

## Role of Gut Microbiota on Weight Regulation

Neda Nozari<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterologist, Yas Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

Diet is a source of microbiota. Different food consumption can affect the composition of gut microbiota. The gut microflora plays a main role in energy hemostasis from the diet and also has a key role in maintaining human health. Imbalance in the gut microbiota is associated with weight gain and several mechanisms are proposed in this issue. The influences of the gut microbiota composition extent to multiple systems including glucose and lipid hemostasis, and inflammation and fat mass related diseases. The gut microflora composition is different in lean and obese humans. Manipulation of host diet may lead to new treatments of obesity. Antibiotics, prebiotics, and probiotics modify the gut microbiota. The effect of probiotics on the gut microflora depends on the strain and could be associated with weight loss. Weight loss is also associated with changes in the gut microflora. Dietary properties and specific strategies can modulate metabolism by regulation of gut microbiota. In this article, we reviewed the effects of gut microbiota on weight regulation and their potential abilities for weight loss. Currently, the gut microflora is known as a microbial organ placed within the human. Thus, it is useful to improve strategies for gut microbiota manipulation to control metabolic disorders. Further studies are needed to clarify the underlying mechanisms of microbe-host interactions.

**Keywords:** Gut microbiota, Obesity, Prebiotics, Weight management, Probiotics

*please cite this paper as:*

Nozari N. Role of Gut Microbiota on Weight Regulation. *Govaresh* 2018;22:7-17.

**\*Corresponding author:**

Neda Nozari, MD  
Yas Hospital, Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran  
Tel: + 98 21 42046  
Fax: + 98 21 88948217  
E-mail: nozari\_neda@yahoo.com

Received: 01 Dec. 2017

Edited: 15 Feb. 2018

Accepted: 16 Feb. 2018

## نقش میکروبیهای روده در تنظیم وزن

ندا نوذری<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان یاس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

رژیم غذایی منبعی از میکروبیها می باشد. مصرف غذاهای متنوع می تواند روی ترکیب میکروبیهای روده تأثیر بگذارد. میکروبیهای روده نقش اصلی در هموستاز انرژی از رژیم غذایی و همچنین نقش کلیدی در حفظ سلامت فرد دارند. عدم تعادل میکروبیهای روده با افزایش وزن همراه است و مکانیسم های متعددی در این زمینه مطرح شده اند. ترکیب میکروبیهای روده روی سیستم های دیگر مثل هموستاز قند و چربی، التهاب و بیماریهای مرتبط با توده چربی تأثیر گزار است. ترکیب میکروبی روده بین افراد چاق و لاغر متفاوت است. دستکاری رژیم غذایی میزبان می تواند به درمان های جدید برای چاقی منجر گردد. آنتی بیوتیک ها، پره بیوتیک ها و پروبیوتیک ها می توانند میکروبیهای روده را تعدیل کنند. اثر پروبیوتیک روی میکروبیهای روده بستگی به سویه میکروب دارد و می تواند باعث کاهش وزن شود. کاهش وزن نیز همراه با تغییر در میکروبیهای روده است. محتویات رژیم غذایی و استراتژیهای خاص تنظیم میکروبیهای روده می توانند متابولیسم بدن را تغییر دهند. این مقاله به مرور اثرات میکروبیهای روده روی تنظیم وزن و توانایی بالقوه آنها برای کاهش وزن پرداخته است. امروزه، میکروبیهای روده به عنوان یک عضو میکروبی در انسان شناخته می شوند. بنابراین با بهبود استراتژیهای دستکاری میکروبیهای روده می توان باعث کنترل بیماریهای متابولیک شد. تحقیقات بیشتری برای شناختن مکانیسم های زمینه ای تقابل میکروب - میزبان لازم می باشد.

**کلید واژه:** میکروب روده، چاقی، پره بیوتیک، درمان وزن، پروبیوتیک

گوارش/ دوره ۲۳، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۷/ ۷-۱۷

### زمینه و مقدمه:

در روده انسان بیش از ۱۰۰ تریلیون میکروب زندگی می کنند که همزیستی مسالمت آمیزی با میزبان انسانی خود دارند و ژنهای بیشتر از ۱۵۰ برابر ژنوم انسانی را حمل می کنند. تفاوت شاخصی بین میکروبیهای روده افراد وجود دارد. رژیم غذایی منبعی از میکروبیهاست. (۴-۱) مصرف غذاهای متنوع می تواند روی ترکیب میکروبیهای روده تأثیر بگذارد. میکروبیهای روده نقش اصلی در هموستاز انرژی از رژیم غذایی و همچنین نقش کلیدی در حفظ سلامت فرد دارند. عدم تعادل میکروبیهای روده با افزایش وزن همراه است و مکانیسم های متعددی در این زمینه مطرح شده اند. (۴-۳) در مطالعات حیوانی، میکروبیها می توانند تولیدات ملکولی

ترشح کنند که روی تعادل انرژی (افزایش یا کاهش وزن) و ذخایر انرژی (توده چربی) تأثیر بگذارد. ترکیب و تعداد میکروبیهای روده تحت الشعاع رژیم غذایی، دارو، وزن و به طور کلی شرایط متابولیک (تعادل انرژی) میزبان هست. میکروبیهای روده می توانند به عنوان یک عضو پویا متشکل از سلول ها و ژن های بیشتر از میزبان باشند. (۶-۱) این مقاله به مرور مطالعات اخیر بر نقش میکروبیهای روده در تنظیم وزن و به تشریح اثر دیس بیوزیس، پره بیوتیک و پروبیوتیک ها روی متابولیسم و تنظیم وزن پرداخته است.

### ترکیب میکروبیهای روده و هموستاز انرژی:

تنوع میکروبی در روده انسان بسیار گسترده است. اکثریت میکروبیهای روده (۹۷٪) شامل باکترئیدت<sup>۱</sup> (۲۵-۲۰٪)، فرمیکتس<sup>۲</sup> (۶۵-۶۰٪)، پروتئوباکتری<sup>۳</sup> (۱۰-۵٪) و آکتینوباکتری<sup>۴</sup> (۳٪) می باشند. (۳-۷) مکانیسم های متعددی برای تأثیر میکروب روده بر تعادل انرژی مطرح شده است اما اکثر این مکانیسم ها در انسانها بررسی نشده است. ثبات و پایداری وزن بدن انسان به مدت طولانی و در یک شرایط پایدار محیطی مطرح می کند که ورودی و خروجی انرژی به گونه ای است که از یک

1. Bacteroidetes
2. Firmicutes
3. Proteobacteria
4. Actinobacteria

### \*نویسنده مسئول: ندا نوذری

بیمارستان یاس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۴۲۰۴۶

نمبر: ۰۲۱-۸۸۹۴۸۲۱۷

پست الکترونیک: nozari\_neda@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۱۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۶/۱۱/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۷

نیست که میزان بالای اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در مدفوع حیوانات چاق نشانه مستقیم توسعه توده چربی و افزایش وزن باشد. مطالعات نشان داده اند که رژیم غنی از کربوهیدرات های غیرقابل هضم باعث افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه در روده و در نتیجه افزایش وزن، توسعه چربی بدن و شدت دیابت می شود. از طرفی این نوع کربوهیدرات های غیر قابل هضم باعث رشد و فعال شدن یک یا چند نوع گونه میکروبی مضر برای سلامت (۱۴و۵و۲) مثل کلستریديا کلاستر 14a<sup>3</sup> شده و انرژی اضافی برای میزبان فراهم می سازند. (۱۲و۵و۸)

### میکروبهای روده، التهاب و مقاومت به انسولین:

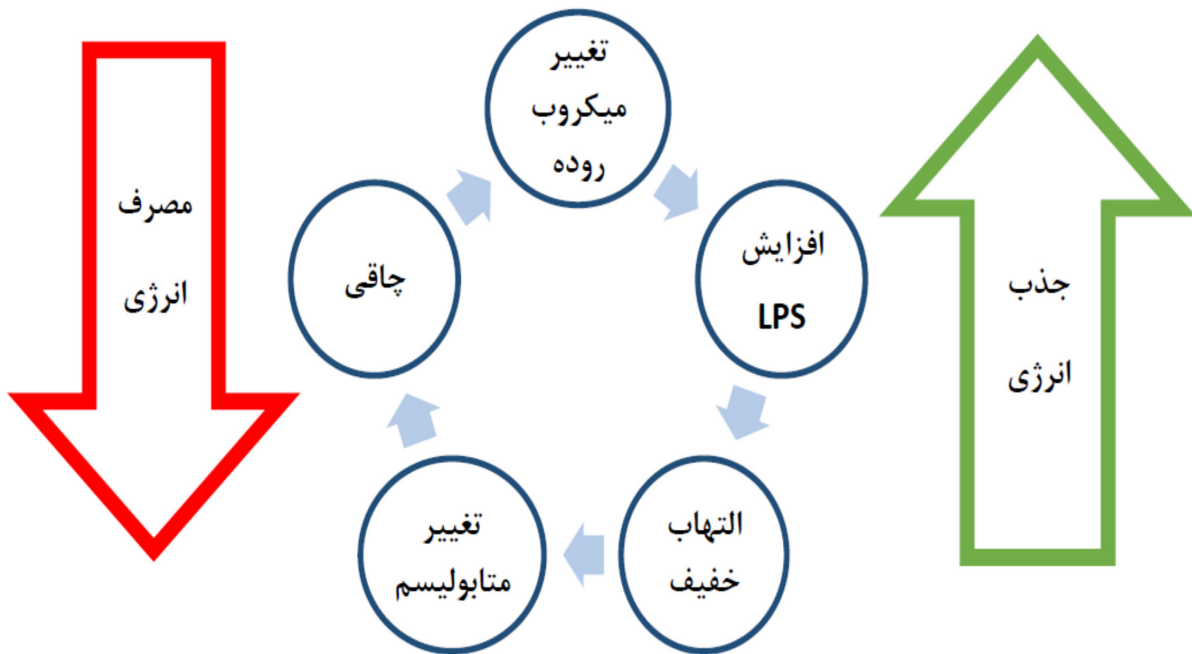
مطالعات متعددی از التهاب حاصل از انفیلتراسیون ماکروفاژها به داخل ارگانها (بافت چربی، ماهیچه و کبد) حمایت می کنند. روی نقش ماکروفاژها و نوع فاکتورهای التهابی که باعث فعال شدن سیستم ایمنی می شوند اختلاف نظر وجود دارد. اثر پیش التهابی رژیم غنی از چربی به دلیل محتویات التهابی اسیدهای چرب رژیم غذایی (مثل پالمیتیک اسید) است. این فرضیه مطرح است که چنین اسیدهای چربی باعث پاسخ التهابی از طریق فعال شدن گیرنده لیپوپولی ساکارید (LPS) یعنی می شوند که فرستنده سیگنال به آدیپوسیت ها و ماکروفاژها است و بدین طریق باعث التهاب بافت چربی در چاقی می شوند. به هر حال، ارتباط مستقیم بین اسیدهای چرب و TLR4 هنوز در دست بررسی است. (۴و۲و۶) تمام این مراحل ملکولی نقش حیاتی در تقابل بین پاسخ های متابولیت و ایمنی بازی می کنند و حاصل ترکیبات رها شده از باکتریهای گرم منفی شامل LPS است. بنابراین چاقی و دیابت تیپ II قرابت نزدیکی با مراحل التهابی خفیف دارند و حاصل مکانیسم پیچیده ای از تقابل میکرب - میزبان می باشند. (شکل ۱) رژیم غنی از چربی باعث تغییرات خاص در کلنی میکروبهای روده می شود. (۱۷-۱۵) LPS باعث افزایش نسبت میکروبهای گرم منفی به مثبت روده می شود و کاهش چشمگیر گونه های بیفیدوباکتیریا، باکترئیدت ها و کوکسئیدهای کلستریديومی رخ می دهد. در غیاب عملکرد گیرنده LPS، موش ها به رژیم چاق کننده و عوارض چاقی (شامل مقاومت کبدی به انسولین) مقاوم می شوند. تجویز مزمن LPS باعث افزایش زیر جلدی (۳۰٪) و احشائی (۴۰٪) چربی می شود. تغییر میکروبهای روده توسط درمان آنتی بیوتیکی باعث محافظت علیه توسعه چربی، عدم تحمل گلوکز، مقاومت انسولین، التهاب و استرس اکسیداتیو ناشی از رژیم غذایی می شود. (۱۷و۴و۶و۱۵) مصرف رژیم پر فیبر اثرات رژیم غنی از چربی را روی بیماریهای متابولیک کاهش می دهد و نسبت میکروبهای گرم منفی به مثبت را اصلاح می کند و اندوتوکسمی را کاهش می دهد. (۱۵و۱۸)

در عوض رژیم فرم غربی و پر چرب با کاهش شاخص در تعداد کل میکروبهای روده و افزایش نسبی آسینتوباکتر<sup>۷</sup> و فرمیکتس ها در مقابل باکترئیدت ها همراه است. بهم ریختگی ترکیب میکروبهای باعث بروز برخی بیماریها مثل بیماری التهابی روده، دیابت تیپ II، بیماری کبد

سطح نسبی پایدار از ذخایر انرژی در طول زمان حمایت می کند یعنی اگر استخراج انرژی کاهش یابد به همان میزان مصرف انرژی کاهش می یابد و برعکس. افزایش یا کاهش وزن نمایانگر عدم تعادل بین ورودی و خروجی انرژی هستند. مکانیسم هایی مرتبط با میکروبهای روده باعث بهم زدن چرخه تغییرات پایدار وزن بدن می شوند. مطالعات نشان داده که پروبیوتیک ها شامل میکروارگانیسم های زنده مثل لاکتوباسیلوس<sup>۱</sup> وقتی به میزان کافی در میزبان سالم تجویز می شوند وزن و چربی موش را بدون تغییر استخراج انرژی کاهش می دهند. در مقابل انتقال فلور روده از موش لاغر به موش عاری از میکروب باعث بهبود وزن علیرغم کاهش استخراج انرژی و افزایش مصرف انرژی می شود. این تقابل فنوتیپ ها نشان دهنده افزایش کیفیت استخراج کالری از رژیم غذایی می باشد. (۱) در برخی مطالعات، افراد چاق به میزان قابل توجهی تعداد میکروب بیشتری نسبت به افراد با وزن طبیعی داشتند و در برخی مطالعات دیگر این موضوع رد شده است. (۶-۱) میکروبهای مسئول تعادل انرژی (میزان پرخوری یا کم خوری) و چربی بدن هستند. تعداد فرمیکتس ها رابطه مثبتی با توده چربی و رابطه منفی با مصرف انرژی دارد. یعنی تقریباً ۲۰٪ افزایش در مقدار فرمیکتس ها و کاهش متقابل در مقدار باکترئیدت ها (حین افزایش وزن) با افزایش ۱۵۰ کیلوکالری در روز (تقریباً ۵٪ کالری مصرفی) همراه است. جذب غذا با مدت تماس با مخاط روده مرتبط است. کلونیزه شدن موش عاری از میکروب با میکروبهای انسانی با کاهش مدت زمان عبورگوارشی همراه است و این موضوع تحت الشعاع افزایش مقدار باکترئیدت ها و پورفی روموناداسه<sup>۲</sup> است. تغییرات مسیر چربی - لپتین - هیپوتالاموس بیشتر با افزایش توده بافت چربی مرتبط هستند. (۱) اسیدهای چرب زنجیره کوتاه<sup>۳</sup> با ارجحیت بوتیرات، استات و پروپیونات محصولات نهایی تخمیر فیبرهای رژیم غذایی توسط میکروبهای متنوع روده (فرمیکتس ها، باکترئیدت ها و ملینا باکتریا<sup>۴</sup>) می باشند. موش های عاری از میکروب تقریباً اسیدهای چرب زنجیره کوتاه را تولید نمی کنند و عملکرد مجزایی برای تعادل انرژی و علاوه بر آن تهیه منابع انرژی برای اپی تلیم کلون (بوتیرات)، کبد (پروپیونات) و بافت های محیطی (استات) دارند. (۳و۱) تجویز بوتیرات باعث افزایش سطوح پلاسمایی پپتید مهاری معده، پپتید شبه گلوکاگون، پپتید YY، انسولین و آمیلین می شود که باعث کند شدن هضم و عبور غذا از روده، افزایش سیری و افزایش اینولین پلاسمای می شود. تجویز پروپیونات روی افزایش متوسط پپتید شبه گلوکاگون، پپتید YY، انسولین و آمیلین مؤثر است ولی تجویز استات روی هیچکدام از این هورمون ها مؤثر نیست. استات باعث افزایش رها شدن لپتین از سلول های چربی می شود، اسیدبوتیریک و پروپیونات پپتید شبه گلوکاگون و پپتید YY (تأثیر بر میزان لیپولیز و لیپوژنزیس در سلول های چربی) را افزایش می دهند. (۱و۶) ایده استخراج انرژی توسط میکروبهای روده از رژیم غذایی از طریق تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه یک چالش دیگر از تأثیر میکروبهای روده بر انسان است. مشخص

1. Lactobacillus
2. Porphyromonadaceae
3. Short chain fatty acids(SCFAs)
4. Melainabacteria

5. Clostridium cluster XIVa  
6. Clostridium coccoides  
7. Acinetobacter



شکل ۱: مکانیسم‌های مرتبط با پاتوژن‌زایی چاقی شامل تغییر میکروبی روده و سطح لیپوپولی ساکارید (LPS) که منتهی به التهاب خفیف و افزایش انرژی مزمن اضافی می‌گردند. (۱۹)

تجویز میکروبی‌ها از موش فاقد لپتین محتوای بیشتری از فرمیکتس را دارد و باعث افزایش وزن و کاهش مصرف انرژی خواهد شد. با انتقال میکروبی از دوقلوهای چاق به موش‌های عاری از میکروبی، افزایش توده چربی بدون تفاوت در میزان مصرف غذا در مقایسه با گروه کنترل موش‌های عاری از میکروبی رخ خواهد داد. (۲۰ و ۲۱) انتقال میکروبی روده موش‌های تحت جراحی RYGB (Roux-en-Y gastric by pass) به موش‌های جراحی نشده اما بدون میکروبی باعث کاهش وزن و کاهش توده چربی به دلیل تغییر توده میکروبی تولید کننده SCFAs می‌شود. گونه‌های اشرشیا<sup>۱</sup> و آکرمانزیا<sup>۲</sup> در سرتاسر دستگاه گوارش موش تحت جراحی RYGB افزایش می‌یابند و اثرات ضد چاقی دارند. (۲۱)

#### میکروبیهای روده در کودکی و تاثیر آنها روی وزن کودک:

چاقی کودکان تحت تأثیر شرایط خانه و مدرسه، رفتار خوردن والدین، غذاهای در دسترس و چاقی والدین است. ترکیب جمعیت میکروبی روده در نوزاد حاصل تقابل بین ژنهای مادر و جنین و شرایط محیطی است و روند پیچیده‌ای را طی می‌کند. این تقابل قبل از تولد تحت تأثیر عوامل داخلی مثل کاهش زود هنگام مقدار اکسیژن در روده (که تعادل بین میکروبیهای هوازی و غیر هوازی را تعیین خواهد کرد) و در مراحل بعدی زندگی تحت تأثیر عوامل خارجی مثل رژیم غذایی خواهد بود. (۲۲-۲۳)

1. Escherichia  
2. Akkermansia

چرب غیر الکلی، سرطان کلورکتال اسپورادیک و بیماریهای آلرژیک مثل آسم می‌شود. (۳)

#### اثر میکروبی‌ها در تنظیم وزن در مطالعات حیوانی:

در جوندگان، چاقی با افزایش تعداد نسبی فرمیکتس‌ها در مقابل باکترئوئیدها در روده همراه است. این تغییر به دنبال هم تغییر وزن و هم ترکیب رژیم غذایی رخ می‌دهد. میکروبی‌ها در موش‌های با رژیم چاق کننده (پرچرب) که با رژیم کاهش وزن (کم چرب) لاغر شده اند متنوع تر از موش‌های با رژیم چاق کننده (پر چرب) ولی با وزن بیشتر می‌باشند و این تنوع در مقایسه با موش‌های با وزن مشابه ولی رژیم متفاوت کمتر است. (۱) این تنوع در مطالعات انسانی بیشتر است. مطالعات روی موش‌های بدون میکروبی یا موش‌های با جمعیت میکروبی تعریف شده ولی بدون میکروبی سابق (Gnotobiotics) نشان داده که تنوع میکروبیهای روده نقش مهمی در هموستاز انرژی دارد. موش‌های بدون میکروبی در پردازش غذا بسیار ناکارآمد هستند و با کلونیزه شدن هر میکروبی در روده دچار افزایش وزن می‌شوند. کلونیزه کردن موش‌های بدون میکروبی با میکروبیهای مرسوم باعث افزایش وزن در حد موش دهنده می‌شود. (۲۰) موضوع جالب توجه این است که این افزایش وزن علیرغم افزایش ۳۰٪ ای مصرف انرژی و ۳۰٪ ای کاهش مصرف غذا در مقایسه با موش‌های بدون میکروبی رخ می‌دهد. میزان افزایش وزن بسته به نوع میکروبی تجویز شده متفاوت است.

آنتی بیوتیک هم رشد بیفیدوباکتريا کند می شود و باکترئیدت ها نیز معمولاً بازایی نمی شوند. (۳۴ و ۲۶ و ۲۳) مصرف آنتی بیوتیک (شامل ماکرولید، تتراسایکلین، کوتریموکسازول و غیره) به خصوص در شش ماه اول زندگی روی چاقی آینده مؤثر است اما پس از آن نقش چندانی بر روی وزن فرد ندارد. (۳۶ و ۳۵) بنابراین سه سال اول زندگی مهمترین دوره برای مداخله رژیم غذایی برای بهبود رشد و تکامل بچه است. در این برهه میکروبهای روده برای آینده فرد کلونیزه می شوند. (۳۸ و ۳۷ و ۳۶) تنوع میکروبهای روده در افراد غیر فامیل و غریبه بیشتر از دوقلوهای تک تخمکی یا دوتخمکی است. (۲۲ و ۱) در بچه های چاق نسبت فرمیکتس ها به باکترئیدت ها در مقایسه با بچه های لاغر افزایش می یابد. (۳۸-۴۰) در اکثر مطالعات، به دنبال کاهش وزن درصد باکترئیدت ها افزایش و درصد فرمیکتس ها کاهش می یابد. (۴۱-۴۶ و ۴۰) میزان باکترئیدت ها مستقل از میزان استخراج انرژی در کاهش وزن مؤثر است. افزایش شاخص نسبت باکترئیدت ها و پروتلا<sup>۶</sup> باعث کاهش شاخص وزن می شود. اما در برخی مطالعات روی بچه های چاق سن ۷ سال، هیچ کاهش شاخصی در نسبت باکترئیدت ها به پروتلا<sup>۶</sup> در مقایسه با بچه های با وزن طبیعی دیده نشد. (۲۹) گونه استافیلوکوکوس با استخراج انرژی بیشتر در کودک همراه است. گونه های باکترئیدس فراژیلیس<sup>۷</sup> و استافیلوکوکوس نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی چاقی کودکان دارند. (۳۸ و ۳۹ و ۴۷) و به طور کلی، تعداد گونه های میکروبهای گرم منفی (مثل انتروباکتریاسه) در کودکان چاق بیشتر از کودکان لاغر اندام است. (۴۸ و ۴۹) بین ترکیب میکروبی روده کودکان چاق با علت پرادر ویلی با کودکان چاق دیگر تفاوتی دیده نمی شود و هر دو گروه پاسخ خوبی به رژیم غذایی برای کاهش وزن می دهند. بنابراین علت زمینه ای چاقی چندان نقشی در ترکیب میکروبهای روده فرد ندارد. (۵۰)

### میکروبهای روده در بزرگسالی و تأثیر آنها روی وزن فرد:

تنوع میکروبهای روده در جمعیت های جغرافیایی مختلف در همه سنین متفاوت است. در مناطق صنعتی به نسبت مناطق غیر صنعتی تنوع میکروبهای روده بین افراد کمتر است. (۱) در برخی مطالعات تعداد کلنی میکروبی در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن نرمال گزارش شده است. (۷) ترکیب میکروب روده در خانم با افزایش وزن هنگام بارداری نسبت به فرد چاق متفاوت است. (۲۸) میزان پروتئین واکنشی فاز حاد<sup>۸</sup> در افراد چاق بالاتر است و شدت افزایش آن با تعداد فرمیکتس ها مرتبط بوده است. (۳۴) افراد چاق سطوح بیشتری از اکتینوباکتريا<sup>۹</sup> دارند. (۵۱ و ۴۵) مطالعات نشان داده پاسخ افراد چاق به کاهش وزن (دریافت رژیم غذایی و ورزش) به ترکیب میکروبی قبل از درمان بستگی دارد. (۲۶) در آنالیز مدفوع افراد چاق پس از ۱۰ هفته رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی و کاهش وزن حداقل ۴ کیلوگرم، افزایش باکترئیدس فراژیلیس و لاکتوباسیلوس و کاهش کلاستریدیوم کوکسیدیس، بیفیدوباکتريا لانگوم<sup>۱۰</sup> و بیفیدوباکتريا

نوع و تعداد میکروبهای روده (افزایش بیفیدوباکتريا یا استافیلوکوکوس اورئوس<sup>۱</sup>) در مراحل اولیه زندگی می تواند افزایش وزن و چاقی آینده را پیش بینی کند. این ترکیب روده در زمان بارداری مادران چاق نیز دیده می شود. میکروبهای روده نوزاد تحت تأثیر ترکیب میکروبی مادر می باشند و به نظر می رسد یک مکانیسم زمینه ای چاقی به ارث رسیدن میکروبهای مضر مادر به نوزاد است. (۲۴-۲۸ و ۲۰) در خانم های چاق، با افزایش تعداد لاکتوباسیلوس های روده از افزایش وزن در زمان بارداری پیشگیری می شود. ارتباط مثبتی بین تعداد اشرشیا کلی و وزن نوزاد در موقع تولد وجود دارد. (۲۹) نوزادان متولد شده با زیمان طبیعی با میکروبهای واژن و دیستال روده (باکترئیدت ها و بیفیدوباکتريا) کلونیزه می شوند در حالی که نوزادان با زیمان سزارین با میکروبهای پوست مادر و کلاستریدیوم دیفیسیل<sup>۲</sup> کلونیزه می شوند. بروز چاقی در کودکان متولد شده با روش سزارین بیشتر است. تماس مادر با آنتی بیوتیک در سه ماهه دوم و سوم یا اوایل نوزادی همراه با کاهش تنوع باکتری در اولین مدفوع نوزادی است. (۳۰ و ۲۳ و ۲۵ و ۳۰) نوزادان با خواهر یا برادر بزرگتر تعداد بیشتری بیفیدوباکتريا در مقایسه با نوزادان اول دارند. (۳۰) و در خطر دریافت آنتی بیوتیک بیشتری در مراحل اولیه زندگی می باشند. به خصوص پسران متولد شده از طریق سزارین و با خواهر و برادر بزرگتر در خطر بیشتر افزایش وزن و چاقی هستند. (۳۱) افزایش وزن مادر در دوران بارداری روی ترکیب شیر مادر مؤثر است و مطالعات نشان داده شیر مادران چاق محتوای کمتر و متفاوت تری نسبت به مادران با وزن طبیعی دارد. (۳۲) نوزادان با تغذیه شیر خشک اغلب با گونه های انتروباکتریاسه<sup>۳</sup>، کلاستریدیوم دیفیسیل، باکترئیدت و استرپتوکوکوس<sup>۴</sup> کلونیزه می شوند تا نوزادان با تغذیه شیر مادر که بیشتر با گونه های استافیلوکوکوس، استرپتوکوکوس، لاکتوباسیلوس و بیفیدو باکتریوم<sup>۵</sup> کلونیزه می شوند. (۳۳ و ۲۶ و ۳۰ و ۳۳)

وقتی فراوانی لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتريا در روده نوزاد کاهش یابد، خطر چاقی ۸۰٪ در کودکی افزایش می یابد. (۳۳ و ۳۱) مکانیسم این افزایش مشخص نیست اما مطالعات حیوانی نشان داده اند که دوز کم پنی سیلین تجویزی در اوایل زندگی استعداد چاق شدن از طریق رژیم پرچرب را افزایش می دهد و این استعداد به موشهای عاری از میکروب نیز منتقل می گردد. اثرات ژنتیکی روی میکروبهای انسانی در سه سال اول زندگی مؤثر هستند البته این تأثیرات نسبت به عوامل محیطی بسیار کم رنگ تر هستند. (۱) میکروبهای روده در یک تا دو سال اول زندگی از طریق رژیم شیر پر چرب و بعد رژیم پر کربوهیدرات تکامل می یابند و تقریباً در طول زندگی فرد ثابت می مانند. مصرف آنتی بیوتیک به مدت ۵ روز می تواند ترکیب میکروب روده را تا یک ماه کاهش دهد. حتی برخی جمعیت های میکروبی تا شش ماه بازایی نمی شوند. از طرفی مصرف آنتی بیوتیک در نوزاد باعث کاهش تعداد گونه های ضد چاقی مثل بیفیدوباکتريا و باکترئیدت ها می شود. پس از قطع درمان

6. Protella  
7. Bacteroides fragilis  
8. C-reactive protein (CRP)  
9. Actinobacteria  
10. Bifidobacterium longum

1. Staphylococcus aureus  
2. Clostridium difficile  
3. Enterobacteriaceae  
4. Streptococcus  
5. Bifidobacterium

وزن شیب خطی مرتبط با تغذیه کم کالری و پر کالری را در نسبت باکترئیدت ها و فرمیکتس ها نشان می دهند. (۲۰) سوال کلیدی این است که چه همراهی مثبت و منفی بین فراوانی باکترئیدت ها با تغییر وزن منجر به تعادل انرژی مثبت و منفی یا تغییر در ذخایر توده چربی بدن خواهد شد. به طور مثال آیا تغییر میکروب روده القا شده از طریق لیپوساکشن یعنی کاهش توده چربی بدون تعادل منفی انرژی نیز می تواند مفید باشد. هنوز مطالعات بیشتری برای پاسخ به این سوالات لازم است. (۲۰ و ۱)

### درمانهای میکروبی مؤثر برای چاقی:

انواع درمان بر اساس تغییرات میکروبی روده شامل افزایش جمعیت میکروبهای مطلوب از طریق مصرف پره بیوتیک، پرو بیوتیک، سین بیوتیک (ترکیب پروبیوتیک و پره بیوتیک)، برداشتن جمعیت میکروبی مضر از طریق مصرف آنتی بیوتیک و پیوند یا انتقال مدفوع می باشند. (۵ و ۱۰ و ۵۹ و ۵۷)

### انتخاب مواد غذایی با محتوای پره بیوتیک:

ترکیب میکروبی پس از ۲۴ ساعت از شروع رژیم غذایی پرچرب/ کم فیبر یا پرفیبر/ کم چرب تغییر می کند اما تأثیر آن ۱۰ روز پس از مداخله دیده می شود. فیبرهای رژیم غذایی که توسط میزبان هضم نمی شوند ترکیب میکروب روده را در مدت زمان کوتاهی مستقل از تأثیر روی زمان عبور روده تغییر می دهند. کربوهیدراتهای قابل تخمیر (گلوکان، گالاتان، فروکتان و...) به آسانی توسط بیفیدوباکترها تخمیر می شوند. (۶۰) مصرف پره بیوتیک گالاتکتوزیل الیگوساکارید، جذب منوساکارید از روده ها را با تغییر فعالیت منوساکارید میزبان کاهش می دهد و باعث فعال شدن مسیرهای گلیکولیتیک می شود. با کاهش فعالیت آنزیم های لیپوزنیک و سنتز اسید چرب کاهش سطح تری گلیسرید کبدی میسر می گردد. (۴۷ و ۵) تغذیه موش ها با پره بیوتیک (شامل نشاسته مقاوم)، فرمیکتس ها را کاهش داده و باعث افزایش بیفیدوباکترها می شود. همچنین در موش های با تغذیه رژیم پرچرب، دیابتی و یا چاق، درمان پره بیوتیک حساسیت به لپتین و متغیرهای متابولیک را بهبود می بخشد. (۶۱ و ۶۲) مصرف اینولین - فرم فروکتان در خانم های چاق به مدت سه ماه باعث افزایش بیفیدوباکترها و فکالی باکتریوم پرازنیتزی و کاهش مارکرهای التهابی و دیابت تیپ II می شود. (۴۷ و ۶۰) مصرف اینولین - فرم فروکتان به عنوان پره بیوتیک باعث ثبات وزن در افراد عادی می شود. (۶۰) کاهش تولید SCFAs توسط پره بیوتیک گزیلو - الیگوساکارید یا اینولین/ گزیلو - الیگوساکارید باعث کنترل اشتها در افراد با مقاومت به انسولین شده و به دنبال آن سطح LPS نیز کاهش می یابد. (۴۷) دادن مقدار کمی رژیم تیپ اینولین - فروکتو الیگوساکارید به افراد باعث تکثیر کلنی میکروبی سالم شامل بیفیدوباکترها، لاکتوباسیلوس، رزبوریا<sup>۱۲</sup> و فکالی باکتریوم می شود. این رژیم باعث کاهش گرسنگی، کاهش سطح قند پس از غذا خوردن و سیری قابل توجه پس از غذا خوردن می شود و همچنین باعث افزایش

13. Roseburia

آدولوسنتیس<sup>۱</sup> گزارش شده است. (۵۲) سطوح کلستریدیوم بوتیلیکوم<sup>۲</sup>، کلستریدیوم هیستولیتیکوم<sup>۳</sup>، یوباکتریوم رکتاله<sup>۴</sup> و کلستریدیوم کوکسیدیس همراه با کاهش وزن کاهش می یابند. (۵۱ و ۴۵) پس از یکسال از تغییر رژیم غذایی و کاهش وزن، سطوح باکترئیدت های روده افراد چاق مثل افراد طبیعی می گردد. (۴۲) گونه متانو بروی باکتر<sup>۵</sup> بیشتر در روده افراد با آنورکسی نروزا مشاهده می شود و شاید نشانه تطابق با رژیم با کالری خیلی کم یا به دلیل بیبوست بیماران باشد. (۵۳) در مطالعه روی میکروبهای روده بیماران چاق قبل و بعد از جراحی باریاتریک مشاهده کردند که گونه های باکترئیدت و پروتلا در بیماران چاق به نسبت افراد لاغر قبل از جراحی کمتر است و در ماه سوم پس از جراحی افزایش می یابد و به نوع کالری مصرفی بسیار مرتبط است. (۵۴ و ۶) گونه های اشرشیا کولی<sup>۶</sup> در ماه سوم بعد از جراحی افزایش می یابد که نسبت عکس با سطوح لپتین و توده چربی دارند و این اثر به صورت مستقل از تغییرات رژیم غذایی رخ می دهد. باکتریهای اسید لاکتیک شامل گروههای لاکتوباسیلوس، لاکونوستوک<sup>۷</sup>، پدیوکوکوس<sup>۸</sup> و بیفیدوباکترها در ماه سوم بعد از جراحی کاهش می یابند. گونه فکالی باکتریوم پرازنیتزی<sup>۹</sup> در بیماران دیابتی کاهش می یابد و با اثرات منفی روی مارکرهای التهابی قبل از جراحی همراه است و در تمام مدت پیگیری بعد از جراحی به صورت مستقل از تغییرات رژیم غذایی باقی می ماند. نتایج این مطالعه نشان داده است که تغییرات ترکیب میکروبی روده پس از شرایط گرسنگی ناشی از جراحی RYGB به سرعت رخ می دهند. (۵۴) در پیگیری بعدی، تعداد آرکته<sup>۱۰</sup> و فرمیکتس ها در بیماران جراحی باریاتریک کاهش می یابد اما در عوض تعداد گاما پروتوباکترها<sup>۱۱</sup> و فکالی باکتریوم پرازنیتزی افزایش می یابد. (۵۴ و ۳۶ و ۲۰) مصرف مهارکننده های پمپ پروتون<sup>۱۲</sup> پس از جراحی باریاتریک به دلیل تداخل با میکروب روده (افزایش فرمیکتس ها و کاهش باکترئیدت ها) می تواند روی این روند اثر منفی داشته باشد. (۵۶ و ۵۵)

مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیک های داکسی سیکلین و هیدروکسی کلروکین با تغییر تعداد و نوع فلور میکروبی (کاهش باکترئیدت ها، فرمیکتس ها و لاکتوباسیلوس ها) باعث بروز چاقی آتی در فرد می شوند. (۳۴)

اگرچه، در افراد چاق نسبت باکترئیدت ها به فرمیکتس ها کاهش می یابد اما با کاهش وزن تعداد باکترئیدت ها افزایش می یابد و این تغییر نسبت میکروبی با رژیم غذایی کم کربوهیدرات در مقابل کم چرب متفاوت خواهد بود. (۱) مطالعات انسانی در زمان کاهش وزن یا افزایش

1. Bifidobacterium adolescentis
2. Clostridium butylicum
3. Clostridium histolyticum
4. Eubacterium rectale
5. Methanobrevibacter
6. Escherichia coli
7. Leuconostoc
8. Pediococcus
9. Faecalibacterium prausnitzii
10. Archaea
11. Gammaproteobacteria
12. Proton pump inhibitor (PPI)

متابولیک در بیماران با استئاتوهایپاتیت غیر الکلی شده اند. (۴۷) مصرف مکمل پروبیوتیک لاکتوباسیلوس پس از RYGB باعث کاهش وزن بیشتر و کاهش رشد بیش از حد باکتری ها در مقایسه با پلاسبو می شود. (۴۱)

### درمان آنتی بیوتیک:

مطالعات براساس مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف برای تغییر میکروبیهای روده فاقد حمایت اخلاق پژوهشی است و بیشتر مطالعات روی مصرف آنتی بیوتیک های اختصاصی با طیف اثر محدود روی یک هدف میکروبی خاص استوار است تا از مقاومت میکروبی و عوارض جانبی مصرف آنتی بیوتیک پرهیز گردد. بنابراین اکثر نتایج از آنالیز مطالعات حیوانی بیان شده است. (۳۵ و ۱۵ و ۸) مصرف وانکومايسين (ضد فرمیکتس ها) به مدت ۸ هفته از افزایش وزن حیوانات روی رژیم غنی از چربی پیشگیری می کند. تجویز ۸ هفته ای آمپی سیلین، نئومایسین و مترونیدازول به صورت ترکیبی در موش روی رژیم پر چرب باعث بهبود سیگنال انسولین و تحمل گلوکز شده است. (۱۵ و ۸) درمان آنتی بیوتیک با کاهش باکتریوئیدت ها و فرمیکتس ها باعث تغییر شماری از باکتری ها و سطوح LPS می شود. (۷۳)

### پیوند یا انتقال مدفوع:

تغییر میکروب روده از طریق پیوند یا انتقال مدفوع نیز میسر است ولی برای بیماریهای خاص در نظر گرفته می شود. تغییر میکروبیهای روده باعث کاهش نفوذپذیری (و بنابراین اندوتوکسمی) شده و محافظت علیه سندرم متابولیک رخ می دهد. (۸) انتقال میکروبیهای روده فرد لاغر به چاق پس از ۶ هفته باعث بهبود حساسیت به انسولین می شود. (۱۹) پیوند یا انتقال مدفوع باعث کاهش سطوح تری گلیسرید ناشتا و افزایش حساسیت به انسولین محیطی و کبدی در بیماران با سندرم متابولیک می شود. (۵)

### نتیجه گیری:

غذا منبعی از میکروبیهاست. میکروبیهای روده اثرات فیزیولوژیک (مثل هموستاز انرژی، کنترل وزن) و پاتولوژیک (مثل التهاب، مقاومت به انسولین و افزایش وزن) روی بدن انسان دارند. میکروبیهای روده در کنار عوامل ژنتیکی، رفتارهای فردی و عوامل محیطی در بروز و بسط بیماریهای متابولیک دخیل هستند. امروزه، میکروبیهای روده به عنوان یک عضو میکروبی در انسان شناخته می شوند و اثبات نقش میکروفلورای روده در حفظ سلامت انسان باعث قوت گرفتن ایده دستکاری میکروفلورای روده در جهت ارتقا سلامت گردیده است. مکانیسم های مختلفی می توانند باعث تغییر متابولیت روده به سمت ذخیره انرژی بشوند. اولین مکانیسم شامل نقش میکروب روده در افزایش ظرفیت تولید انرژی از رژیم غذایی می باشد. مکانیسم دوم شامل تغییر سطح LPS و فعال شدن مکانیسم های التهابی و شروع چاقی و دیابت II است. بنابراین، استراتژی های خاص برای تعدیل اثر تغذیه پر چرب روی وقوع بیماریهای متابولیک می تواند مثر باشد. مطالعات اخیر اثرات مفید درمانهای پره بیوتیک و پروبیوتیک را روی سطوح چربی، قندخون و مارکرهای التهابی افراد

سطح پپتید شبه گلوکاگون و پپتید YY (پپتیدهای مترشحه از روده و عامل احساس سیری و تعادل انرژی) می شود. (۱)

مصرف پره بیوتیک الیگوفروکتوز باعث کاهش وزن در افراد چاق می شود. (۱۹) هیچ شواهدی نیست که نشان دهد اضافه کردن پره بیوتیک ها به شیر نوزادان باعث بهبود رشد آنان می شود اما در افراد مسن باعث بهبود عملکرد ایمنی می گردد. (۵) به طور کلی، افزایش باکتری های مطلوب در روده را می توان از طریق تجویز پره بیوتیک تسهیل بخشید. (۶۳ و ۸)

### درمان پروبیوتیک:

در مطالعات اثر ضد چاقی شاخصی با گونه های لاکتوباسیلوس گاسری<sup>۱</sup>، لاکتوباسیل پلانترایوم<sup>۲</sup>، لاکتوباسیل کازی<sup>۳</sup> و لاکتوباسیلوس سالیواریوس<sup>۴</sup> دیده شده است. گونه های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس<sup>۵</sup>، لاکتوباسیلوس روتری<sup>۶</sup>، لاکتوباسیلوس اینگلووی<sup>۷</sup> و لاکتوباسیلوس فرمنتوم<sup>۸</sup> در افزایش وزن دخیل هستند و اکثر پروبیوتیک های حاوی لاکتوباسیلوس موجود در بازار را تشکیل می دهند. (۳۵ و ۱۶ و ۸ و ۴۴ و ۵۳ و ۵۷ و ۵۸ و ۶۸ و ۶۴) مصرف پروبیوتیک لاکتوباسیلوس گاسری باعث کاهش چربی کل بدن (زیرجلدی و احشائی) ظرف ۸-۱۲ هفته شده و کاهش وزن ۱/۴٪ در بیماران چاق در مقایسه با گروه کنترل رخ می دهد. (۶۹ و ۴۰)

مصرف پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس<sup>۹</sup> با یا بدون بیفیدوباکتریا در خانم های باردار، افزایش وزن در یک تا دو سال اول زندگی نوزاد را کاهش می دهد اما اثر آن پس از دو تا چهار سال کاهش می یابد. (۶۹ و ۲۶)

به طور کلی مصرف پروبیوتیک ها در افراد سالم ایمن می باشد ولی در افراد با ضعف ایمنی، ناتوان و بیماریهای مزمن به دلیل خطر سپسیس بایستی با احتیاط مصرف شوند. (۷۰ و ۵۹)

### درمان سین بیوتیک:

مصرف سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریا و فروکتوالیگوساکارید در یک ماه اول زندگی نوزادی تأثیری روی کنترل وزن نوزادان در مقایسه با گروه کنترل نداشته است. (۷۱) مصرف سین بیوتیک VSL#3 شامل بیفیدوباکتریا، لاکتوباسیلوس، استرپ ترموفیلوس<sup>۱۰</sup> یا پروبیوتیک لاکتوباسیلوس پاراکازنی باعث کاهش وزن در موش ها علیرغم دریافت رژیم پر چرب می گردد. (۷۲ و ۶۲) مصرف سین بیوتیک همچنین باعث افزایش سوراویال و فعالیت پروبیوتیک و تحریک کلنی بیفیدوباکتریا و لاکتوباسیلوس در میزبان می شود. (۵۹) مصرف سین بیوتیک بیفیدوباکتریا لانگوم<sup>۱۱</sup> و الیگوفروکتوز باعث کاهش اندوتوکسمی

1. Lactobacillus gasseri
2. Lactobacillus plantarum
3. Lactobacillus casei
4. Lactobacillus salivarius
5. Lactobacillus acidophilus
6. Lactobacillus reuteri
7. Lactobacillus ingluviei
8. Lactobacillus fermentum
9. Lactobacillus rhamnosus
10. Streptococcus thermophilus
11. Bifidobacterium longum

شیوه ها و استراتژیهای نوین با هدف کمک به کاهش وزن و حفظ وزن ایده آل فرد از بروز بیماریهای متابولیک و عوارض مرتبط با آن پیشگیری می کنند و باعث ارتقا سلامت فرد می گردند. (۷۷-۷۴)

هنوز ترکیب ایده آل میکروبیهای روده به خوبی شناخته شده نیست و مطالعات بیشتری برای بررسی دقیق تفاوت میکروبیهای روده افراد چاق و لاغر و اثرات تقابل میکروب - میزبان احساس می گردد.

چاق با تغییر بر روی میکروبیهای خاص (بیفیدوباکتیریا، لاکتوباسیلوس ، فکالی باکتریوم پرازنیتزی) نشان داده اند. غذاهای حاوی پره بیوتیک مثل کربوهیدراتهای غیر قابل جذب نیز روی میکروب های روده تأثیر گزار بوده اند و اندوتوکسمی و التهاب سندرم متابولیک را کاهش داده اند. بنابراین، استراتژیهای خاص برای تعدیل میکروبیهای روده، ابزار مفید و قدرتمندی برای کاهش اثرات تغذیه پرچرب روی بروز بیماریهای متابولیک خواهند بود.

## REFERENCES:

- Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:493-501.
- Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011;130:202-12.
- Candela M, Maccaferri S, Turrone S, Carnevali P, Brigidi P. Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *Int J Food Microbiol* 2010;140:93-101.
- Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcellin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56:305-9.
- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med* 2016;8:42.
- Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012;2012:879151.
- Kocelak P, Zak-Gołab A, Zahorska-Markiewicz B, Aptekorz M, Zientara M, Martirosian G, et al. Resting energy expenditure and gut microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2816-21.
- Requena T, Cotter P, Shahar DR, Kleiveland CR, Martínez-Cuesta MC, Peláez C, et al. Interactions between gut microbiota, food and the obese host. *Trends Food Sci Technol* 2013;34:44-53.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
- Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J* 2016;15:43.
- Neyrinck AM, Possemiers S, Verstraete W, De Backer F, Cani PD, Delzenne NM. Dietary modulation of clostridial cluster XIVa gut bacteria (Roseburia spp.) by chitin-glucan fiber improves host metabolic alterations induced by high-fat diet in mice. *J Nutr Biochem* 2012;23:51-9.
- Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013;69:52-60.
- Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:5-16.
- Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010;18:190-5.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
- Aron-Wisniewsky J, Gaborit B, Dutour A, Clement K. Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:338-48.
- Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes* 2013;5:3-17.
- Lambert JE, Parnell JA, Han J, Sturzenegger T, Paul HA, Vogel HJ, et al. Evaluation of yellow pea fibre supplementation on weight loss and the gut microbiota: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2014;14:69.
- Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:585-97.
- DiBaise JK, Frank DN, Mathur R. Impact of the gut microbiota on the development of obesity: current concepts. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012;1:22-7.
- Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved Shifts in the Gut Microbiota Due to Gastric Bypass Reduce Host Weight and Adiposity. *Sci Transl Med* 2013;5:178ra41.
- Bondia-Pons I, Maukonen J, Mattila I, Rissanen A, Saarela M, Kaprio J, et al. Metabolome and fecal microbiota in



- monozygotic twin pairs discordant for weight: a Big Mac challenge. *FASEB J* 2014;28:4169-79.
23. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26050.
  24. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1023-30.
  25. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr* 2011;94:2000S-5S.
  26. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes care* 2010;33:2277-84.
  27. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health* 2012;48 Suppl 3:1-6.
  28. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008;88:894-9.
  29. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, Martín-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010;104:83-92.
  30. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-21.
  31. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:522-9.
  32. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr* 2012;96:544-51.
  33. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
  34. Angelakis E, Million M, Kankoe S, Lagier JC, Armougom F, Giorgi R, et al. Abnormal weight gain and gut microbiota modifications are side effects of long-term doxycycline and hydroxychloroquine treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3342-7.
  35. Angelakis E, Merhej V, Raoult D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis* 2013;13:889-99.
  36. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int* 2015;2015:806248.
  37. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53:606-13.
  38. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013;5:10.
  39. Scheepers LE, Penders J, Mbakwa CA, Thijs C, Mommers M, Arts IC. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:16-25.
  40. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab* 2015;22:516-30.
  41. Cardinelli CS, Sala PC, Alves CC, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. *Obes Surg* 2015;25:346-53.
  42. Aron-Wisnewsky J, Clement K. The effects of gastrointestinal surgery on gut microbiota: potential contribution to improved insulin sensitivity. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:454.
  43. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010;31:817-44.
  44. Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes* 2015;6:431-9.
  45. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7:91-109.
  46. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1720-4.
  47. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:73-83.
  48. Karlsson CL, Önnertfalt J, Xu J, Molin G, Ahnén S, Thorn-

- gren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity* 2012;20:2257-61.
49. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J* 2013;7:880-4.
  50. Bik EM. You Lose Some, You Win Some: Weight Loss Induces Microbiota and Metabolite Shifts. *EBioMedicine* 2015;2:806-7.
  51. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758-67.
  52. Santacruz A, Marcos A, Wörnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2009;17:1906-15.
  53. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One* 2009;4:e7125.
  54. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-57.
  55. Ward EK, Schuster DP, Stowers KH, Roysse AK, Ir D, Robertson CE, et al. The effect of PPI use on human gut microbiota and weight loss in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2014;24:1567-71.
  56. Austin GL, Ward EK. Response to Letter to the Editor Re: The Effect of PPI Use on Human Gut Microbiota and Weight Loss in Patients Undergoing Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 2015;25:1070.
  57. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* 2012;53:100-8.
  58. Million M, Raoult D. Species and strain specificity of *Lactobacillus* probiotics effect on weight regulation. *Microb Pathog* 2013;55:52-4.
  59. Quigley EM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:593-603.
  60. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Gut microbiota and metabolic disorders: how prebiotic can work? *Br J Nutr* 2013;109 Suppl 2:S81-5.
  61. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011;60:2775-86.
  62. da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp* 2013;28:1039-48.
  63. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:631-4.
  64. Angelakis E, Bastelica D, Ben Amara A, El Filali A, Dutour A, Mege JL, et al. An evaluation of the effects of *Lactobacillus ingluviei* on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. *Microb Pathog* 2012;52:61-8.
  65. Million M, Raoult D. The role of the manipulation of the gut microbiota in obesity. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:25-30.
  66. Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:817-25.
  67. Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, et al. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1460-6.
  68. Million M, Raoult D. Species and strain specificity of *Lactobacillus* probiotics effect on weight regulation. *Microb Pathog* 2013;55:52-4.
  69. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res* 2013;69:144-55.
  70. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
  71. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills D, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of two prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:216-25.
  72. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition* 2013;29:591-6.
  73. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DM, Schenka AA, Latuf-Filho P, Vassallo J, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat

fed mice. *Diabetologia* 2012;55:2823-34.

74. Nozari N, Pourshams A, Mokhtare M. Gastroenterologist Role in Bariatric Surgeries. *Govaresh* 2015;20:151-60.
75. Nozari N. The Effect of Intentional Weight Loss on Gastrointestinal Cancers in Obese People. *Govaresh* 2016;21:87-92.
76. Nozari N, Pourshams A, Mokhtare M. Review of Current Anti-Obesity Drugs in Obese Adults. *Govaresh* 2015;20:18-26.
77. Nozari N. Screening and management of Metabolic Syndrome. *Shiraz E-Med J* 2011;12:144-9.