στην λακτόζη δεν συνιστά ασθένεια, είναι μία προβληματική κατάσταση που δημιουργεί δυσκολίες στην καθημερινότητα των ατόμων που την έχουν. Η κατάσταση οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου που δεν επιτρέπει την αφομοίωση της λακτόζης, η οποία έτσι συσσωρεύεται στο λεπτό έντερο, με επακόλουθο την διάρροια, την ύπαρξη αερίων, τον κοιλιακό πόνο. Γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν ήδη υποστεί ζύμωση όπως το τυρί και το γιαούρτι δημιουργούν αρνητικά αποτελέσματα σε μικρότερο βαθμό. Στην δυσανεξία σε λακτόζη, έχειδειχθεί πως η κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν *Lactobacillus* μειώνει την δράση των βακτηριακών ενζύμων ανακουφίζοντας από τα συμπτώματα της δυσανεξίας και διευκολύνοντας την πέψη τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικες. Ειδικά το στέλεχος *L.acidophilus* της οικογένειας LA-1 βελτιώνει την πέψη της λακτόζης κατά την διάρκεια της αρχικής φάσης. Έτσι, η προσθήκη *Lactobacillus* σε προϊόντα θα μπορούσε να ‘απαλύνει’ τα συμπτώματα της δυσανεξίας της λακτόζης (Levri et al., 2005).

2.4.9 Αντικαρκινική δράση

Ο ρόλος των προβιοτικών απέναντι στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των διαφόρων ειδών καρκίνου είναι αντικείμενο πολλών μελετών και εργασιών. Παρά τις διαφορετικές αιτιολογίες για τον καρκίνο του πεπτικού συστήματος φαίνεται πως τόσο οι διατροφικές συνήθειες όπως και η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την διαδικασία της καρκινογένεσης. Πράγματι, η κακή διατροφή έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας,

η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αύξηση της ενεργότητας διαφόρων ενζύμων όπως η β-γλυκουρονιδάση, η ουρεάση, η νιτρορεδοουκτάση, που δρουν σαν μετατροπείς προκαρκινογόνων ουσιών και στοιχείων σε καρκινογόνες.

Αντίθετα, η λήψη σε τακτική βάση προβιοτικών μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη εκείνων των βακτηριδίων που είναι ικανά να μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Ο μηχανισμός είναι απλά η δράση των προβιοτικών που οδηγεί στην μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο. Συγκεκριμένα γαλακτικά βακτήρια που απαντούν σε ζυμούμενα γαλακτοκομικά προϊόντα υπόσχονται πως έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες καθώς μειώνουν την δραστικότητα των ενζύμων αυτών. *Bifidobacteria*, *L.acidophilus*, *S.thermophilus* και *L.delbrueckii* sp. *bulgaricus* είναι ορισμένα από τα βακτήρια αυτά, τα οποία θεωρείται ότι έχουν μια αντιμεταλλαξιογόνο δράση.

Ακόμη, βραχύχρονες μελέτες δείχνουν ότι η πρόσληψη γαλακτοβάκιλλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση μεταλλαξιογόνων συστατικών από την πεπτική οδό. Περαιτέρω έρευνες, όμως θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ώστε να αποσαφηνιστεί αν η μείωση αυτή βοηθά στην αποφυγή ή την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Πρεβιοτικά

3.1 Γενικά

Ως πρεβιοτικά χαρακτηρίζονται τα άπεπτα συστατικά των τροφών, τα οποία ενισχύουν την ανάπτυξη ή/και τη δραστηριότητα των προβιοτικών και της υπόλοιπης εντερικής μικροχλωρίδας. Η δράση τους φαίνεται πως είναι ήπια καθαρτική δράση και αυτό το γεγονός οφείλεται στην οσμωτική τους επίδραση και στην ευεργετική δράση των βακτηρίων για τα οποία αποτελούν υπόστρωμα. Τα πρεβιοτικά που κυρίως έχουν μελετηθεί είναι η ινουλίνη, οι φρουκτο-ολιγοσακχαρίτες και οι γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες. Κύριο χαρακτηριστικό τους είναι πως παραμένουν άπεπτα στο λεπτό έντερο, καθώς δεν υδρολύονται σε αυτό φτάνοντας σχεδόν ανεπηρέαστα στο παχύ έντερο όπου μεταβολίζονται από τη μικροβιακή του χλωρίδα και σχηματίζουν μικρής αλύσου λιπαρά οξέα, αέρια και άλλους μεταβολίτες. Έτσι, τα πρεβιοτικά είναι επιλεκτικά ζυμωμένα συστατικά που οδηγούν σε ειδικές αλλαγές στην σύσταση και/ή την δράση της μικροβιακής χλωρίδας επιδρώντας έτσι θετικά στην υγεία του ξενιστή (Gibson and Roberfroid, 1995). Τα πρεβιοτικά συνήθως είναι μη εύπεπτοι υδατάνθρακες, ολιγοσακχαρίδια ή μικρά πολυσακχαρίδια και η ινουλίνη, η ολιγοφρουκτόζη, η γαλακτοφρουκτόζη, τα γαλακτο-ολιγοσακχαρίδια και τα ξυλο-ολιγοσακχαρίδια είναι τα πλέον εκτενώς μελετημένα.

Τα πρεβιοτικά θεωρείται ότι προσφέρουν αντίστοιχο όφελος με τα προβιοτικά στο έντερο, αλλά την ίδια στιγμή είναι πιο οικονομικά και είναι πιο εύκολο να ενταχθούν σε μια διατροφή σε σχέση με τα προβιοτικά. Παρόλα αυτά η επίδραση τους στην συνολικότερη λειτουργία του εντέρου είναι σχετικά μικρή και πολύ λίγες μελέτες κλινικών δοκιμών έχουν μελετήσει εκτενέστερα την γενικότερη επίδραση τους.

Για τους παραπάνω λόγους, το συνολικό συμπέρασμα είναι ότι τα αποτελέσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση των πρεβιοτικών και των προβιοτικών στην

δυσκοιλιότητα είναι περιορισμένα και κρίνονται ανεπαρκή, εξαιτίας των λίγων και μικρών μελετών που έχουν γίνει για αυτά.

3.2 Πρεβιοτικά και υγεία

3.2.1 Καρκίνος του παχέος εντέρου

Στη δεκαετία του 1970, πολλές εκθέσεις πρότειναν ότι η αυξημένη συχνότητα καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν αποτέλεσμα της διατροφής χαμηλής σε φυτικές ίνες. Οι υποθέσεις αυτές βασίζονται κυρίως στις διαφορές στα ποσοστά καρκίνου του παχέος ανάμεσα στα έθνη και περιοχές με υψηλή και χαμηλή πρόσληψη ινών. Αυτό το είδος των δεδομένων στερείται αποδεικτικών στοιχείων. Αρκετές μελέτες μεγάλης κλίμακας έχουν προτείνει την πρόσληψη ινών δεν συνδέεται με συνολικό κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. κάποιες μελέτες απέτυχαν να δείξουν την επίδραση της διατροφής στην υποτροπή αδενώματος μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης (Lanza et al., 2007). Η έλλειψη όμως της σχέσης μεταξύ των παρεμβάσεων στη διατροφή με υψηλή σε ίνες περιεκτικότητα και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μπορεί να είναι αυθεντική, ή μπορεί να είναι ένα προϊόν της μακράς περιόδου λανθάνουσας κατάστασης για την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

3.2.2 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Παρά τα συνεπή στοιχεία που δείχνουν την προστατευτική δράση των ινών έναντι της καρδιαγγειακής νόσου, τα συστατικά των διαιτητικών ινών που εξασκούν αυτή τη δράση είναι απροσδιόριστα μα πιστεύεται πως οι ίνες των δημητριακών είναι οι πιο αποτελεσματικές (IM, 2005).

3.2.3 Παχυσαρκία

Μελέτες σε άπαχα και παχύσαρκα ποντίκια δείχνουν ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζει το ενεργειακό ισοζύγιο, επηρεάζοντας την απόδοση της συγκομιδής θερμίδων από τη διατροφή, καθώς και το πώς αυτή η συγκομιδή της ενέργειας χρησιμοποιείται και αποθηκεύεται (Ley et al., 2005). Η χρήση του FOS δείχτηκε πως βοηθά στη μείωση του σωματικού βάρους όταν χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες (Parnell and Reimer, 2009). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή 10 υγιών ενηλίκων που έλαβαν είτε 16 g πρεβιοτικά / ημέρα ή 16 g δεξτρίνης μαλτόζης / ημέρα για 2 εβδομάδες (Cani et al., 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – Συμπεράσματα

4.1 Συμπεράσματα –προβληματισμοί

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί για την μικροχλωρίδα του εντέρου τα τελευταία χρόνια στους κόλπους της επιστημονικής κοινότητας και αυτή έχει συνδεθεί με ποικιλία ασθενειών του ανθρώπου όπως την παχυσαρκία, ασθένειες του εντέρου, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διαβήτη και αλλεργίες αλλά και νευροαναπτυξιακές ασθένειες. Η χρήση προβιοτικών και πρεβιοτικών δείχνει να βοηθά σε ορισμένες καταστάσεις, βελτιώνοντας την υγεία. Από την άλλη, η συστηματική προώθηση των προϊόντων αυτών και παρά το γεγονός ότι υπάρχουν τώρα πολλές δημοσιευμένες εκθέσεις σχετικά με τη χρήση των προβιοτικών σε ανθρώπους, οι πληροφορίες σχετικά με τα πρεβιοτικά είναι πιο περιορισμένη. Κατά συνέπεια, πολλοί από τους ισχυρισμούς υγείας που διατυπώνονται σε σχέση με αυτές τις ουσίες είναι αναπόδεικτοι. Έτσι, καθίσταται σαφής η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και απόδειξη της αξίας των.

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ADAMS, D. H., EKSTEEN, B. & CURBISHLEY, S. M. 2008. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship. *Gut*, 57, 838-48.
- ANDERSSON, A. F., LINDBERG, M., JAKOBSSON, H., BACKHED, F., NYREN, P. & ENGSTRAND, L. 2008. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*, 3, e2836.
- ARONSSON, B., BARANY, P., NORD, C. E., NYSTROM, B. & STENVINKEL, P. 1987. Clostridium difficile-associated diarrhoea in uremic patients. *Eur J Clin Microbiol*, 6, 352-6.
- ARPAIA, N., CAMPBELL, C., FAN, X., DIKIY, S., VAN DER VEEKEN, J., DEROOS, P., LIU, H., CROSS, J. R., PFEFFER, K., COFFER, P. J. & RUDENSKY, A. Y. 2013. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*, 504, 451-5.
- ARUMUGAM, M., RAES, J., PELLETIER, E., LE PASLIER, D., YAMADA, T., MENDE, D. R., FERNANDES, G. R., TAP, J., BRULS, T., BATTO, J. M., BERTALAN, M., BORRUEL, N., CASELLAS, F., FERNANDEZ, L., GAUTIER, L., HANSEN, T., HATTORI, M., HAYASHI, T., KLEEREBEZEM, M., KUOKAWA, K., LECLERC, M., LEVENEZ, F., MANICHANH, C., NIELSEN, H. B., NIELSEN, T., PONS, N., POULAIN, J., QIN, J., SICHERITZ-PONTEN, T., TIMS, S., TORRENTS, D., UGARTE, E., ZOETENDAL, E. G., WANG, J., GUARNER, F., PEDERSEN, O., DEVOS, W. M., BRUNAK, S., DORE, J., ANTOLIN, M., ARTIGUENAVE, F., BLOTTIERE, H. M., ALMEIDA, M., BRECHOT, C., CARA, C., CHERVAUX, C., CULTRONE, A., DELORME, C., DENARIAZ, G., DERYN, R., FOERSTNER, K. U., FRISS, C., VAN DE GUCHTE, M., GUEDON, E., HAIMET, F., HUBER, W., VAN HYLCKAMA-VLIEG, J., JAMET, A., JUSTE, C., KACI, G., KNOL, J., LAKHDARI, O., LAYEC, S., LE ROUX, K., MAGUIN, E., MERIEUX, A., MELO MINARDI, R., M'RINI, C., MULLER, J., OOZEER, R., PARKHILL, J., RENAULT, P., RESCIGNO, M., SANCHEZ, N., SUNAGAWA, S., TORREJON, A.,

- TURNER, K., VANDEMEULEBROUCK, G., VARELA, E., WINOGRADSKY, Y., ZELLER, G., WEISSENBAACH, J., EHRLICH, S. D. & BORK, P. 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174-80.
- ASCHERIO, A. & WILLETT, W. C. 1997. Health effects of trans fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 66, 1006S-1010S.
- BACKHED, F., FRASER, C. M., RINGEL, Y., SANDERS, M. E., SARTOR, R. B., SHERMAN, P. M., VERSALOVIC, J., YOUNG, V. & FINLAY, B. B. 2012. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe*, 12, 611-22.
- BAHRKE, M. S. & MORGAN, W. P. 1994. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. *Sports Med*, 18, 229-48.
- BARRICK, C. & CONNORS, G. J. 2002. Relapse prevention and maintaining abstinence in older adults with alcohol-use disorders. *Drugs Aging*, 19, 583-94.
- BERNET, M. F., BRASSART, D., NEESER, J. R. & SERVIN, A. L. 1993. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. *Appl Environ Microbiol*, 59, 4121-8.
- BERNET, M. F., BRASSART, D., NEESER, J. R. & SERVIN, A. L. 1994. *Lactobacillus acidophilus* LA 1 binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut*, 35, 483-9.
- BISGAARD, H., LI, N., BONNELYKKE, K., CHAWES, B. L., SKOV, T., PALUDAN-MULLER, G., STOKHOLM, J., SMITH, B. & KROGFELT, K. A. 2011. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*, 128, 646-52 e1-5.
- BLACK, F., ANDERSEN, P., ORSKOV, J., ORSKOV, F., GAARSLEV, K. & LAULUND, S. 1989. Prophylactic efficacy of lactobacilli on traveller's diarrhea. In: STEFFEN, R. (ed.) *Travel medicine. Conference on international travel medicine* Zurich, Switzerland: Berlin: Springer.

- BLASER, M. J. 1999. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis*, 179, 1523-30.
- BOGDEN, J. D. 2004. Influence of zinc on immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 8, 48-54.
- BULLEN, C. L. & WILLIS, A. T. 1971. Resistance of the breast-fed infant to gastroenteritis. *Br Med J*, 3, 338-43.
- BURDEN, R. J., MORTON, K., RICHARDS, T., WHYTE, G. P. & PEDLAR, C. R. 2015. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 49, 1389-97.
- CANI, P. D., LECOURT, E., DEWULF, E. M., SOHET, F. M., PACHIKIAN, B. D., NASLAIN, D., DE BACKER, F., NEYRINCK, A. M. & DELZENNE, N. M. 2009. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr*, 90, 1236-43.
- CANTAREL, B. L., LOMBARD, V. & HENRISSAT, B. 2012. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*, 7, e28742.
- CHERNOFF, R. 2005. Micronutrient requirements in older women. *Am J Clin Nutr*, 81, 1240S-1245S.
- CHRISTL, S. U., GIBSON, G. R. & CUMMINGS, J. H. 1992. Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. *Gut*, 33, 1234-8.
- CLARKE, G., STILLING, R. M., KENNEDY, P. J., STANTON, C., CRYAN, J. F. & DINAN, T. G. 2014. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*, 28, 1221-38.
- CLAYTON, T. A., BAKER, D., LINDON, J. C., EVERETT, J. R. & NICHOLSON, J. K. 2009. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 14728-33.
- CLEMENTS, M. L., LEVINE, M. M., BLACK, R. E., ROBINS-BROWNE, R. M., CISNEROS, L. A., DRUSANO, G. L., LANATA, C. F. & SAAH, A. J. 1981.

- Lactobacillus prophylaxis for diarrhea due to enterotoxigenic Escherichia coli. *Antimicrob Agents Chemother*, 20, 104-8.
- CLIFFORD, M. N. 2004. Diet-derived phenols in plasma and tissues and their implications for health. *Planta Med*, 70, 1103-14.
- DE AGUIAR VALLIM, T. Q., TARLING, E. J. & EDWARDS, P. A. 2013. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab*, 17, 657-69.
- DEGUCHI, Y., MORISHITA, T. & MUTAI, M. 1985. Comparative studies on synthesis of watersoluble vitamins among human species of bifidobacteria. *Agric Biol Chem* 49, 1319.
- DEVILLARD, E., MCINTOSH, F. M., PAILLARD, D., THOMAS, N. A., SHINGFIELD, K. J. & WALLACE, R. J. 2009. Differences between human subjects in the composition of the faecal bacterial community and faecal metabolism of linoleic acid. *Microbiology*, 155, 513-20.
- EU 2002. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements *In*: UNION, E. (ed.).
- FAO/WHO 2001. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Report from FAO/WHO Expert Consultation October, 1-4, 2001 Cordoba, Argentina.
- FARINA, N., ISAAC, M. G., CLARK, A. R., RUSTED, J. & TABET, N. 2012. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD002854.
- FERREIRA, C. M., VIEIRA, A. T., VINOLO, M. A., OLIVEIRA, F. A., CURI, R. & MARTINS FDOS, S. 2014. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res*, 2014, 689492.
- FLINT, H. J., SCOTT, K. P., LOUIS, P. & DUNCAN, S. H. 2012. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9, 577-89.
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 13780-5.
- FUKIYA, S., ARATA, M., KAWASHIMA, H., YOSHIDA, D., KANEKO, M., MINAMIDA, K., WATANABE, J., OGURA, Y., UCHIDA, K., ITOH, K.,

- WADA, M., ITO, S. & YOKOTA, A. 2009. Conversion of cholic acid and chenodeoxycholic acid into their 7-oxo derivatives by *Bacteroides intestinalis* AM-1 isolated from human feces. *FEMS Microbiol Lett*, 293, 263-70.
- FULLER, R. 1989. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*, 66, 365-78.
- GIBSON, G. R., BEATTY, E. R., WANG, X. & CUMMINGS, J. H. 1995. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, 108, 975-82.
- GIBSON, G. R. & ROBERFROID, M. B. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125, 1401-12.
- GILLESPIE, J. J., WATTAM, A. R., CAMMER, S. A., GABBARD, J. L., SHUKLA, M. P., DALAY, O., DRISCOLL, T., HIX, D., MANE, S. P., MAO, C., NORDBERG, E. K., SCOTT, M., SCHULMAN, J. R., SNYDER, E. E., SULLIVAN, D. E., WANG, C., WARREN, A., WILLIAMS, K. P., XUE, T., YOO, H. S., ZHANG, C., ZHANG, Y., WILL, R., KENYON, R. W. & SOBRAL, B. W. 2011. PATRIC: the comprehensive bacterial bioinformatics resource with a focus on human pathogenic species. *Infect Immun*, 79, 4286-98.
- GLEESON, M. 2015. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol*.
- GORBACH, S. L., CHANG, T. W. & GOLDIN, B. 1987. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet*, 2, 1519.
- GOTZ, V., ROMANKIEWICZ, J. A., MOSS, J. & MURRAY, H. W. 1979. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm*, 36, 754-7.
- HATA, D., YOSHIDA, A., OHKUBO, H., MOCHIZUKI, Y., HOSOKI, Y., TANAKA, R. & AZUMA, R. 1988. Meningitis caused by *Bifidobacterium* in an infant. *Pediatr Infect Dis J*, 7, 669-71.
- HATHCOCK, J. 2001. Dietary supplements: how they are used and regulated. *J Nutr*, 131, 1114S-7S.
- HAVENAAR, R. & HUIS, J. H. 1992. *Probiotics: A General View*. In: *Lactic Acid Bacteria in Health and Disease*, New York, Springer.

- HAWLEY, J. A., DENNIS, S. C., LINDSAY, F. H. & NOAKES, T. D. 1995. Nutritional practices of athletes: are they sub-optimal? *J Sports Sci*, 13 Spec No, S75-81.
- HENAO-MEJIA, J., ELINAV, E., JIN, C., HAO, L., MEHAL, W. Z., STROWIG, T., THAISS, C. A., KAU, A. L., EISENBARTH, S. C., JURCZAK, M. J., CAMPOREZ, J. P., SHULMAN, G. I., GORDON, J. I., HOFFMAN, H. M. & FLAVELL, R. A. 2012. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 482, 179-85.
- HILL, C., GUARNER, F., REID, G., GIBSON, G. R., MERENSTEIN, D. J., POT, B., MORELLI, L., CANANI, R. B., FLINT, H. J., SALMINEN, S., CALDER, P. C. & SANDERS, M. E. 2014. 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*, 11, 506-14.
- HMC 2012. Human Microbiome Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486, 207-14.
- HOLLISTER, E. B., GAO, C. & VERSALOVIC, J. 2014. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, 146, 1449-58.
- HOOPER, L. V., WONG, M. H., THELIN, A., HANSSON, L., FALK, P. G. & GORDON, J. I. 2001. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 291, 881-4.
- IM 2005. *Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, D.C.: National Academies Press.
- JOHANSSON, M. L., MOLIN, G., JEPPSSON, B., NOBAEK, S., AHRNE, S. & BENGMARK, S. 1993. Administration of different *Lactobacillus* strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol*, 59, 15-20.
- JONES, M. L., MARTONI, C. J. & PRAKASH, S. 2012. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 66, 1234-41.

- JOOSSENS, M., HUYS, G., CNOCKAERT, M., DE PRETER, V., VERBEKE, K., RUTGEERTS, P., VANDAMME, P. & VERMEIRE, S. 2011. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 60, 631-7.
- JUSTESEN, T., NIELSEN, O. H., JACOBSEN, I. E., LAVE, J. & RASMUSSEN, S. N. 1984. The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults. *Scand J Gastroenterol*, 19, 279-82.
- KARLSSON, F., TREMAROLI, V., NIELSEN, J. & BACKHED, F. 2013. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 62, 3341-9.
- KARLSSON, F. H., FAK, F., NOOKAEW, I., TREMAROLI, V., FAGERBERG, B., PETRANOVIC, D., BACKHED, F. & NIELSEN, J. 2012. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*, 3, 1245.
- KENNEDY, P. J., CRYAN, J. F., DINAN, T. G. & CLARKE, G. 2014. Irritable bowel syndrome: a microbiome-gut-brain axis disorder? *World J Gastroenterol*, 20, 14105-25.
- KLEINMAN, R. E. 2015. Expert Recommendations on Iron Fortification in Infants. *J Pediatr*, 167, S48-9.
- KOLLARITSCH, H. & WIEDERMANN, G. 1990. Traveller's diarrhoea among Austrian tourists: epidemiology, clinical features and attempts at nonantibiotic drug prophylaxis. In: W., P. (ed.) *Proceedings of the second international conference on tourist health*. Rimini: World Health Organisation.
- KROUS, H. F., NADEAU, J. M., FUKUMOTO, R. I., BLACKBOURNE, B. D. & BYARD, R. W. 2001. Environmental hyperthermic infant and early childhood death: circumstances, pathologic changes, and manner of death. *Am J Forensic Med Pathol*, 22, 374-82.
- KRUIS, W., FRIC, P., POKROTNIEKS, J., LUKAS, M., FIXA, B., KASCAK, M., KAMM, M. A., WEISMUELLER, J., BEGLINGER, C., STOLTE, M., WOLFF, C. & SCHULZE, J. 2004. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53, 1617-23.
- KUITUNEN, M. 2013. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 13, 280-6.

- LANOU, A. J., BERKOW, S. E. & BARNARD, N. D. 2005. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics*, 115, 736-43.
- LANZA, E., YU, B., MURPHY, G., ALBERT, P. S., CAAN, B., MARSHALL, J. R., LANCE, P., PASKETT, E. D., WEISSFELD, J., SLATTERY, M., BURT, R., IBER, F., SHIKE, M., KIKENDALL, J. W., BREWER, B. K. & SCHATZKIN, A. 2007. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16, 1745-52.
- LE CHATELIER, E., NIELSEN, T., QIN, J., PRIFTI, E., HILDEBRAND, F., FALONY, G., ALMEIDA, M., ARUMUGAM, M., BATTO, J. M., KENNEDY, S., LEONARD, P., LI, J., BURGDORF, K., GRARUP, N., JORGENSEN, T., BRANDSLUND, I., NIELSEN, H. B., JUNCKER, A. S., BERTALAN, M., LEVENEZ, F., PONS, N., RASMUSSEN, S., SUNAGAWA, S., TAP, J., TIMS, S., ZOETENDAL, E. G., BRUNAK, S., CLEMENT, K., DORE, J., KLEEREBEZEM, M., KRISTIANSEN, K., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., DE VOS, W. M., ZUCKER, J. D., RAES, J., HANSEN, T., BORK, P., WANG, J., EHRLICH, S. D. & PEDERSEN, O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500, 541-6.
- LEUNG, A. K. & SAUVE, R. S. 2005. Breast is best for babies. *J Natl Med Assoc*, 97, 1010-9.
- LEUNG, K. W. & WONG, A. S. 2013. Ginseng and male reproductive function. *Spermatogenesis*, 3, e26391.
- LEVRI, K. M., KETVERTIS, K., DERAMO, M., MERENSTEIN, J. H. & D'AMICO, F. 2005. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract*, 54, 613-20.
- LEY, R. E., BACKHED, F., TURNBAUGH, P., LOZUPONE, C. A., KNIGHT, R. D. & GORDON, J. I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 11070-5.
- LEY, R. E., TURNBAUGH, P. J., KLEIN, S. & GORDON, J. I. 2006. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444, 1022-3.

- LI, F., PANG, X., KRAUSZ, K. W., JIANG, C., CHEN, C., COOK, J. A., KRISHNA, M. C., MITCHELL, J. B., GONZALEZ, F. J. & PATTERSON, A. D. 2013a. Stable isotope- and mass spectrometry-based metabolomics as tools in drug metabolism: a study expanding tempol pharmacology. *J Proteome Res*, 12, 1369-76.
- LI, X., HUANG, C. & XUE, Y. 2013b. Contribution of lipids in honeybee (*Apis mellifera*) royal jelly to health. *J Med Food*, 16, 96-102.
- LILLY, D. M. & STILLWELL, R. H. 1965. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147, 747-8.
- MACFARLANE, S. & MACFARLANE, G. T. 2003. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*, 62, 67-72.
- MAGWIRA, C. A., KULLIN, B., LEWANDOWSKI, S., RODGERS, A., REID, S. J. & ABRATT, V. R. 2012. Diversity of faecal oxalate-degrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol*, 113, 418-28.
- MANACH, C., WILLIAMSON, G., MORAND, C., SCALBERT, A. & REMESY, C. 2005. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*, 81, 230S-242S.
- MARIN, L., MIGUELEZ, E. M., VILLAR, C. J. & LOMBO, F. 2015. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*, 2015, 905215.
- MATTNER, J., SAVAGE, P. B., LEUNG, P., OERTELT, S. S., WANG, V., TRIVEDI, O., SCANLON, S. T., PENDEM, K., TEYTON, L., HART, J., RIDGWAY, W. M., WICKER, L. S., GERSHWIN, M. E. & BENDELAC, A. 2008. Liver autoimmunity triggered by microbial activation of natural killer T cells. *Cell Host Microbe*, 3, 304-15.
- MIELE, L., VALENZA, V., LA TORRE, G., MONTALTO, M., CAMMAROTA, G., RICCI, R., MASCIANA, R., FORGIONE, A., GABRIELI, M. L., PEROTTI, G., VECCHIO, F. M., RAPACCINI, G., GASBARRINI, G., DAY, C. P. & GRIECO, A. 2009. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 49, 1877-87.

- NAIDU, A. S., BIDLACK, W. R. & CLEMENS, R. A. 1999. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr*, 39, 13-126.
- NANJI, A. A., KHETTRY, U., SADRZADEH, S. M. & YAMANAKA, T. 1993. Severity of liver injury in experimental alcoholic liver disease. Correlation with plasma endotoxin, prostaglandin E2, leukotriene B4, and thromboxane B2. *Am J Pathol*, 142, 367-73.
- NG, S. C., HART, A. L., KAMM, M. A., STAGG, A. J. & KNIGHT, S. C. 2009. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*, 15, 300-10.
- NIKI, E. 2014. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med*, 66, 3-12.
- NIKI, E. & TRABER, M. G. 2012. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab*, 61, 207-12.
- O'HARA, A. M. & SHANAHAN, F. 2006. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*, 7, 688-93.
- ONG, W. Y., FAROOQUI, T., KOH, H. L., FAROOQUI, A. A. & LING, E. A. 2015. Protective effects of ginseng on neurological disorders. *Front Aging Neurosci*, 7, 129.
- PANDE, C., KUMAR, A. & SARIN, S. K. 2009. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 29, 1273-81.
- PARKER, R. B. 1974. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim. Nutr. Health*, 29, 4-8.
- PARNELL, J. A. & REIMER, R. A. 2009. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*, 89, 1751-9.
- PEI, Z., BINI, E. J., YANG, L., ZHOU, M., FRANCOIS, F. & BLASER, M. J. 2004. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 4250-5.
- PINEIRO, M. & STANTON, C. 2007. Probiotic bacteria: legislative framework--requirements to evidence basis. *J Nutr*, 137, 850S-3S.
- QIN, J., LI, R., RAES, J., ARUMUGAM, M., BURGDORF, K. S., MANICHANH, C., NIELSEN, T., PONS, N., LEVENEZ, F., YAMADA, T., MENDE, D. R.,

- LI, J., XU, J., LI, S., LI, D., CAO, J., WANG, B., LIANG, H., ZHENG, H., XIE, Y., TAP, J., LEPAGE, P., BERTALAN, M., BATTO, J. M., HANSEN, T., LE PASLIER, D., LINNEBERG, A., NIELSEN, H. B., PELLETIER, E., RENAULT, P., SICHERITZ-PONTEN, T., TURNER, K., ZHU, H., YU, C., LI, S., JIAN, M., ZHOU, Y., LI, Y., ZHANG, X., LI, S., QIN, N., YANG, H., WANG, J., BRUNAK, S., DOORE, J., GUARNER, F., KRISTIANSEN, K., PEDERSEN, O., PARKHILL, J., WEISSENBAACH, J., BORK, P., EHRLICH, S. D. & WANG, J. 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 59-65.
- QUEIPO-ORTUNO, M. I., BOTO-ORDONEZ, M., MURRI, M., GOMEZ-ZUMAQUERO, J. M., CLEMENTE-POSTIGO, M., ESTRUCH, R., CARDONA DIAZ, F., ANDRES-LACUEVA, C. & TINAHONES, F. J. 2012. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr*, 95, 1323-34.
- RAITEN, D. J. 2015. Iron: Current Landscape and Efforts to Address a Complex Issue in a Complex World. *J Pediatr*, 167, S3-7.
- RASTOGI, V., SANTIAGO-MORENO, J. & DOORE, S. 2014. Ginseng: a promising neuroprotective strategy in stroke. *Front Cell Neurosci*, 8, 457.
- RICCIONI, G., FRIGIOLA, A., PASQUALE, S., MASSIMO DE, G. & D'ORAZIO, N. 2012. Vitamin C and E consumption and coronary heart disease in men. *Front Biosci (Elite Ed)*, 4, 373-80.
- ROSSEN, N. G., FUENTES, S., BOONSTRA, K., D'HAENS, G. R., HEILIG, H. G., ZOETENDAL, E. G., DE VOS, W. M. & PONSIOEN, C. Y. 2015. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II. *J Crohns Colitis*, 9, 342-8.
- SAAVEDRA, J. M., BAUMAN, N. A., OUNG, I., PERMAN, J. A. & YOLKEN, R. H. 1994. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 344, 1046-9.
- SAHA, J. R., BUTLER, V. P., JR., NEU, H. C. & LINDENBAUM, J. 1983. Digoxin-inactivating bacteria: identification in human gut flora. *Science*, 220, 325-7.

- SAMUEL, B. S., SHAITO, A., MOTOIKE, T., REY, F. E., BACKHED, F., MANCHESTER, J. K., HAMMER, R. E., WILLIAMS, S. C., CROWLEY, J., YANAGISAWA, M. & GORDON, J. I. 2008. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 16767-72.
- SAUNDERS, P. U., PYNE, D. B. & GORE, C. J. 2009. Endurance training at altitude. *High Alt Med Biol*, 10, 135-48.
- SEGATA, N., HAAKE, S. K., MANNON, P., LEMON, K. P., WALDRON, L., GEVERS, D., HUTTENHOWER, C. & IZARD, J. 2012. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol*, 13, R42.
- SEKIROV, I., RUSSELL, S. L., ANTUNES, L. C. & FINLAY, B. B. 2010. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 90, 859-904.
- SILVA, M., JACOBUS, N. V., DENEKE, C. & GORBACH, S. L. 1987. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother*, 31, 1231-3.
- SIM, M., DAWSON, B., LANDERS, G., TRINDER, D. & PEELING, P. 2014. Iron regulation in athletes: exploring the menstrual cycle and effects of different exercise modalities on hepcidin production. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 24, 177-87.
- SMITH, I., WILLIAMSON, E. M., PUTNAM, S., FARRIMOND, J. & WHALLEY, B. J. 2014. Effects and mechanisms of ginseng and ginsenosides on cognition. *Nutr Rev*, 72, 319-33.
- SON, G., KREMER, M. & HINES, I. N. 2010. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol Res Pract*, 2010.
- SONNENBURG, J. L., XU, J., LEIP, D. D., CHEN, C. H., WESTOVER, B. P., WEATHERFORD, J., BUHLER, J. D. & GORDON, J. I. 2005. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*, 307, 1955-9.
- SURAWICZ, C. M., ELMER, G. W., SPEELMAN, P., MCFARLAND, L. V., CHINN, J. & VAN BELLE, G. 1989. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*, 96, 981-8.

- SUSSMAN, J. I., BARON, E. J., GOLDBERG, S. M., KAPLAN, M. H. & PIZZARELLO, R. A. 1986. Clinical manifestations and therapy of *Lactobacillus* endocarditis: report of a case and review of the literature. *Rev Infect Dis*, 8, 771-6.
- SWIDSINSKI, A., LOENING-BAUCKE, V., LOCHS, H. & HALE, L. P. 2005a. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol*, 11, 1131-40.
- SWIDSINSKI, A., WEBER, J., LOENING-BAUCKE, V., HALE, L. P. & LOCHS, H. 2005b. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*, 43, 3380-9.
- TANG, W. H., WANG, Z., LEVISON, B. S., KOETH, R. A., BRITT, E. B., FU, X., WU, Y. & HAZEN, S. L. 2013. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 368, 1575-84.
- TOJO, M., OIKAWA, T., MORIKAWA, Y., YAMASHITA, N., IWATA, S., SATOH, Y., HANADA, J. & TANAKA, R. 1987. The effects of *Bifidobacterium breve* administration on campylobacter enteritis. *Acta Paediatr Jpn*, 29, 160-7.
- TUOHY, K. & DEL RIO, D. 2014. *Diet-microbe interactions in the gut. Effects on human health and disease*.
- VANDERHOOF, J. A. & KLEINMAN, R. E. 2015. Iron Requirements for Infants with Cow Milk Protein Allergy. *J Pediatr*, 167, S36-9.
- VELAGAPUDI, V. R., HEZAVEH, R., REIGSTAD, C. S., GOPALACHARYULU, P., YETUKURI, L., ISLAM, S., FELIN, J., PERKINS, R., BOREN, J., ORESIC, M. & BACKHED, F. 2010. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*, 51, 1101-12.
- VITALITI, G., PAVONE, P., GUGLIELMO, F., SPATARO, G. & FALSAPERLA, R. 2014. The immunomodulatory effect of probiotics beyond atopy: an update. *J Asthma*, 51, 320-32.
- VIUDA-MARTOS, M., RUIZ-NAVAJAS, Y., FERNANDEZ-LOPEZ, J. & PEREZ-ALVAREZ, J. A. 2008. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci*, 73, R117-24.

- WADA, S. 2012. Cancer preventive effects of vitamin E. *Curr Pharm Biotechnol*, 13, 156-64.
- WALLACE, B. D., WANG, H., LANE, K. T., SCOTT, J. E., ORANS, J., KOO, J. S., VENKATESH, M., JOBIN, C., YEH, L. A., MANI, S. & REDINBO, M. R. 2010. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science*, 330, 831-5.
- WINDEY, K., DE PRETER, V. & VERBEKE, K. 2012. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res*, 56, 184-96.
- WHO 2001. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *FAO Nutrition Paper*, 85.
- YAMAZAKI, S., KAMIMURA, H., MOMOSE, H., KAWASHIMA, T. & UEDA, K. 1982. Protective effect of bifidobacterium monoassociation against lethal activity of E coli. *Bifidobacteria and Microflora*, 1, 55-60.
- YAN, A. W. & SCHNABL, B. 2012. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol*, 4, 110-8.
- ZE, X., LE MOUGEN, F., DUNCAN, S. H., LOUIS, P. & FLINT, H. J. 2013. Some are more equal than others: the role of "keystone" species in the degradation of recalcitrant substrates. *Gut Microbes*, 4, 236-40.
- ZOETENDAL, E. G., RAES, J., VAN DEN BOGERT, B., ARUMUGAM, M., BOOIJINK, 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. *ISME J*, 6, 1415-26.