

Diabetes Mellitus'ta Mikrobiyotanın Rolü ve Hedeflenmesi

Zinnet Şevval AKSOYALP^{1,2}  , Cahit NACİTARHAN¹ 

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Bu makaleye yapılacak atıf: Aksoyalp ZŞ, Nacitarhan C. Diabetes Mellitus'ta Mikrobiyotanın Rolü ve Hedeflenmesi. Turk J Diab Obes 2021;1: 51-58.

ÖZ

İnsanlarda çoğu kalın bağırsakta olmak üzere 100 trilyonun üzerinde mikrobiyal hücre bulunmaktadır ve bu organizmaların tamamı bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılmıştır. Bağırsak mikrobiyotası gastrointestinal mukoza geçirgenliğinde, bağırsak hormonlarının salımında ve polisakkaritlerin fermentasyonu ve emiliminde önemli rol oynamaktadır. Buna ek olarak bağırsak mikrobiyotası konak bağışıklık sisteminde, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde ve besinlerden enerji üretilmesinde önemli bir role sahiptir. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında simbiyotik ve patojen bakteriler denge hâlinde bulunmaktadır. Bu dengenin bozulması hem hayvanlarda hem de insanlarda immünolojik ve metabolik bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir.

Diabetes mellitus hiperglisemi ile belirgin kronik bir hastalıktır. Son yirmi yılda diabetes mellitus insidansı tüm dünyada hızlı bir şekilde artmış ve önemli bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin yanında bağırsak mikrobiyotası da diabetes mellitus ile ilişkilendirilmiştir. Birçok çalışmada diyabetik hastaların bağırsak mikrobiyotasında orta derecede disbiyozis olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda diyabet gelişimi ile bağırsak mikrobiyota bileşimi arasındaki ilişki hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Bu derlemede bağırsak mikrobiyotası ve diabetes mellitus arasındaki ilişkiye odaklanılarak, diyabet tedavisinde terapötik olarak bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinin sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyota, Diabetes mellitus, İnflamasyon, Probiyotikler, Prebiyotikler

The Role and Targeting of Microbiota in Diabetes Mellitus

ABSTRACT

There are over 100 trillion microbial cells in the human, mostly in the large intestine, and all of these organisms are gut microbiota. The gut microbiota plays an important role in gastrointestinal mucosal permeability, the secretion of intestinal hormone and fermentation and absorption of dietary polysaccharides. In addition, gut microbiota play an important role in the host's immune system, regulation of inflammatory processes and energy production from foods. Symbiotic bacteria and pathogenic bacteria are in equilibrium in the gut microbiota of healthy organisms. The imbalance of gut microbiota has been associated with increased immunological and metabolic disorders in both animals and humans.

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by hyperglycemia. The incidence of diabetes mellitus has increased rapidly throughout the world in the last twenty-years and has become an important public health problem. Besides genetic and environmental factors, diabetes mellitus has also been associated with gut microbiota. Many studies have shown that diabetic patients have moderate dysbiosis in gut microbiota. However, the relationship between diabetes development and gut microbiota composition remains unclear in humans. In this review, we aimed to focus on the relationship between gut microbiota and diabetes mellitus, and to discuss the results of modulation gut microbiota therapeutically in the treatment of diabetes mellitus.

Keywords: Microbiota, Diabetes mellitus, Inflammation, Probiotics, Prebiotics

ORCID: Zinnet Şevval AKSOYALP / 0000-0002-7822-3154, Cahit NACİTARHAN / 0000-0003-2601-4921

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Zinnet Şevval AKSOYALP

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel: 0 (232) 329 35 35-6162 • E-posta: sevalaksoyalp@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.711605

Geliş tarihi / Received : 06.04.2020

Revizyon tarihi / Revision : 21.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 30.12.2020

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) tüm dünyanın ortak bir sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonunun yayımladığı Diyabet Atlası'nın 9. baskısında 2019 yılında dünyada yaklaşık 463 milyon yetişkin (20-79 yaş arasında) diyabetik birey olduğu tahmin edilmekte ve bu sayının 2045 yılında 700 milyona ulaşacağı bildirilmektedir (1). Hem genetik hem de çevresel faktörlerin diyabete özellikle tip 2 diabetes mellitus (T2DM) patogenezinde katkıda bulunduğu bilinmektedir ve bağırsak mikrobiyotasının da diyabet gelişiminde önemli bir çevresel faktör olduğu ortaya koyulmuştur (2).

İnsan bağırsağı 2000'den fazla türe ait trilyonlarca mikroorganizmayı barındırmaktadır ve bu mikroorganizmaların tamamı bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılmaktadır (3). Mikrobiyota gelişiminin anne karnında başladığı düşünülmektedir ve plasenta veya amniyon sıvısında da mikroorganizmalar saptanmıştır (4, 5). Doğumdan sonra mikrobiyal kolonizasyon devam etmekte ve gebelik yaşı, doğum şekli (normal/sezaryen), diyet (emzirme/formül mama) ve antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir (4). İnsan bağırsak mikrobiyotası 2 ila 5 yaşları arasında yetişkinlerin bağırsak mikrobiyota özelliklerine ulaşmaktadır (4).

Bağırsak mikrobiyotasının ayrı bir endokrin organ olduğu ve konağın enerji homeostazının korunmasında ve bağırsıklığın uyarılmasında rol oynadığı öne sürülmektedir (6). Bağırsak mikrobiyotası ile konak arasındaki simbiyotik ilişkiyi etkileyen faktörler metabolik hastalıkların gelişimini tetikleyebilir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıkların oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (7). Bu derlemede bağırsak mikrobiyotası ile diyabet hastalığı arasındaki ilişkinin olası mekanizmalarına, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere ve terapötik yaklaşımlara odaklanılmıştır.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ve TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM); pankreatik beta hücrelerinin yıkımı sonucu meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Son yıllarda T1DM insidansında genetik faktörler ile açıklanamayan bir artış olduğu ve epigenetik ve çevresel faktörlerin de bu hastalıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir (8). Diyet ve antibiyotik kullanımı gibi yaşam tarzı değişikliklerinin ve sıkı hijyen uygulamalarının bağırsak mikrobiyotası bileşiminde değişikliğe yol açarak T1DM insidansına etki edebileceği rapor edilmiştir (8). Obez olmayan diyabetik (NOD, *non-obese diabetic*) farelerde spontan olarak T1DM gelişmektedir (9). NOD fare modelinin başarılı bir şekilde oluşturulmasında genetik ve çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. Steril bir ortamda NOD farelerde diyabet

gelişimi gözlemlenirken, mikrobiyal ortamda bu farelerde T1DM insidansı azalmaktadır (10). Wen ve ark. (2008) spesifik mikrobiyal uyarımları tanıyan multipl doğal immün reseptör için bir adaptör olan MyD88 (*Myeloid differentiation primary response 88*) proteini silinmiş NOD farelerde bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada MyD88 proteini olmayan ve spesifik-patojen barındırmayan (SPF, *specific pathogen free*) NOD farelerde T1DM'nin gelişmediği gösterilmiştir. Bu koşullar altında otoimmün diyabetin gelişimi için MyD88 sinyal yolağının gerekli olduğu saptanmıştır. MyD88 proteini silinmiş farelerin bağırsak mikrobiyotası bileşiminin değişmesi bu farelerde T1DM gelişmemesinin nedeni olarak gösterilmiştir. Sonuç olarak bu bulgular bağırsak mikrobiyotasının T1DM'ye yakınlığı değiştiren epigenetik bir faktör olduğunu göstermektedir (11).

Diyabete yatkın (BBDP, *BioBreeding Diabetes Prone*) farelere antibiyotik karışımı [sulfametoksazol (1.2 g/L)-trimetoprim (240 mg/L) ve kolistin sulfat (1.0 g/L)] uygulanması sonucu T1DM gelişme riskinin azaldığı saptanmıştır (12). Ayrıca T1DM başlangıcında diyabete yatkın sıçanlar ile diyabete dirençli (BBDR, *BioBreeding Diabetes Resistant*) sıçanların bağırsak mikrobiyotası arasında önemli miktarda farklılık olduğu tespit edilmiştir. Diyabete yatkın sıçanlarda *Bacteroides*, *Ruminococcus* ve *Eubacterium* oranı yüksek iken *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* gibi probiyotik benzeri mikrobiyota oranının düşük olduğu görülmüştür (13). Bu çalışmalarda mikrobiyal değişimler hem hastalığın başlamasından önce hem de hastalıktan sonra meydana gelmiştir. Bağırsak mikrobiyotası ile T1DM arasındaki nedensel ilişki hâlâ belirsizdir, daha fazla girişimsel çalışmaya ihtiyaç vardır (14).

Normal doğan çocuklara göre sezaryen ile doğan çocuklarda T1DM oranının daha yüksek olduğu görülmüş ve bu durum doğum sırasında bebeğin maruz kaldığı mikrobiyota ile ilişkilendirilmiştir (15). Genetik olarak T1DM riski fazla olan çocuklar ile aynı yaşlardaki sağlıklı çocukların bağırsak mikrobiyotası bileşimi karşılaştırıldığında risk grubunda mikrobiyotanın daha az çeşitlilikte ve dinamiklikte olduğu görülmüştür (16). Diyabeti Önleme ve Öngörme (DIPP, *Diabetes Prevention and Prediction*) çalışmasında ise yeni başlangıçlı T1DM'li bireylerde kontrol grubuna göre bağırsak mikrobiyotası içeriğinin farklı olduğu saptanmıştır (17).

Bağırsak mikrobiyotası aracılığı ile sindirilemeyen kompleks karbonhidratlardan ve bitki polisakkaridlerinden büti-rat, laktat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretilmektedir. KZYA'lar GPR41 (FFAR3) ve GPR43 (FFAR2) gibi G-protein kenetli reseptörlerine bağlanarak enerji kullanımını düzenlemektedir (18). Adipoz dokuda KZYA-bağımlı GPR43 aktivasyonunun insülin sinyalini düzenlediği ve yağ birikimini engellediği gösterilmiştir (19).

Bütirat enteroendokrin L hücrelerinden glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) salımı ile iştahı baskılamaktadır (20). GLP-1'in artışı ise insülin duyarlılığını arttırmakta ve adipoz dokuda yağ birikimini engellemektedir (Şekil 1) (20). T1DM'de çekal laktat seviyesinde artma ve bütirat seviyesinde ise azalma olduğu saptanmıştır ve KZYA üreten bakterilerdeki değişikliğin bağırsak permeabilitesini etkileyerek T1DM'de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (21). Brown ve ark. (2011) tarafından laktatın bütirata dönüşerek müsin sentezini indüklediği ve epitel hücrelerde sıkı bağlantıları artırarak hücre bütünlüğünü iyileştirdiği saptanmıştır. Laktat; asetat ve propiyonat gibi diğer KZYA'lara dönüştüğünde ise müsin sentezini indüklememiştir (17). Böylece T1DM gelişiminde intestinal permeabilite ve bütiratın önemli olduğu öne sürülmüştür. Ek olarak bütirat antiinflamatuvar özellikleri ve epitel hücrelere bakteriyel geçişi azaltması ile kolon sağlığına katkı sağlamakta, böylece geçirgen bağırsak sendromunu önlemektedir (Şekil 1) (22).

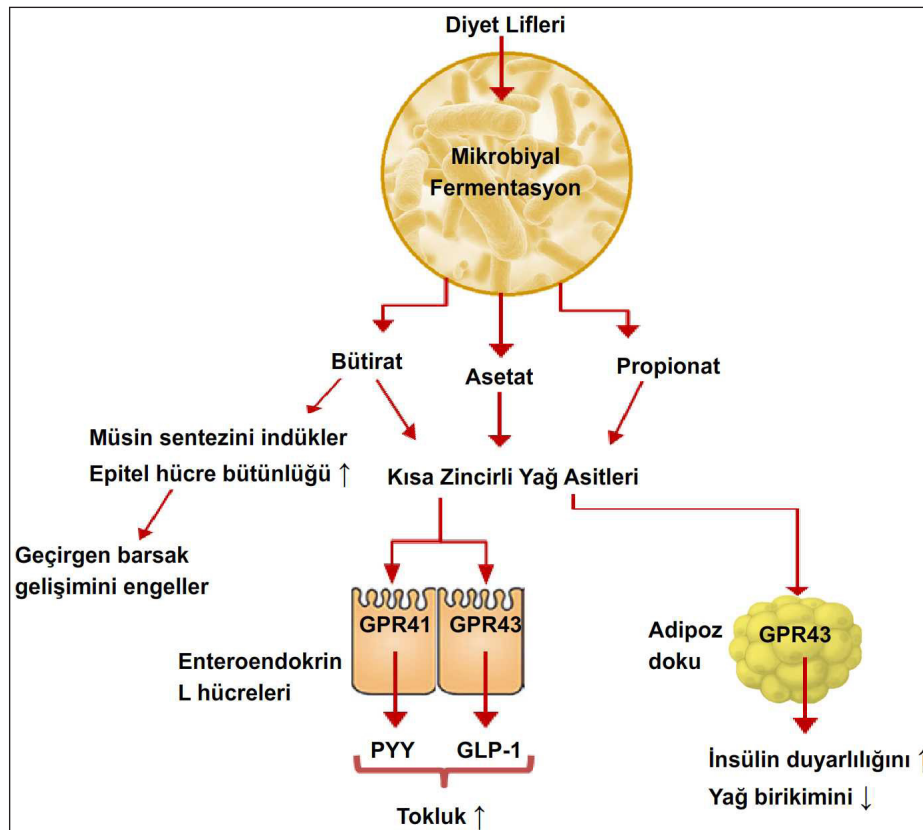
Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin T1DM ile ilişkisi çeşitli insan çalışmalarında da rapor edilmiş ve 4 vaka-kontrol çalışmasında sağlıklı ve otoimmün bozukluğa sahip çocukların bağırsak mikrobiyotaları arasında fark olduğu görülmüştür. T1DM olan çocuklarda doğumdan yaklaşık 6 ay sonra *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının düşük seviyede olduğu gözlemlenmiş ve *Bacteroidetes/Firmicutes*

oranının öngörülen otoimmün problemler için erken bir tanı belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır (23). Genetik olarak T1DM'ye yatkın 33 çocuğun bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve çeşitliliğinin incelendiği bir çalışmada diyabetik çocuklarda bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinin %25 azalmış olduğu raporlanmış ve bağırsak mikrobiyotası değişiminin T1DM gelişimine özgü olduğu öne sürülmüştür (24).

TİP 1 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE MİKROBİYOTANIN HEDEFLENMESİ

T1DM tedavisinde beta hücre proliferasyonunu artırmak, otoimmüniteyi ve beta hücre apoptozunu azaltmak amaçlanmaktadır. Lavasani ve ark. tarafından yapılmış bir otoimmün fare modeli çalışmasında *Lactobacillus plantarum* türünden elde edilen probiyotik karışımının uygulanması ile antiinflamatuvar interlökin-10 üretiminin arttığı, inflamatuvar sitokin olan interferon- γ (IFN γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretiminin ise azaldığı saptanmıştır (25). Başka bir çalışmada ise T1DM-dirençli farelerin gastrointestinal sistemlerinden izole edilmiş iki *Lactobacillus* türünün etkisi araştırılmış ve *Lactobacillus johnsonii* uygulamasının hastalığın başlamasını geciktirdiği veya engellediği bulunmuştur (26).

Glutamatın metaboliti olan γ -amino bütirik asit (GABA); asidik strese karşı hücrel cevap olarak birçok laktik asit



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizmasına etkileri. Diyete liflerinin bağırsak mikrobiyotasında fermentasyonu sonucu bütirat, laktat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretilmekte ve bu KZYA'lar GPR41 ve GPR43 reseptörlerine bağlanmaktadır. Adipoz dokuda KZYA-bağımlı GPR43 aktivasyonu insülin sinyalini düzenlemekte ve yağ birikimini engellemektedir. Enteroendokrin L hücrelerindeki GPR41 ve GPR43 aktivasyonu glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) salımı ile iştahı baskılamaktadır. Ayrıca bütirat müsin sentezini artırarak epitel hücre bütünlüğünü artırdığı ve böylece geçirgen bağırsak sendromunu engellemektedir (54).

bakterisi tarafından üretilmektedir (27). Beta hücrelerde üretilen GABA'nın insülin üretimini ve beta-hücre proliferasyonunu artırdığı ve beta-hücre apoptozunu azalttığı öne sürülmektedir (28). Ayrıca yardımcı T hücrelerinde (CD4+T) de GABA reseptörünün bulunduğu ve T1DM ilerleyişinin de dahil olduğu inflamatuvar sürecin inhibisyonunda yer aldığı gösterilmiştir (29). Marques ve ark. tarafından (2015) yapılan çalışmada sağlıklı sıçanlara GABA-üreten *Lactobacillus brevis* uygulamasının %70 oranında serum insülinini arttırdığı ve diğer metabolik parametrelerde ise anlamlı değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur (30). Aynı grubun 2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmasında streptozotisin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlara GABA-üreten *Lactobacillus brevis* DPC 6108 uygulamasının glikoz seviyelerini anlamlı düzeyde azalttığı gözlemlenmiştir (31). Bu sonuçlar ele alındığında GABA-üreten probiyotikler T1DM için potansiyel tedavi seçeneği olabilir.

GLP-1 temelli tedavilerde T2DM'nin tedavisi hedeflenmiş olmasına karşın bu peptidin tam uzunluktaki (*full-length*) formunun T1DM tedavisi için önemli bir potansiyeli olabileceği düşünülmektedir. *Escherichia coli*'den üretilen rekombinant GLP-1 (1-37)'in hücre kültüründe insülin (1 ng/ml) üretimini uyardığı gösterilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise STZ ile T1DM oluşturulmuş farelere yüksek dozda rekombinant GLP-1(1-37) üreten probiyotik ($1,6 \times 10^{10}$ CFU/kg) 90 gün boyunca günde 2 kez uygulanmış ve insülin üretme kapasitesinde yaklaşık %30 artış ve glikoz metabolizmasında önemli oranda düzelme görülmüştür (33). Sonuç olarak T1DM ile bağırsak mikrobiyotasının ilişkili olduğu ve bu hastalığın tedavisinde bağırsak mikrobiyotasından yararlanılabileceği ortaya koyulmuştur.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS

İnsülin direncinin oluşmasında inflamatuvar yolların rolü vurgulanmaktadır. Metabolik sendrom ve T2DM'li hastalarda kayda değer endotoksemi gösterilmiştir (34). Bir çalışmada yüksek yağlı diyetle diyabet oluşturulan farelerin bağırsak permeabilitesinde artış olduğu ve endotoksemi meydana geldiği rapor edilmiştir (35). Bir başka çalışmada prediyabetik bireylerin kanlarında bazı bakteriyel DNA'ların (%85'den fazlası *Proteobacteria*) seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (36). Bu nedenle mikrobiyal endotoksinin T2DM ile ilişkili insülin direncinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca T2DM çalışmalarında KZYA'ların (özellikle bütirat) üretiminde bozukluk olduğu ortaya konulmuştur ve bu durumun T2DM'de görülen inflamasyona katkı sağlayabileceği varsayılmıştır (37).

Bir kohort çalışmasında T2DM'li hastalardan alınan dışkı örneklerinde bütirat üreten bakterilerde azalma ile karakterize orta düzeyde disbiyozis görülmüştür (38). Ayrıca T2DM'li bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroides caccae*, *Clostridiales*, *Escherichia coli* ve *Desulfovibrio* gibi fırsatçı patojen kolonileri saptanmıştır (38). T2DM bağırsak mikrobiyotası oksidatif stres yanıtında, glikoz ve dallanmış zincir aminoasit transportunda artma ve bütirat biyosentezinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (38). Sağlıklı bireyler ve T2DM'li hastalar arasında bağırsak mikrobiyal genleri açısından %3'ten fazla fark olduğu tespit edilmiştir (38). Böylece T2DM hastalarında spesifik bakteri genleri ve metabolik yolların korele olduğu gösterilmiştir. Karlsson ve ark. (2012) tarafından postmenopozal kadınlarda yapılmış tamamlayıcı bir kohort çalışmada ise T2DM'li kadınlarda bütirat üreten bakterilerinden *Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii* düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (39). İki kohort çalışmasında da *Lactobacillus* türlerinde meydana gelen artışın T2DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Zhang ve ark. (2013) tarafından prediyabetik bireylerde *Verrucomicrobiaceae* ve *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) düzeyinin önemli ölçüde azalmış olduğu raporlanmıştır (40). Shin ve ark. (2014) tarafından yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere 6 hafta boyunca metformin uygulamasının mikrobiyal profili (29 cins) değiştirdiği ve *A. muciniphila* miktarını artırdığı gösterilmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere tek başına oral *A. muciniphila* uygulamasının metabolik fonksiyonu, glikoz toleransını ve sistemik inflamasyonu düzeltiltiği saptanmıştır (41). MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) projesinden 784 insan genomunun ele alındığı bir çalışmada T2DM hastalarının bağırsak mikrobiyotasında belirgin olarak bütirat üreten taksonlarda azalma olduğu, metformin tedavisi alan hastaların bağırsak mikrobiyotasında ise artmış bütirat ve propiyonat üretimi saptanmıştır (42). Metformin tedavisi sonrasında bağırsak mikrobiyota fonksiyonunun değiştiği ve bağırsak lipit absorpsiyonunun ve inflamasyonun azaldığı bulunmuştur (42). Böylece metformin tedavisinin insan bağırsak mikrobiyotasında önemli fonksiyonel ve düzenleyici değişiklikler yaptığını dair kanıtlar sunulmuştur.

Kırk iki insan çalışmasından elde edilen verilerin derlendiği bir çalışmada T2DM ile *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* ve *Roseburia* cinslerinin negatif, *Ruminococcus*, *Fusobacterium*, and *Blautia* cinslerinin ise pozitif korele olduğu öne sürülmüştür (43). *Lactobacillus* cinsi ise birçok çalışmada tespit edilmiş olmasına karşın bu çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlık olduğu bulunmuştur (43).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE MİKROBİYOTANIN HEDEFLENMESİ

Asetat, bütirat ve propiyonat gibi KZYA'lar GPR41 ve GPR43'e bağlanarak GLP-1, GLP-2, gastrik inhibitör polipeptid (GIP), peptid YY ve leptin ekspresyonunu upregüle ederken, ghrelini downregüle etmekte ve konak enteroendokrin sistemi ile etkileşmektedir (19). T2DM'de bütirat üreten bakterilerin önemi bir insan fekal transplantasyon çalışması ile gösterilmiştir. Zayıf bir bireyden insülin-dirençli bir bireye fekal mikrobiyota transplantasyonu yapılmasının ince bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirerek periferik insülin direncini iyileştirdiği saptanmıştır (44). Bu çalışmada *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium spp.* ve *Eubacterium hallii* gibi bütirat üreten bakterilerin T2DM'yi azaltan potansiyel probiyotikler olduğu belirtilmiştir (44).

T2DM tedavisinde önerilen bir başka mekanizma endokannabinoid (eCB) sistemidir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere *A. muciniphila* (2×10^8 CFU/gün) uygulanması gastrointestinal yolda lokal olarak sentezlenen eCB sistemi lipidlerinden 2-araşidonilgliserol, 2-palmitoilgliserol ve 2-oleoilgliserol seviyesini artırmış, dolaylı yoldan serum lipopolisakkarit düzeyini azaltmıştır (45). İnsanlara 2-oleoilgliserol uygulamasının plazma GLP-1 düzeyini artırarak glikoz metabolizmasını düzenlediği saptanmıştır (46).

GABA'nın T1DM'yi hedefleyen benzer yolaklarla T2DM tedavisinde de potansiyel etkisi olduğu *in vivo* ve *ex vivo* olarak gösterilmiştir. GABA reseptör agonisti CPG55845'nin sağlıklı ve T2DM bireylerde insülin salımını uyardığı kanıtlanmıştır (47). Tian ve ark. (2011) tarafından diyetle indüklenen T2DM obez farelere GABA uygulamasının açlık glikozunu, glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını düzelttiği ve T2DM ile ilişkili inflamasyonu azalttığı bulunmuştur (48).

Metforminin T2DM'li hastaların bağırsak mikrobiyotasında iyileşme sağladığı öne sürülmüştür. Metformin tedavisi sonrası *A. muciniphila*'da artış saptanmış ve *A. muciniphila* miktarı ile glisemi arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (49). Sağlıklı bireylere benzer şekilde metformin tedavisi alan diyabetik hastalarda yüksek miktarda *A. muciniphila* olduğu görülmüştür (42). Böylece metforminin antidiyabetik etkilerine *A. muciniphila* katkı sağlayabileceği ve bağırsak mikrobiyotasının farmakolojik olarak düzenlenebileceği ileri sürülmüştür.

Wang ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanmış 8 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde probiyotiklerin diyabet ve ilişkili risk faktörleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve probiyotiklerin T2DM'li hastalarda glikoz, insülin ve HbA1c'yi düşürmede faydalı olabileceği öne sürülmüştür (50). Sun ve Buys (2016) tarafından

2000 ila 2015 yılları arasındaki randomize kontrollü çalışmaların tarandığı bir meta-analiz sonucunda probiyotik kullanımının glikoz metabolizmasını iyileştirebileceği öne sürülmüştür. Bozulmuş glikoz düzeyleri ve insülin direnci olan katılımcılarda kontrol grubuna göre ve kapsül formunda ve çoklu suş halindeki probiyotikler kullanıldığında daha etkili bir iyileşme saptanmıştır (51). On beş randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde de T2DM'li hastalarda probiyotik kullanımının HbA1c, açlık kan glikozu ve insülin direncini azaltabileceği öne sürülmüştür (52). Yetkin ve ark. tarafından 2017 yılında yayımlanmış bir derleme çalışmasında mikrobiyota, insülin direnci ve T2DM arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma ele alınmıştır (53). Bu derlemede bağırsak mikrobiyotasının analizi yapılarak T2DM'da kişiselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi ve bu amaca yönelik ileri çalışmaların yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

SONUÇ

Son yıllarda yeni bir endokrin organ olarak tanımlanan bağırsak mikrobiyotasının konak ile beraber geliştiği ve çevresel faktörler, antibiyotik maruziyeti, doğum ve beslenme şekline etkilediği bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının polisakkarit yıkımını, besinlerin absorpsiyonunu, inflamatuvar yanıtı ve bağırsak permeabilitesini etkilediği gösterilmiştir. Mikrobiyota bileşimindeki dengenin bozulmasının ise inflamasyona neden olduğu, glikoz metabolizmasını, insülin duyarlılığını ve immün yanıtı değiştirdiği saptanmıştır. Bağırsak mikrobiyotasındaki bu değişiklikler diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalıkların altında yatan mekanizmaların anlaşılması, mikrobiyal organizmaların tanımlanması ve işlevsel analizlerin yapılması ile hastalıklar önceden tahmin edilebilecek ve bağırsak mikrobiyotası terapötik olarak düzenlenebilecektir. Probiyotiklerin tedavideki etkilerini optimize etmek için suşların karakterize edilmesi ve oluşturdukları etkilerinin net olarak belirlenmesi gerekmektedir. Böylece diyabetin önlenmesi ve tedavisinde probiyotiklerin uygulanması konusundaki bilgiler artacak ve diyabetik hastalarda standart tedaviye ek olarak probiyotikler de kullanılabilir. Sonuç olarak tüm bu kanıtlar bağırsak mikrobiyotasının diyabet gelişimi ve tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Gelecekteki çalışmalarda diyabette bağırsak mikrobiyotasının rolünü tam olarak aydınlatmaya ve mikrobiyota aracılı tedavi seçeneklerine odaklanılmalıdır.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Literatürün taranması ve derlenmesi, yorumlanması ve eleştirel yaklaşımla yazımı yazarlara aittir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek, bağış ve editöryal ve/veya teknik yardım alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Deney hayvanı veya insan materyali kullanılmadığı için Etik Kurul oluru gerekmemiştir.

Hakem Değerlendirmesi

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala A A, Ogurtsova K, Shaw J E, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.* 2011;48:257-273.
- Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474:1823-1836.
- Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross R P, Kober OI, Juge N, Avershina E, Rudi K, Narbad A, Jenmalm MC, Marchesi JR, Collado M C. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
- Aagaard K, Ma J, Antony K M, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28:1221-1238.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield G M, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut.* 2016;65:330-339.
- Gulden E, Wong F S, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol.* 2015;159:143-53.
- Kachapati K, Adams D, Bednar K, Ridgway WM. The non-obese diabetic (NOD) mouse as a model of human type 1 diabetes. *Methods Mol Biol.* 2012;933:3-16.
- Pozzilli P, Signore A, Williams AJ, Beales PE. NOD mouse colonies around the world--recent facts and figures. *Immunol Today.* 1993;14:193-196.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, Hu C, Wong FS, Szot GL, Bluestone JA, Gordon JI, Chervonsky AV. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature.* 2008;455:1109-1113.
- Brugman S, Klatter FA, Visser JT, Wildeboer-Veloo AC, Harmsen HJ, Rozing J, Bos NA. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2006;49:2105-2108.
- Roesch LF, Lorca G L, Casella G, Giongo A, Naranjo A, Pionzio AM, Li N, Mai V, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Neu J, Triplett EW. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J.* 2009;3:536-548.
- Li WZ, Stirling K, Yang JJ, Zhang L. Gut microbiota and diabetes: From correlation to causality and mechanism. *World J Diabetes.* 2020;11:293-308.
- Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, Parslow RC, Pozzilli P, Brigis G, Stoyanov D, Urbonaitė B, Sipetic S, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Devoti G, de Beaufort CE, Buschard K, Patterson CC. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008;51:726-735.
- Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguer F, Queipo-Ortuno MI. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Med.* 2013;11:46.
- Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Casella G, Drew JC, Ilonen J, Knip M, Hyoty H, Veijola R, Simell T, Simell O, Neu J, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *PLoS One.* 2011;6:e25792.
- Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology.* 2013;145:396-406 e1-10.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, Terasawa K, Kashihara D, Hirano K, Tani T, Takahashi T, Miyauchi S, Shioi G, Inoue H, Tsujimoto G. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013;4:1829.
- Kasubuchi M, Hasegawa S, Hiramatsu T, Ichimura A, Kimura I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients.* 2015;7:2839-2849.
- Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;15:1546-1558.
- Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294:1-8.
- Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, Drew JC, Ilonen J, Knip M, Hyoty H, Veijola R, Simell T, Simell O, Neu J, Wasserfall CH, Schatz D, Atkinson M A, Triplett EW. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J.* 2011;5:82-91.

24. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyotylainen T, Hamalainen AM, Peet A, Tillmann V, Poho P, Mattila I, Lahdesmaki H, Franzosa EA, Vaarala O, de Goffau M, Harmsen H, Ilonen J, Virtanen SM, Clish CB, Oresic M, Huttenhower C, Knip M, Xavier RJ. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17:260-273.
25. Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M, Fak F, Buske S, Molin G, Thorlacius H, Alenfall J, Jeppsson B, Westrom B. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5:e9009.
26. Valladares R, Sankar D, Li N, Williams E, Lai KK, Abdelgeliel AS, Gonzalez CF, Wasserfall CH, Larkin J, Schatz D, Atkinson MA, Triplett EW, Neu J, Lorca GL. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 mitigates the development of type 1 diabetes in BB-DP rats. *PLoS One*. 2010;5:e10507.
27. Higuchi T, Hayashi H, Abe K. Exchange of glutamate and gamma-aminobutyrate in a *Lactobacillus* strain. *J Bacteriol*. 1997;179:3362-3364.
28. Tian J, Dang H, Chen Z, Guan A, Jin Y, Atkinson MA, Kaufman DL. Gamma-Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human beta-cells. *Diabetes*. 2013;62:3760-3765.
29. Jin Z, Mendu SK, Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids*. 2013;45:87-94.
30. Marques TM, Wall R, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Shanahan F, Quigley EM, Cotter PD, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Stanton C. Dietary trans-10, cis-12-conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice. *Br J Nutr*. 2015;113:728-738.
31. Marques TM, Patterson E, Wall R, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Cotter PD, Dinan TG, Cryan JF, Ross RP, Stanton C. Influence of GABA and GABA-producing *Lactobacillus brevis* DPC 6108 on the development of diabetes in a streptozotocin rat model. *Benef Microbes*. 2016;7:409-420.
32. Duan F, Curtis KL, March JC. Secretion of insulinotropic proteins by commensal bacteria: rewiring the gut to treat diabetes. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74:7437-7438.
33. Duan FF, Liu JH, March JC. Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1794-1803.
34. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:392-397.
35. Serino M, Luche E, Gres S, Baylac A, Berge M, Cenac C, Waget A, Klopp P, Iacovoni J, Klopp C, Mariette J, Bouchez O, Lluch J, Ouarne F, Monsan P, Valet P, Roques C, Amar J, Bouloumie A, Theodorou V, Burcelin R. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2012;61:543-553.
36. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, Lepage P, Klopp C, Mariette J, Bouchez O, Perez L, Courtney M, Marre M, Klopp P, Lantieri O, Dore J, Charles M, Balkau B, Burcelin R. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: Evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011;54:3055-3061.
37. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
38. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto J M, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Yang H, Wang J, Ehrlich S D, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-60.
39. Karlsson CL, Onnerfalt J, Xu J, Molin G, Ahrne S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*. 2012;20:2257-2261.
40. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013;8:e71108.
41. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63:727-735.
42. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, Prifti E, Vieira-Silva S, Gudmundsdottir V, Pedersen HK, Arumugam M, Kristiansen K, Voigt AY, Vestergaard H, Herczeg R, Costea PI, Kultima JR, Li J, Jorgensen T, Levenez F, Dore J, Nielsen HB, Brunak S, Raes J, Hansen T, Wang J, Ehrlich SD, Bork P, Pedersen O. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262-266.
43. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590.
44. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druenes A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stroes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-6 e7.
45. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, de Vos WM, Cani PD. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:9066-9071.

46. Hansen KB, Rosenkilde MM, Knop FK, Wellner N, Diep TA, Rehfeld JF, Andersen UB, Holst JJ, Hansen HS. 2-Oleoyl glycerol is a GPR119 agonist and signals GLP-1 release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1409-417.
47. Taneera J, Jin Z, Jin Y, Muhammed SJ, Zhang E, Lang S, Salehi A, Korsgren O, Renstrom E, Groop L, Birnir B. Gamma-Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55:1985-1994.
48. Tian J, Dang HN, Yong J, Chui WS, Dizon MP, Yaw CK, Kaufman DL. Oral treatment with gamma-aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One.* 2011;6:e25338.
49. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80:5935-5943.
50. Wang X, Juan QF, He YW, Zhuang L, Fang YY, Wang YH. Multiple effects of probiotics on different types of diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:611-622.
51. Sun J, Buys NJ. Glucose- and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr.* 2016;115:1167-1177.
52. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2020;18:30.
53. Yetkin İ, Satış H, Kayahan Satış N. Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi.* 2017;2:1-8.
54. Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015;39:198-203.