

DERLEME / REVIEW

Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite Arasındaki İlişki *Relationship Between Gut Microbiota and Obesity*

Cahit ERKUL, Uzm. Dyt.,¹ M. Emel ALPHAN, Prof. Dr.,²¹İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul²İstanbul Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

Kabul tarihi/Accepted: 06.11.2019

İletişim/Correspondence:

CahitERKUL,İstanbulOkanÜniversitesi,Sağlık
Bilimleri Enstitüsü /İstanbul

E-posta: dyt.cahit@gmail.com

Özet

Obezite, kanser de dahil olmak üzere kronik hastalık riskinin artması gibi sağlık açısından risk arz eden ve zaman içinde sürekli pozitif enerji dengesinin sonucu oluşan aşırı adipozite hali olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide rol oynayan çevresel faktörlerin önlenmesinde yeterli fiziksel aktivite yapılması, stresin ve beden kütle indeksinin (BKİ) azaltılması, yeterli ve dengeli beslenme ve intestinal mikrobiyota yer almaktadır. Bu derlemede amaç, intestinal mikrobiyotanın obezite oluşumu üzerindeki etki mekanizmaları hakkında bilgi vermektir. İntestinal mikrobiyota ve obezite ile ilişkili mekanizmalar; endotoksinler, tight junction proteinleri, kısa zincirli yağ asitlerinin etkinlikleri ve protein-fasting-induced adipoz faktörünün (FIAF) mikrobiyotada meydana getirdiği etkilerden oluşmaktadır. Ayrıca mikrobiyotanın peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi anoreksijenik hormonları etkileyerek iştah üzerinde etkisi olduğu görülmektedir. Beslenmenin de mikrobiyota üzerinde önemli etkileri vardır. Sonuç olarak obeziteye neden olan sağlıksız beslenme, sedanter yaşam, çeşitli hastalıklar (diyabet, depresyon) gibi faktörlere son yıllarda mikrobiyotada oluşan olumsuz değişikliklerin de eklendiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, mikrobiyota, diyet .**Abstract**

Obesity is defined as a state of extreme adiposity, which is a risk to health, such as an increased risk of chronic disease, including cancer, that results from a continuous positive energy balance over time. Adequate physical activity, reducing stress and body mass index (BMI), adequate and balanced nutrition and intestinal microbiota are involved in the prevention of environmental factors that play a role in the etiology. The aim of this review is to give information about the mechanism of action of intestinal microbiota on obesity formation. Mechanisms related to intestinal microbiota and obesity; endotoxins consist of tight junction proteins, the activities of short chain fatty acids and the effects of protein-fasting-induced adipose factor (FIAF) in microbiota. In addition, microbiota appears to have an effect on appetite by affecting anorexigenic hormones such as peptide YY (PYY) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Nutrition also has important effects on microbiota. As a result, it is seen that negative changes in microbiota have been added to factors such as unhealthy diet, sedentary life, various diseases (diabetes, depression) that cause obesity.

Keywords: Obesity, microbiota, diet.**Giriş**

Obezite, kanser de dahil olmak üzere kronik hastalık riskinin artması gibi sağlık açısından risk arz eden ve zaman içinde sürekli pozitif enerji dengesinin sonucu oluşan aşırı adipozite hali olarak tanımlanmaktadır (Romieu, et al., 2017).

Obezitenin etiyojisi birçok çevresel ve genetik faktörle ilişkilidir. Etiyolojide rol oynayan çevresel faktörlerin önlenmesinde yeterli fiziksel aktivite yapılması, stresin ve beden kütle indeksinin (BKİ) azaltılması, yeterli ve dengeli beslenme ve intestinal mikrobiyota yer almaktadır (Dere & Saka, 2017).

Bu derlemede intestinal mikrobiyotanın bozulmasına etki eden etmenler ve bunun obeziteye hangi mekanizmalarla sebep olduğu açıklanmıştır. Ayrıca besin öğelerinin mikrobiyotayı nasıl şekillendirdiklerine değinilmiştir.

İntestinal Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotası, insan konakları ile büyük ölçüde simbiyotik ilişkide bulunan 100 trilyon mikroorganizmadan oluşur. Bağırsaktaki baskın bakteri türleri, Bacteroidetes (%20-25), Firmicutes (%60-65), Proteobacteria (%5-10) ve Actinobacteria (%3) olup, bunlar bağırsak mikroorganizma popülasyonunun %97'sini oluşturmaktadır (Rosenbaum, Knight & Leibel,2015).

Bağırsak mikrobiyotası vücudumuzun en büyük bileşenlerinden biridir, yaklaşık 1-2 kg ağırlığındadır ve insan genomuna göre 100 kat daha fazla gen içerir. İnsan bağırsak mikrobiyomunun bileşimindeki değişiklikler, obezite, diyabet ve yeme bozuklukları gibi metabolik bozukluklarda, ayrıca depresyon ve anksiyeteyi içeren strese ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklarda da görülür.

Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası yağ depolanmasını düzenler ve enerji hasatı yapabilir (Torres-Fuentes, Schellekens, Dinan & Cryan, 2017).

Mikrobiyotanın oluşumu doğum öncesi dönemde başlayarak temel olarak yaşamın ilk üç yılında şekillenmektedir. Annenin gebelikte beslenmesi de bebeğin mikrobiyotasını etkilemektedir (Videhult & West, 2016).

Ayrıca bireyin mikrobiyomun bileşimi; yaş, coğrafi bölge, çevre, beslenme alışkanlıkları, komorbiditeler, prebiyotik-probiyotik kullanımı ve antibiyotikler gibi birçok faktörden etkilenir (Casals-Pascual, Vergara & Vila, 2018).

İntestinal Mikrobiyotaya Fonksiyonları

Bağırsak mikrobiyotası, konakçının metabolizması ile etkileşime giren farmakolojik olarak aktif sinyal molekülleri üretir. Örneğin, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsak bakterileri tarafından diyet liflerinin fermentasyonu ile üretilir. G protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) ile etkileşimleri, adipositler ve çevresel organlarda insülin duyarlılığını etkiler, böylece enerji metabolizmasını düzenler (Boulangé, Neves, Chilloux, Nicholson & Dumas, 2016).

Mikrobiyotaya tarafından üretilen diğer metabolitler, kolin metabolitleri, safra asit metabolit indoller ve fenolik türevlerdir. Protein fermentasyonu ayrıca fenolik metabolitleri üretmek için kullanılır. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca immünolojik, beslenme ve metabolik süreçler gibi farklı süreçlerde önemli rol oynar (Kałużna-Czaplińska, Gałtarek, Chartrand, Dadar & Björklun, 2017).

İntestinal Mikrobiyotaya ve Obezite ile İlişkili Me-kanizmaları

Mikrobiyotayı Etkileyen Yapılar

Endotoksinler:

Lipopolisakarit (LPS), gram-negatif bakterilerin dış hücre zarında bulunan ve bakterilerin ölümü yoluyla sürekli olarak bağırsak lümenine salınan yüksek oranda immünojenik bir hücre yüzey molekülüdür. Normal koşullar altında, LPS şilomikronlara bağlanır, bağırsak epitelinden geçip dolaşımla karaciğere gönderilir, burada nötralize edilir ve sonra detoksifikasyonu gerçekleşir (Dalby, Aviello, Ross, Walker, Barrett & Morgan, 2018).

Sağlıklı bağırsakta, kalın bir mukozal katman, bağırsak epitelini lümeninden ayırır. Bu mukozal katman LPS'ler ve diğer zararlı bakteri ürünlerinin emilimini önleyen koruyucu bir bariyer görevi görür. Mikrobiyotaya kompozisyonundaki değişiklikler ve obezitede olduğu gibi bağırsakta mikrobiyom çeşitliliğinin azalması bağırsak geçirgenliğindeki artış ile ilişkilidir. Bu etkiler, bakteriyel endotoksinlerin ve dolaşımdaki LPS'nin emilimini arttırmaktır. Bu da düşük dereceli inflamasyonun immün tepkisini uyarır, yağ asidi metabolizmasını ve karaciğerde yağ depolanmasını ve insülin direncini artırır (Hyer, 2018). Bu olay metabolik endotoksemi olarak adlandırılır ve bağırsak mikrobiyotaya bileşimindeki olumsuz değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı varsayılır. Endotoksemi sonucu bağırsaktaki her hücrenin oluşturduğu bağlar arasındaki boşluğun artırılması için bağırsak epitelini uyarılır, böylece bağırsağın bariyer geçirgenliği artırılır. Bu da makro besin öğelerinin ve LPS gibi diğer moleküllerin bağırsaktan içeri girmesiyle sonuçlanır (Bliss & Whiteside, 2018).

LPS ile toll benzeri reseptör (TLR-4) arasındaki etkileşim, nükleer faktör kappa b (NF-KB) yolunu aktive ederek mukozal inflamasyonu ve bakteriyel translokasyonu aktive eder (Jan vd., 2018). Aktivasyon sonrası enflamatuvar mediatörler olarak çalışan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-12 (IL-12) gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin sentezi indüklenir. Makrofajlar sitokinlere ek olarak, trombosit aktivasyon faktörü, prostaglandinler, enzimler ve süperoksit anyonu ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif oksijen ve azot türleri dahil olmak üzere LPS'ye cevap olarak çok çeşitli biyolojik mediatörler salgırlar. Bu pro-enflamatuvar mediatörlerin monositler ve makrofajlar tarafından sentezi, patojenlerin büyümesini ve yayılmasını engellemek ve bunları doğrudan veya adaptif immün yanıtların indüksiyonu yoluyla ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Bunların sonucunda obezitenin fizyopatolojisinde inflamasyonun potansiyel önemi görülmektedir (Rogerio & Calder, 2018).

Tight-junction Proteinleri:

Tight-junction proteinleri (TJ) apikal yüzeye yakın bitişik epitel hücreleri arasında sızdırmazlık oluşturan çok işlevli bir komplekstir. Epitel hücreleri arasındaki paraselüler boşluğu kapatırlar, böylece epitelde mikroorganizmaların ve diğer antijenlerin paraselüler difüzyonunu önlerler. TJ proteinleri (zonulinler, okludin ve klaudin) statik bariyerler değil, aksine sindirilmiş besinler ve patojenik ve kommensal bakteriler gibi dış uyaranlarla etkileşimlerinden dolayı sürekli olarak yeniden yapılanmakta olan oldukça dinamik yapılarıdır (Ulluwishewa, Anderson, McNabb, Moughan, Wells & Roy, 2011).

Obezlerde bağırsak geçirgenliğinin artışı TJ proteinlerinin ince bağırsaktaki dağılımında görülen değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Bakteri türleri/probiyotikler TJ proteinlerini etkiler ve bağırsak geçirgenliğini azaltır. Geçirgenliği etkileyen bakteri türlerinden biri Bifidobakterium infantis'tir. Bu bakterinin probiyotik olarak kullanıldığı bir araştırmada, kolon geçirgenliğinde azalma, epitel hücrelerdeki transepital membran (T84) direncinde artma ve zonulin-1 ve okludin protein sekresyonunun stimüle olduğu gözlenmiştir (Ewaschuk, et al., 2008).

Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin Etkinlikleri:

İnsanlar ve mikrobiyotaları, simbiyotik bir ilişki içinde yaşamak için gelişmiştir. Bağırsaklarımız sabit besin akışı olan, anaerobik bir ortam sağlarken, bağırsaklarımızda yaşayan trilyonlarca mikroorganizma, besinlerin sindiriminde ve emilmesinde önemli bir rol oynar. Bu bakteriler, diyet lifleri de dahil olmak üzere sindirilemeyen besin bileşenlerini, bol bulunan ve konakçı tarafından kullanılabilen bütirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) enerji bakımından zengin substratlara metabolize edilmesine yardımcı olur (Bakker & Nieuwdorp, 2017).

Bütirik asit, esas olarak kolon epitel hücreleri için bir enerji kaynağı olarak kullanılırken, propiyonat ve asetat, karaciğer ve periferik dokular tarafından lipogenez ve glukoneogenez için substratlar olarak kullanılır. Ek olarak bütirik asit, insan dendritik hücrelerinin lipopolisakarit kaynaklı metabolik yeniden programlamasını baskılayarak ve makrofaj hücrelerinde NF-KB sinyal yolağının inhibe edilmesiyile immün homeostaza dahil olabilir (Pekmez, Dragsted & Brahe, 2018).

KZYA, özellikle bütirik asit, müsın genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla kolonik müsın sentezini artırdığı bilinmektedir. Bütirik asit bu yolla kolon hücrelerindeki epitel bariyer fonksiyonunu önemli ölçüde geliştirdiği bulunmuştur (Singh, et al.,2018). KZYA ayrıca inflamasyonu modüle eder ve birkaç lökosit fonksiyonunu etkileyebilir. TNF- α , IL-6 ve NO gibi pro-enflamatuvar mediatörlerin üretimini baskırlar. Bütirik asit ise anti-enflamatuvar sitokin IL-10'un salınımını artırabilir (Soldavini & Kaunitz 2013).

FIAF

Obezitenin gelişimini destekleyen anahtar mekanizmalardan biri, anjiyopietin benzeri protein 4 olarak da bilinen, protein-fasting-induced adipoz faktörünün (FIAF) inhibisyonudur. FIAF, bağırsaktan, karaciğerden ve yağ dokusundan salınan bir lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörü ve trigliserit metabolizması düzenleyicisidir. FIAF, aktif LPL dimerlerinin aktif olmayan monomere ayrışmasını hızlandırarak, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve şilomikronlar gibi trigliseritlerin, lipoproteinlerden serbest bırakılmasını destekleyen bir enzim olan LPL'yi etkisizleştirir (Pascale, et al., 2018).

Propiyonat intestinal hücrelerde FIAF oluşumunu modüle etmekte, mikrobiyotanın yağ deposuna etkisi de FIAF aracılığı ile gerçekleşmektedir (Lukovac, et al., 2015).

Mikrobiyotanın İştah Kontrol Mekanizması Üzerine Etkisi

Kolonik mikrobiyotadan KZYA üretimi için ana substratlar, diyet lifi olarak adlandırılan ince bağırsakta sindirimden kaçan diyet karbonhidratlarıdır. KZYA biyolojik etkilerinin bir kısmına G protein-bağılantılı reseptörler serbest yağ asidi reseptörü-2 (FFAR-2) ve serbest yağ asidi reseptörü-3 (FFAR-3) yoluyla aracılık ederler ve son zamanlarda FFAR2'nin gastrointestinal fizyoloji ve bağışıklık fonksiyonunun yanı sıra enerji ve glikoz homeostazındaki yararlı rolüne olan ilgi artmıştır (Psichas, et al.,2015). Bu iki reseptör ~% 40 amino asit dizisi benzerliğini paylaşır ve çeşitli memeli türleri arasında görülmektedir. FFAR2 ve FFAR3, iki ila beş karbon içeren KZYA cevap verir, ancak yağ asitleri için FFAR2 asetat ve bütirat, FFAR3'ün ise bütirat ve propiyonata bağımlı olduğu bildirilmiştir. Her iki reseptörün, kolonik L hücrelerinde bulunması, KZYA L hücre fonksiyonunu modüle etmek için bu yolu kullanabileceğini düşündürmektedir (Tolhurst, et al., 2012).

L hücresi, kolon epitelinde yüksek yoğunlukta bulunur ve anoreksijenik hormonlar olan peptid YY (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)'i salgılar. FFAR2 ve FFAR3'ün kolondaki L hücreleri ile birlikte lokalize olduğu keşfi, bu reseptörlerin KZYA ligandları tarafından aktivasyonunun PYY ve GLP-1 salgılanmasını kolaylaştıracağı düşüncesine yol açmıştır. Kemirgenlerde primer kolonik kültürleri kullanan araştırmalar, KZYA PYY ve GLP-1'in kolonik L-hücrelerinden salgılanmasını uyardığı bulunmuştur (Chambers, Morrison & Frost, 2014).

FFAR3, leptin üretiminin adipositler tarafından düzenlenmesinin yanı sıra, peptid YY'nin (PYY) ekspresyonu ve salgılanması ile de ilgilidir. FFAR2, GLP-1 salgılanması ve inflamasyon modülasyonu özellikleriyle obezite ve insülin direncinde daha fazla rol oynuyor gibi görünmektedir (Mandaliya, Patel & Seshadri, 2018).

Endokannabinoid Sistem (eCB) Etkileşimleri

Enerji homeostazı bağlamında, endokannabinoid sistem (ECS) önemli bir rol oynar. Endokannabinoidler (eCB'ler) metabolizma ve iştah düzenlemesinde yer alan çeşitli organlarda sentezlenen biyoaktif lipitlerdir (Cani, Knauf & Rastelli, 2018). Obezite, eCB plazma seviyelerinin artması, kannabinoid reseptör 1'in (CB1 mRNA) ekspresyonunun değişmesi ve adipoz dokulardaki eCB seviyelerinin artması ile karakterize edilir. Bazı çalışmalar LPS ve eCB sistemi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. LPS, eCB'lerin hem in vivo hem de in vitro olarak LPS reseptörü sinyallerine bağılı mekanizmalar yoluyla sentezini kontrol etmektedir (Muccioli, et al., 2010).

Mikrobiyotayı Etkileyen Diyet Faktörleri

Mikrobiyotaya bireye özgü ve bireyin yaşamı süresince değişen endojen ve ekzojen faktörlere duyarlıdır. Bu faktörler: Beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı, coğrafi köken, yaş, doğum şekli, geçirilen hastalıklar ve antibiyotik kullanımını gibi çevresel faktörlerdir. Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen ana faktörlerden bir tanesi ise beslenme alışkanlığıdır (Bakır ve Kurt, 2018). Beslenme şekli iki farklı mekanizma ile bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkili olabilmektedir. Bu mekanizmalardan ilki farklı mikrobiyal türlerin kullanabildiği substrat çeşitlerinin farklılığıdır. Bu nedenle diyetin içermiş olduğu substratın çeşidine bağılı olarak çoğalan mikrobiyotaya türleri de değişmektedir. İkincisi, diyet bileşenleri intestinal geçiş süresini ve pH'yı etkileyerek mikrobiyal değişime neden olabilmektedir (Tütüncü & Saka, 2018).

Karbonhidratlar

Kompleks karbonhidratlar ve şekerler, kolon mikrobiyotası tarafından KZYA; asetat, bütirik asit ve propiyonat halinde metabolize edilir. KZYA, konak için enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Bütirik asit, lokal olarak kolonositler tarafından metabolize edilirken, asetat ve propiyonat, kan dolaşımında karaciğere glukoneogenez (propiyonat) için gönderilirken, kalbe ya da beyne oksidasyon için taşınır (Chassard & Lacroix, 2013).

Protein

Protein fermentasyonu, karbonhidrat fermentasyonuna kıyasla daha çeşitli metabolit profili ile sonuçlanır. İnsan kolonundaki amino asit fermentasyonunun ana yolu, KZYA ve amonyak üretimine yol açan deaminasyondur (Scott, Gratz, Sheridan, Flint & Duncan, 2012).

Bazı azotlu ürünlerde, özellikle N-nitroso bileşikleri (NOC'ler), DNA'da mutasyonlara neden olarak kanserojen etki gösterme potansiyeline sahiptir. Bu bileşikler kalın bağırsakta proteinin mikrobiyal fermentasyonundan türetilen aminlerin nitrozasyonu yolu ile endojen olarak üretildiği gibi diyetle de vücuda alınabilir. Yapılan çalışmalarda, diyet ile alınan NOC'lerin Avrupa popülasyonlarında kolorektal kanser ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Louis, Hold & Flint, 2014).

Yüksek Yağlı Diyet

Diyetin dolaşımdaki LPS seviyelerini artırmada rol oynadığı gösterilmiştir. Yüksek yağ alımı, dolaşımdaki LPS'de artış sağlayarak metabolik endotoksemiye neden olabilir. Bu nedenle, yüksek yağ alımının dolaşım sisteminde LPS'yi artıran tetikleyici faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (Alfenas, Ferreira, Moreira, Peluzio & Texeira, 2012).

Sürekli düşük doz LPS infüzyonu, düşük dereceli kronik inflamasyona neden olur ve visceral yağ birikimi, glukoz intoleransı ve hepatik insülin direnci gibi metabolik hastalıkların erken başlayan özelliklerinin ortaya çıkma nedenidir (Serino, et al. 2015).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, canlı olmayan ve bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek sağlığı olumlu yönde etkileyen besin bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. En yaygın bilinen prebiyotikler galaktooligosakarit (GOS), fruktooligosakarit (FOS) ve inülin'dir (Coşkun, 2014).

Prebiyotikler bazı besinlerin içeriğinde doğal olarak bulunmaktadır. Pırasa, enginar, hindiba, yerelması, sarımsak, soğan, buğday, yulaf, çavdar, muz, elma, üzüm, domates, kuşkonmaz ve kurubaklagiller FOS ve GOS içerirler. Ayrıca memelilerin sütlerinde GOS bulunmaktadır. Anne sütünde bulunan bu prebiyotik, bebeği enfeksiyonlara ve alerjilere karşı koruyan Bifidobakteriler için besin kaynağıdır (Joshi, Roy & Banerjee, 2018).

Prebiyotikler, mide ve ince bağırsakta sindirilmemeli, bağırsaklarda fermente olabilmeli, doygunluk sağlayıp, ağırlık artışının kontrolüne katkıda bulunabilmeli, bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların sayısını, aktivitesini ve metabolizmasını arttırabilmelidirler (Gibson, 2004). Prebiyotik tüketiminin Bifidobacterium ve Lactobacillus tipindeki yararlı bakterilerin bağırsak mikrobiyotasında artışa neden olduğu görülmüştür. Obez kadınlarda yapılan bir çalışmada, üç ay boyunca inülin tipi fruktan tüketiminin, bağırsak mikrobiyota ve yağ metabolizmasının modülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu işlem sonucunda, yağ kütlesi, serum LPS seviyeleri, laktat ve fosfotidilkolin gibi metabolitlerin azaldığı gözlenmiştir (Delgado & Tamashiro, 2018). BKİ 25 kg/m² üzerinde 48 kişi ile yapılan bir çalışmada katılımcılara 12 hafta süresince günde 21 gram prebiyotik takviyesi verilmiş, deney grubunda vücut ağırlığı azalırken, kontrol grubunda ise ağırlık artışı görülmüştür. Sonuç olarak prebiyotik takviyesinin iştah hormonları üzerinde etkili olduğu görülmüştür (Parnell & Reimer, 2009).

Probiyotikler, Mikrobiyota ve Obezite

Probiyotikler, bazı maya ve bakterilerden kapsül, tablet, paket veya toz halinde temin edilebilirler ya da çeşitli fermente besinlerde (turşu, zeytin, fermente lahana vb.) ya da süt ürünlerinde (yoğurt, kefir, peynir vb.) bulunurlar. En yaygın kullanılan probiyotikler laktik asit bakterilerini, özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerini içerir (Williams, 2010). Ancak yoğurt, kefir, peynir, turşu, fermente lahana ve sirke gibi besinlerin probiyotik içerip içermediğine dair tartışmalar devam etmektedir. Yoğurt ve diğer fermente ürünlerin içerdiği iyi mikroorganizmaları probiyotik olarak değerlendirmek doğru değildir. Çünkü bu bakteriler mide ve safra asitlerine dayanıksızlardır. Bu yüzden probiyotik bakteri olarak kabul görmezler (Özden, 2013).

Sağlıklı mikrobiyotanın tanımına henüz karar verilememişken, sağlıklı insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hastalık durumunda oluşan dengesiz ya da sağlıklı mikrobiyota disbiyozis olarak tanımlanmıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının dengede olmasının uzun vadeli vücut

ağırlığının korunmasında etkili olduğu belirtilmektedir (Yılmaz ve Altındış, 2017). Klinik araştırmalar sonucunda, obez bireylerde çeşitli Firmicutes / Bacteroidetes oranları bulunmuştur. Bazı araştırmalar sonucunda yüksek Firmicutes / Bacteroidetes oranı bulunurken, bazılarında BKİ ile Firmicutes / Bacteroidetes oranı arasında bir ilişki bulunamamış ve diğerlerinde ise tam tersi bir oran bulunmuştur. Obezler üzerinde yapılan bir araştırmada, Firmicutes oranında anlamlı bir fark bulunmazken, daha düşük oranda Bacteroidetes ve daha yüksek oranda Actinobacteria olduğu bulunmuştur (Million, Lagier, Yahav & Paul, 2013).

Beyaz yağ ve kas dokularında yağ asitlerinin dolaşımını tetikleyen trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerden bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan anjiyopoetinilenmiş protein 4'ün (Angptl4), L. paracasei ile takviye edilmiş yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde arttığı bulunmuştur. Lactobacillus acidophilus NCFM ve Lactobacillus gasseri SBT2055 uygulanan obez bireylerin yağ kütlelerinde azalma, tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci risklerinde düşüş gözlenmiştir. L. gasseri tüketen aktif grupta, abdominal, visceral ve subkutan yağ alanları ile vücut ağırlığı da önemli ölçüde azalmıştır (Vyas & Ranganathan, 2012).

Probiyotik tedavisi, mikrobiyota kaynaklı iştah kontrolü regülasyonunu sağlamaktadır. Bütirat üreten bakterilerin suplementasyonu ile yapılan bir araştırmada, açlık baskılayıcı hormon olan GLP-1 sekresyonunda ve GLP-1 gen sentezinde artış gözlenmiştir (Yadav, Lee, Lloyd, Walter & Rane 2013). Duan ve arkadaşları da probiyotik tedavisinin, intestinal hücrelerdeki GLP-1 hormonunun inaktif formunun sekresyonunda düzenleme sağladığını bildirmişlerdir (Duan, Liu & March, 2015).

Sonuç

Mikrobiyota ve obezite arasındaki ilişki çok yeni araştırılmaya başlanmış bir konudur. Obeziteye neden olan sağlıksız beslenme, sedanter yaşam, çeşitli hastalıklar (diyabet, depresyon, hipotiroidi) gibi faktörlere son yıllarda mikrobiyotada oluşan olumsuz değişiklerin de eklendiği görülmektedir. Mikrobiyotayı etkileyen en önemli faktör ise beslenme olarak ön plana çıkmaktadır. Fazla yağlı, yüksek proteinli, prebiyotik-probiyotikten fakir diyetlerin mikrobiyota üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu diyetleri tüketen kişilerin bağırsaklarında yararlı bakterilerin azaldığı, zararlı bakterilerin arttığı gözlenmiştir. Zararlı bakterilerin ürettiği metabolitlerin ise bağırsak duvarından geçerek inflamasyona neden olduğu ve obezite riskini artırdığı bulunmuştur. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Alana Katkı

Bu derlemede intestinal mikrobiyotanın bozulmasına etki eden etmenler ve bunun obeziteye hangi mekanizmalarla sebep olduğu açıklanmıştır. Ayrıca besin öğelerinin mikrobiyotayı nasıl şekillendirdiklerine değinilmiştir.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Bakker, G.J., Nieuwdorp, M. (2017). Relationship between gut microbiota, energy metabolism, and obesity. In M.H. Floch, Y. Ringel and W.A. Walker (Eds.), *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*, (ss.255-258). Academic Press.
- Bliss, E.S., Whiteside, E. (2018). The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Frontiers in Physiology*, 8, 900-927.
- Boroni Moreira, A. P., Fiche Salles Teixeira, T., Gouveia Peluzio, M. Do C., De Cássia Gonçalves Alfnas, R. (2012). Gut microbiota and the development of obesity. *Nutricion Hospitalaria*, 27(5), 1408-1414.
- Boulangé, C.L., Neves, A.L., Chilloux, J., Nicholson, J.K., Dumas, M.E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*, 8, 42-54.
- Casals-Pascual, C., Vergara, A., Vila, J. (2018). Intestinal microbiota and antibiotic resistance: Perspectives and solutions. *Human Microbiome Journal*, 9, 11-15.
- Chambers, E.S., Morrison, D.J., Frost, G. (2015). Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 328-336.
- Chassard, C., Lacroix, C. (2013). Carbohydrates and the human gut microbiota. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 16, 453-460.
- Coşkun, T. (2014). Prebiyotikler. İçinde A. Kara, T. Coşkun, (Eds.), *Teoriden Kliniğe Prebiyotikler ve Probiyotikler*, (ss.36-55). Akademi Yayınevi.
- Dalby, M.J., Aviello, G., Ross, A.W., Walker, A.W., Barrett, P., Morgan, P.J. (2018). Diet induced obesity is independent of metabolic endotoxemia and TLR4 signalling, but markedly increases hypothalamic expression of the acute phase protein, SerpinA3N. *Nature*, 8, 1-15.
- Delgado, G.T.C., Tamashiro, W.M.S.C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113, 183-188.
- Dere, H., ve Saka, M. (2017). İntestinal mikrobiyotaya ve obezite. İçinde M. Tayfur (Ed.), *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-5* (ss.91-110). Alp Ofset Matbaacılık.
- Duan, F.F., Liu, J.H., March, J.C. (2015). Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*, 64(5), 1794-1803.
- Ewaschuk, J.B., Diaz, H., Meddings, L., Diederichs, B., Dmytrash, A., Backer, J., et al. (2008). Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 295(5), 1025-34.
- Gibson, G.R. (2004). Prebiotics. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, 18, 287-98.
- Hyer, S. (2018). The role of human gut microbiota in obesity. *Practical Guide to Obesity Medicine*, 71-76.
- Joshi, D., Roy, S., Banerjee, S. (2018). Prebiotics: A functional food in health and disease. In S.C. Mandal, V. Mandal and T. Konishi (Ed.), *Natural Products and Drug Discovery*, (ss.507-523). Elsevier.
- Kałużna-Czaplińska, J., Gałtarek, P., Chartrand, M.S., Dadar, M., Bjørklun, G. (2017). Is there a relationship between intestinal microbiota, dietary compounds, and obesity? *Trends in Food Science & Technology*, 70, 105-113.
- Kurt, N.D., Bakır, B. (2018). Diyetin makro besin ögesi içeriğinin bağırsak mikrobiyotasına etkisi. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*, 12, 17-42.
- Lone, J.B., Koh, W.Y., Parray, H.A., Paek, W.K., Lim, J., Rather, I.A., Jan, A.T. (2018). Gut microbiome: Microflora association with obesity and obesity-related comorbidities. *Microbial Pathogenesis*, 124, 266-271.
- Louis, P., Hold, G.L., Flint, H.J. (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature*, 12, 661-672.
- Lukovac, S., Belzer, C., Pellis, L., Keijsers, B.J., De Vos, W.M., Montijn, R.C., Roeselers G. (2015). Differential modulation by *akermansia muciniphila* and *faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. *American Society for Microbiology*, 5(4), 1438-1448.
- Mandalıya, D., Patel, S., Seshadri, S. (2018). Fiber in our diet and its role in health and disease. In V.Rani and U. C. S. Yadav (Ed.), *Functional Food and Human Health*, (ss.247-255). Springer Nature Singapore Pte. Ltd.
- Million, M., Lagier, J.C., Yahav, D., Paul, M. (2013). Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(4), 305-313.
- Muccioli, G.G., Naslain, D., Backhed, F., Reigstad, C.S., Lambert, D.M., Delzenne, N.M., et al. (2010). The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Molecular Systems Biology*, 6(1), 392-407.
- Özden, A. (2013). Probiyotik "sağlıklı yaşam için yararlı dost bakteriler". *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1), 22-38.
- 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. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1751-1759.
- Pascale, A., Marchesi, N., Marelli, C., Coppola, A., Luzi, L., Govoni, S., et al. (2018). Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 61(3), 357-371.
- Pekmez, C.T., Dragsted, L.O., Brahe, L.K. (2019). Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition- The role of short chain fatty acids. *Clinical Nutrition*, 38(2), 615-630.
- Psichas, A., Sleeth, M.L., Murphy, K.G., Brooks, L., Bewick, G.A., Hanyaloglu, A.C., et al. (2015). The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *International Journal of Obesity*, 39, 424-429.
- Rastelli, M., Knauf, C., Cani, P.D. (2018). Gut microbes and health: A focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity*, 26, 792-800.
- Rogero, M.M., Calder, P.C. (2018). Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*, 10(4), 432-451.
- Romieu, I., Dossus, L., Barquera, S., Blottière, H.M., Franks, P.W., Gunter, M., et al. (2017). Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*, 28, 247-258.
- Rosenbaum, M., Knight, R., Leibel, R. L. (2015). The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 26(9), 493-501.
- Scott, K.P., Gratz, S.W., Sheridan, P.O., Flint, H.J., Duncan, S.H. (2012). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 69(1), 52-60.
- Serino, M., Luche, E., Gres, S., Baylac, A., Berge, M., Cenac, C., et al. (2015). Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*, 61, 543-553.
- Singh, D.P., Singh, S., Bijalwan, V., Kumar, V., Khare, P., Baboota, R.K., et al. (2018). Co-supplementation of isomaltoligosaccharides potentiates metabolic health benefits of polyphenol-rich cranberry extract in high fat diet-fed mice via enhanced gut butyrate production. *European Journal of Nutrition*, 57(8): 2897-2911.
- Soldavini, J., Kaunitz, J.D. (2013). Pathobiology and potential therapeutic value of intestinal short-chain fatty acids in gut inflammation and obesity. *Digestive Diseases and Sciences*, 58(10), 2756-2766.
- Tolhurst, G., Heffron, H., Lam, Y.S., Parker, H.E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., et al. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the g-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61, 364-371.
- Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatology*, 2(10), 747-756.
- Tütüncü, Ö., Saka, M. (2018). Bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkili olan diyetel bileşenler. İçinde M.Tayfur (Ed.), *Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular-6* (ss.139-175). Alp Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.
- Ulluwshewa, D., Anderson, R.C., McNabb, W.C., Moughan, P.J., Wells, J.M., Roy, N.C. (2011). Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *The Journal of Nutrition*, 141(5), 769-776.
- Videhult, F.K., West, C.E. (2016). Nutrition, gut microbiota and child health outcomes. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19, 208-213.
- Vyas, U., Ranganathan, N. (2012). Probiotics, prebiotics and synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterology Research and Practice*, 1-16.
- Williams, N.T. (2010). Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(6), 449-458.
- Yadav, H., Lee, J.H., Lloyd, J., Walter, P., Rane, S.G. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate induced GLP-1 secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 35, 288-303.
- Yılmaz, K., Altındış, M. (2017). Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*, 13(1), 9-15,