MAKÜ
SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR
CURRENT PERSPECTIVES ON HEALTH SCIENCES
CPHS

Review

Circadian Rhythm and Gut Microbiota: Synchronized Harmony of Health

Sirkadiyen Ritim ve Bağırsak Mikrobiyotası: Sağlığın Senkronize Uyumu

Çağla PINARLI FALAKACILAR[1], Rabia Melda KARAAĞAÇ[2], Ebrar USTA[3]

[1]Doktor Diyetisyen, İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

[2]Uzman Diyetisyen, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

[3]Diyetisyen, İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Received **4 December 2024** Accepted **29 April 2025** Published Online **30 September 2025** Article Code CPHS2025-6(2)-81-92.

Keywords
circadian rhythm
gut microbiota
health

Anahtar kelimeler
sirkadiyen ritim
bağırsak mikrobiyotası
sağlık

Corresponding Author
Çağla PINARLI FALAKACILAR
cagla.pnrl@gmail.com

ORCID
Ç PINARLI FALAKACILAR
0000-0002-8733-8148

R M KARAAĞAÇ
0000-0003-2022-2404

E USTA
0009-0001-6032-407X

Abstract

Gut microbiota plays a critical role in human health. Microbiota affects health by modulating many physiological processes such as development, maturation and functioning of the immune system. The composition of the microbiota is influenced by factors such as age, gender, nutrition, stress and especially circadian rhythm. In recent years, it has been revealed that circadian rhythm has a bidirectional relationship with gut microbiota. Circadian rhythm ensures that biological processes in the body are synchronised with 24-hour cycles. While the microbiota affects circadian gene expression, circadian rhythm can also alter microbial composition. This interaction plays an important role in the development of chronic diseases such as obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and neurodegenerative disorders. In this review, the general characteristics of microbiota and circadian rhythm are presented and the possible mechanisms of their interaction, especially in the context of cardiometabolic diseases, are discussed.

Öz

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığında kritik bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimi, olgunlaşması ve işleyişi gibi birçok fizyolojik süreci modüle ederek sağlığı etkilemektedir. Mikrobiyotanın kompozisyonu; yaş, cinsiyet, beslenme, stres ve özellikle sirkadiyen ritim gibi faktörlerden etkilenmektedir. Son yıllarda, sirkadiyen ritmin bağırsak mikrobiyotası ile çift yönlü bir ilişkide olduğu ortaya çıkmıştır. Sirkadiyen ritim, vücuttaki biyolojik süreçlerin 24 saatlik döngülerle senkronize olmasını sağlamaktadır. Mikrobiyota, sirkadiyen gen ekspresyonunu etkilerken, sirkadiyen ritim de mikrobiyal kompozisyonu değiştirebilmektedir. Bu etkileşim; obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif bozukluklar gibi kronik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede, mikrobiyota ve sirkadiyen ritmin genel özellikleri sunularak, özellikle kardiyometabolik hastalıklar bağlamında aralarındaki etkileşimin olası mekanizmaları ele alınmıştır.

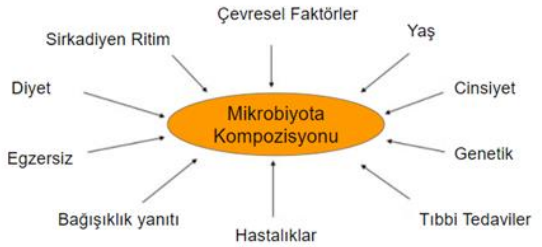
To cite this article:
Pınarlı Falakacılar Ç, Karaağaç R M, Usta E. Sirkadiyen Ritim ve Bağırsak Mikrobiyotası: Sağlığın Senkronize Uyumu Curr Perspect Health Sci. 2025;6(2):81-92.

GİRİŞ

İnsan vücudu, insan mikrobiyotası olarak bilinen oldukça büyük bir mikroorganizma topluluğu ile sürekli, karşılıklı bir ilişki içindedir (1). Mikrobiyotanın önemli bir kısmı gastrointestinal sistemde yaşamaktadır (2). İnsan bağırsak mikrobiyotasında bulunan iki baskın bakteri filumu, bilinen bağırsak mikrobiyotasının %99'undan fazlasını oluşturan *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*'dir (3).

Mikrobiyota ve bağışıklık sistemi, homeostazı sürdürmek ve vücudu patojenlerden korumaya yardımcı olmak için birlikte evrimleşmiştir (4). İnsan bağırsağında bulunan yaklaşık 1000 mikrobiyal tür, trilyonlarca geni içeren bir metagenomu kodlamaktadır (5). Mikrobiyota, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin gelişimi, olgunlaşması ve işlevlerini modüle etmek de dahil olmak üzere konak fizyolojisini birçok yönden etkilemektedir. Bağışıklık sistemi ve mikrobiyota arasındaki dengenin bozulması disbiyoza neden olmaktadır. Bu durum başta farklı kanser çeşitleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (6).

Mikrobiyal kompozisyon, yaş, cinsiyet, sirkadiyen ritim ve konağın genel sağlığı dahil olmak üzere bir dizi faktör tarafından modüle edilmektedir (Şekil 1). İnsan bağırsak mikrobiyomunun belirleyicileri olarak özellikle erken yaşam döneminde maruz kalınan faktörler ve tıbbi müdahaleler, diyet, stres ve sirkadiyen ritim ön plana çıkmaktadır (7).



Şekil 1. Mikrobiyal Kompozisyonu Etkileyen Faktörler

Bağırsak mikrobiyotası doğum sonrasından üç yaşına kadar olan dönemde şekillenir (8). Bu dönemde erken yaşamda maruz kalınan tıbbi müdahaleler (sezaryenle doğum, doğum sonrası hastaneye yatış ve bebekte antibiyotik tedavisi vb.), *Bifidobakteri* ve *Bacteroidaceae* ailesi üyelerinin bolluğunun azalmasına ve *Clostridium* ve *Enterobacteriaceae* bolluğunun artmasına neden olmaktadır (9). Erken yaşamda mikrobiyom, konağın bağışıklık sistemi ve metabolizması üzerinde kalıcı bir etkiye sahiptir. Farelerde, erken dönem antibiyotiğe maruz kalmanın bağışıklık ve metabolizma üzerinde kalıcı sonuçları olduğu görülmüştür (10).

Diyet, yetişkin bağırsak mikrobiyomu üzerinde büyük etkilere sahiptir (11). Genel olarak, hayvansal kaynaklar bazlı diyetler *Alistipes* spp, *Bilophila* spp, *Lachnoclostridium* spp *ve Bacteroides* gibi safraya toleranslı organizmaların bolluğunu artması ile ilişkilendirilmektedir (12, 13, 14). Artan lif ve polisakkarit alımı *Bifidobacterium* spp, *Bacteroidetes*, *Akkermansia municiphila*, *Clostridium* spp ve *Prevotella* spp'yi artırmaktadır. Bu durum, gelişmiş bariyer bütünlüğü, artmış insülin duyarlılığı, azalmış inflamasyon ve gelişmiş lipid metabolizması ile sonuçlanmaktadır. Polifenoller bağırsak mikrobiyomu üzerinde faydalı etkiler göstermekte ve patojenik bakterilerin büyümesini engellemektedir. Doymuş yağ içeriği yüksek diyet tüketimi, patojen bakterilerin sayısında artışa ve endotokseminin artmasına neden olmaktadır (15).

Stres, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonu aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilmektedir. Stres, azalmış laktobasil ve *Bacteroides* spp. ve artan *Clostridium* spp. ile ilişkili görülmüştür. Kronik stres ayrıca bağırsak bariyeri bütünlüğünü bozan önemli faktörlerdendir (16). Erken yaşamda strese maruz kalma, beyin-bağırsak ekseni işlevini değiştirebilmektedir. (17). Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni aktivitesi üzerindeki mikrobiyal etkiye afferent nöral sinyalleme, kısa zincirli yağ asitleri, epigenetik, epitelyal veya kan beyin bariyeri geçirgenliğinin modülasyonu veya mikroglial hücre aktivasyonu aracılık etmektedir (18).

SİRKADİYEN RİTİM

Sirkadiyen ritim organizmaların çoğunda mevcut olan, dinlenme-uyanıklık zamanlamasından, hücresel düzeydeki metabolik süreçlere kadar vücuttaki organizasyonun her seviyesinde önemli fizyolojik aktiviteleri senkronize etmektedir (19). Sirkadiyen terimi “circa” (yaklaşık) ile “dies” (gün) kavramlarından oluşmaktadır. Yaklaşık bir gün anlamına gelmektedir. Memeli sirkadiyen saati, yaklaşık 24 saatlik bir transkripsiyon ve translasyon geri bildirim döngüsünü takip etmektedir (20).

İnsan metabolizması, dünyanın 24 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüyle senkronize olan ~24 saatlik sirkadiyen ritmine uyarlanmıştır. Bu ritim, beynin hipotalamik suprakiazmatik çekirdeğindeki

merkezi saati tarafından düzenlenir ve bu da vücudun geri kalanındaki çevresel saatleri senkronize eder (19).

İçsel biyolojik saat, sirkadiyen saati çevreyle senkronize tutmak için uyaranlara (zeitgeber) dayanmaktadır. Bunlara örnek olarak ışık (birincil zeitgeber), yemeğin zamanlaması, uyku, besinin içeriği, egzersiz, sıcaklık ve hastalıklar verilebilir (21).

SİRKADİYEN RİTİM VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Bağırsak mikrobiyomunun, tüketilen diyete göre değiştiği iyi bilinmektedir ve aynı şekilde, farklı yaşam evrelerinin (doğumdan yaşlılığa) bakteri popülasyonlarındaki değişimlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (22). Yakın zamana kadar bilinmeyen konulardan bir tanesi, bağırsak mikrobiyotasının sirkadiyen bileşim veya işlev (yani metabolizma) sergileyip sergilemediğiydi. Bu amaçla yapılan bir çalışmada, Siyanobakterilerin (ışığa duyarlı bakteriler) suşlarından biri olan *Synechococcus elongatus* PCC 7942'nin metabolizmasında sirkadiyen dalgalanmalar gözlemlenmiştir (23). İnsan bağırsağında bulunan bir bakteri türü olan *Enterobacter aerogenes*'in sirkadiyen hormon olan melatonine yanıt verdiği ve günlük bir ritim sergilediği görülmüştür (24).

Konakta bozulmuş olan sirkadiyen ritmikliğin bağırsaktaki bakteri popülasyonlarını etkileyebileceği görülmüştür (19, 25, 26). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyotasının da sirkadiyen dalgalanmalara sahip olduğu açıktır. Bağırsak bakterilerinin %20'ye varanının nispi bolluklarının ve aktivitelerinin günlük dalgalanmalar sergilediğini gösterilmiştir (27, 28).

FARKLI HASTALIKLARDA BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE SİRKADİYEN RİTİM

Bu bölüm içerisinde obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve Alzheimer hastalığında bağırsak mikrobiyotası ve sirkadiyen ritmin rolü incelenmiştir. Bu inceleme sırasında ilk olarak hastalık, mikrobiyota ve sirkadiyen ritim ilişkisi birlikte araştırılmıştır. Buna ek olarak, mekanizmaların daha net anlaşılması için mikrobiyota ve hastalık ilişkisi, mikrobiyota ve sirkadiyen ritim ilişkisi ile sirkadiyen ritim ve hastalık ilişkisine de dolaylı olarak yer verilmiştir.

Kardiyovasküler Hastalıklar, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH'ler), gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. 20. yüzyılın sonlarına doğru, çok sayıda klinik çalışma ve epigenetik çalışma, polifenolden zengin bir diyetin uzun vadeli tüketimi ile kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklara karşı koruma arasında güçlü bir ilişki olduğunu ifade etmiştir (29, 30, 31, 32). Polifenollerden zengin diyet tüketen bireylerde, KVH riski %46 oranında azalmıştır (33). Ayrıca polifenoller, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilirken, bağırsak mikrobiyotası da polifenollerin sağlık etkisini belirlemektedir. Literatür verileri, polifenoller de dahil olmak üzere birçok besin bileşeninin, saat genlerinin transkripsiyonu ve ekspresyonunu modüle ederek sirkadiyen saatler ile etkileşime girdiğini göstermiştir (34,35).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, kardiyovasküler sistem patolojileri ile ilişkilidir. Ayrıca, yalnızca bağırsak mikrobiyotasının bileşimi değil, metabolik profildeki değişiklikler de kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kiouptsi ve arkadaşalarının çalışması (2018), belirli mikrobiyota türlerinin kardiyovasküler hastalıklar ve tromboz gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (36). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca, toll benzeri reseptör 2 (TLR2) yoluyla von Willebrand faktörünün (VWF) hepatik sentezini ve plazma seviyesini düzenler. Bu faktör, farelerde kusurlu tromboz büyümesine yol açmaktadır (37).

Hem konak hem de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bir bileşik olan trimetilamin-N-oksit (TMAO), ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır (38). Bağırsak mikrobiyal enzim aktivitelerinin öldürücü olmayan inhibisyonu ile TMAO seviyesinin azaltılması, KVH ve arteriyel tromboz gelişimini önlemek için yeni bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir (39).

Normal bir kan basıncı, sağlıklı bir kardiyovasküler sistem için esastır. Sirkadiyen kan basıncı, saat genlerinin aracılık ettiği nörohormonal seviyelerdeki değişiklikler tarafından kontrol edilmektedir (40). Yaşlanma boyunca, içsel sirkadiyen saat mekanizması bozulmaktadır.

Bozulan sirkadiyen saatler, vasküler şekillenmenin bozulmasına, erken vasküler yaşlanmaya ve aterosklerotik lezyonlara neden olabilir (41).

Sirkadiyen saat genleri, sirkadiyen ve kardiyovasküler sistem arasındaki sağlam ilişkinin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir. Örneğin, yapılan bir çalışmada anormal sirkadiyen ritimleri olan Bmal1 (Bmal1-KO) ve Clock (Clockmut) farelerinde vasküler hasarın arttığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak, Bmal1-KO ve Clock mutant farelerin aortları endotelyal işlev bozukluğu sergilemiştir (42). Clock mutant fareler, obezite ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların fenotiplerini göstermektedir (43).

Sirkadiyen ritim, bağırsak mikrobiyotası ve KVH arasındaki ilişkiyi birlikte değerlendiren doğrudan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada, miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak onarıma fayda sağlayan mekanizmaların, sirkadiyen ritim aracılı bağırsak mikrobiyotası yanıtı ile düzenlendiğini göstermektedir. Bu durum, kardiyak onarımda sirkadiyen ritim aracılı bağırsak mikrobiyotası yanıtının önemine dikkat çekmektedir (44).

Polifenoller, Kardiyovasküler Hastalıklar, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Bu bölümde, polifenollerin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve sirkadiyen ritmi nasıl modüle edebileceği, bu etkileşimin kardiyovasküler sağlık üzerindeki potansiyel etkilerine değinilmiştir.

Polifenoller, bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşikler olup antioksidan, antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif özelliklere sahiptir. Ancak, polifenollerin insan vücudundaki biyoyararlanımı oldukça sınırlıdır (45, 46). Alınan polifenollerin büyük bir kısmı ince bağırsakta emilmeden kalın bağırsağa ulaşmakta ve burada bağırsak mikrobiyotası tarafından çeşitli biyotransformasyonlara uğramaktadır. Bu süreç sonucunda ortaya çıkan mikroorganizma türevli metabolitler, polifenollerin etkilerini artırmakta ve biyoyararlanımı güçlendirmektedir (47, 48).

Bağırsak mikrobiyotası sadece pasif bir dönüştürücü değildir; polifenoller aynı zamanda mikrobiyal çeşitliliği ve kompozisyonu da etkilemektedir. Yapılan çalışmalar, polifenollerin *Bifidobacterium, Lactobacillus* ve *Akkermansia muciniphila* gibi yararlı bakterilerin artışını teşvik ettiğini ve Firmicutes/Bacteroidetes oranını dengeleyerek disbiyozu azalttığını göstermektedir. Bu etkileşim, bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirerek endotoksemi riskini azaltmakta ve sistemik inflamasyonu baskılamaktadır (49, 50).

Mikrobiyota aracılığıyla üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), özellikle bütirat, hem bağırsak epitelinin enerji kaynağı olarak görev yapmakta hem de sirkadiyen gen ekspresyonlarını etkilemektedir. Böylece mikrobiyota, hem metabolik saatlerin düzenlenmesinde hem de kardiyovasküler sağlığın korunmasında aktif rol üstlenmektedir. Dolayısıyla, polifenollerin sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında, bağırsak mikrobiyotasının hem metabolik dönüşüm hem de sistemik düzenleyici bir aracı olarak etkili olduğu görülmektedir. Bu çift yönlü etkileşimin sirkadiyen ritim ile olan bağlantısı göz önüne alındığında, kardiyometabolik hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde yeni hedeflerin geliştirilmesi açısından bağırsak mikrobiyotası vazgeçilmez bir unsur olarak öne çıkmaktadır (51, 52, 53).

Proantosiyanidinler, üzüm çekirdeğinde yüksek miktarlarda bulunan oligomerik flavonoidlerdir. Üzüm çekirdeği ekstresi, proantosiyanidinlerin sağlık üzerindeki etkilerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Proantosiyanidin tüketimi, insülin direncinde iyileşme, kardiyovasküler hastalıkların azalması ve obezitenin önlenmesi dahil olmak üzere çeşitli faydalı etkilere yol açmaktadır (54). Proantosiyanidinler, aydınlık döngü sırasında yüksek melatonin seviyelerini koruyarak sirkadiyen ritimleri modüle edebilir. Üzüm çekirdeği proantosiyanidin özü, sıçan hipotalamusunda saat genlerinin ekspresyon modelini değiştirmiş ve melatonin düzeyini modüle etmiştir. Proantosiyanidinlerin sirkadiyen ritmi, lipid ve glukoz metabolizmasını düzenlemesinin büyük ölçüde uygulama zamanına bağlı olduğunu ileri sürmektedir (aydınlık/karanlık döngüsü) (55).

Yeşil çayda bulunan önemli bir kateşin olan Epigallocatechin-3-gallat (EGCG), antioksidan, antiinflamatuar ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir. Diyet çay polifenollerinin ise sirkadiyen ritimle ilişkili mekanizmalar yoluyla kardiyovasküler hastalıkları, metabolik sendromu ve hafıza sorunlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (56). Yüksek yağlı, yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde sirkadiyen ritim desenkronize olmaktadır. EGCG tedavisi (1 Litre içme suyuna 2 g), sirkadiyen fonksiyonun diyete bağlı

desenkronizasyonunu iyileştirmektedir. Bunu; SIRT1-PGC-1α döngüsünün seviyesini düzenleyerek ve Clock, Bmal1 ve Cry1'in sirkadiyen ekspresyonunu normalleştirerek yapmaktadır. Ayrıca, EGCG tedavisi, yüksek yağlı, yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde yağ asidi sentezini azaltıp ve β-oksidasyonu azaltmıştır. Bu durum hem kahverengi hem de beyaz yağ dokularında adiposit hipertrofisini ve yağ birikimlerini önlemektedir (57). Bu sonuçlar, EGCG'nin karaciğer ve yağ dokusundaki sirkadiyen ritmi düzenleyerek kardiyovasküler sağlığa faydalı olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. EGCG, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu düzenleyerek *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi faydalı türlerin oranını artırmakta ve *Firmicutes/Bacteroidetes* dengesini olumlu yönde değiştirmektedir (58, 59). Aynı zamanda EGCG, mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitleri üretimini artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü korumakta ve inflamasyonu azaltmaktadır. Bu mikroorganizma-aracılı etkiler, hem sirkadiyen ritim hem de metabolik homeostaz üzerinde iyileştirici rol oynamaktadır (59). Dolayısıyla, EGCG'nin kardiyovasküler ve metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkileri sadece doğrudan moleküler mekanizmalarla değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla da ortaya çıkmaktadır.

Resveratrol, çeşitli bitkilerde ve kırmızı şarapta bulunan bir polifenoldür. Çalışmalar, resveratrolün kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu etkilerini göstermiştir (60). Yapılan ilk çalışma, Per1, Per2 ve Bmal1 sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonunun, resveratrol tarafından değiştiği gösterilmiştir (61). Resveratrolün birçok potansiyel hedefi vardır ve en çok üzerinde çalışılan histon deasetilaz SIRT1'dir (53). SIRT1'in, vazoprotektif etkileri, endotel yaşlanmasını ve vasküler yeniden şekillenmeyi önlemesi, endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırması ve vasküler inflamasyonu baskılaması, KVH açısından olumlu etkileri olarak görülmektedir (62).

Tip 2 Diyabet, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Son yıllarda, yaşamın erken dönemlerindeki olumsuz gelişim ortamı ile glukoz metabolizması arasındaki ilişki ortaya çıkmıştır. Bu noktada, metabolik bellek kavramı da ön plana çıkmaktadır (63,64).

Hayvan çalışmaları, gündüzleri (uyku zamanı) yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin, gece boyunca yüksek yağlı bir diyetle beslenenlere (aktif zaman) göre daha fazla vücut ağırlığında artış olduğunu ve daha kötü glukoz toleransına sahip olduklarını göstermiştir Aynı zamanda, yağ dokusu ve karaciğerdeki saat genlerinin ekspresyonu da değişmiş ve sirkadiyen ritim bozulmuştur (65,66). Ek olarak, orta derecede bir yemek zamanı bozukluğu da glikoz metabolizması bozukluklarına yol açabilir. Kahvaltıyı atlamanın, günde üç öğün yemek yemeye kıyasla postprandiyal kan şekerini önemli ölçüde artırdığını ve insülin ve GLP-1 düzeylerini düşürdüğünü gösterilmiştir (67). Kahvaltı atlayanların periferik kan lökositlerindeki saat genlerinin ekspresyonu önemli ölçüde değişmiş ve sirkadiyen ritimleri bozulmuştur (68). Hayvan çalışmaları ayrıca, kahvaltıyı atlamanın karaciğerde periferik saat genlerinin ve aşağı akıştaki metabolik genlerin ekspresyon bozukluklarına yol açtığını, akşam yemeğini atlamanın ise lipid metabolizmasını ve yağ dokusu agregasyonunu etkilediğini göstermiştir (69). Yüksek yağlı diyetin karaciğer, böbrek, yağ dokusu ve pankreas gibi organlarda periferik sirkadiyen saatlerde saat genlerinin ekspresyonu ile glukoz ve lipid metabolizması bozukluklarına yol açtığı görülmüştür (70). Maternal obezite ve maternal yüksek yağlı diyet tüketiminin, fare yavrularında karaciğer ve kalpte Clock, Bmal1, REV-ERBα, Cry ve Per dahil olmak üzere saat genlerinin ekspresyonunu engelleyebileceği ve yeniden programlayabildiği bulunmuştur. Maternal durum, fare yavrularında anormal glukoz ve lipid metabolizmasına yol açmış ve uzun süreli hafıza etkileri üretmiştir (71). Bağırsak mikrobiyotası da bu süreçte önemli bir aracıdır. Mikrobiyotadaki disbiyoz, KZYA üretimini azaltarak metabolik dengeyi bozmakta ve insülin direncine katkı sağlamaktadır (72,73). Ayrıca, maternal obezite ve yüksek yağlı diyet, yavrularda bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirmekte; özellikle *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında artış ve inflamatuar türlerde yükselme ile sonuçlanmaktadır. Bu durum, yavrularda hem sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonunda bozulma hem de anormal glukoz/lipid metabolizması gelişimine zemin hazırlamaktadır (74, 75).

Obezite, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar, fermantasyon yoluyla KZYA üreterek enerji

metabolizmasına katkıda bulunmaktadır. Bütirat, propiyonat ve asetat gibi KZYA, diyete bağlı obezite ve insülin direncine karşı koruyucu role sahiptir (76). KZYA ayrıca sinyal molekülleri olarak görev yapabilir ve karaciğer ve kas dokularında AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu gibi kolesterol, lipid ve glukoz metabolizmasında yer alan anahtar faktörlerin aktivasyonunu tetikleyen çeşitli yolları aktive edebilmektedir (77). Probiyotikler ve antibiyotikler, bağırsağın mikrobiyal bileşimini etkileyerek insülin direnci varlığını değiştirebilmektedir (78). Kilolu ve obez kişilerde *Firmicutes*'in göreceli bolluğunda ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında önemli bir artış görülmüştür. Burada temel etkenin, *Firmicutes*'in artmış enerji hasatıyla sonlanması ve ardından vücut ağırlığı artışını teşvik etmesi olarak düşünülmektedir (79).

Sirkadiyen ritim ve mikrobiyom birbirini olumlu yönde veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Farelerde uyku bölünmeleri, besin alımında bir artışa ve mikrobiyotada yüksek oranda fermentatif olan *Lactobacillaceae*'de bir azalmaya yol açmıştır. Bu değişikliklere yanıt olarak, muhtemelen kolonik epitel bariyer bütünlüğünün bozulması yoluyla sistemik yağ dokusu inflamasyonu ve değişmiş insülin duyarlılığı ortaya çıkmıştır (80).

Metabolik Sendrom, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Metabolik sendromun bağırsak mikrobiyota disbiyozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obezite ve metabolik sendrom, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* oranındaki artış ve *Proteobacteria*'nin göreceli bolluğundaki artışın yanı sıra *Lactobacillus* ve *Clostridium* gibi spesifik bakterilerdeki değişiklikler dahil olmak üzere mikrobiyota değişiklikleri ile ilişkilidir (81). Tersine, metabolik sendromu iyileştiren manipülasyonlar (örneğin, obezite cerrahisi, fekal mikrobiyota transplasyonu); *Proteobacteria*, *Streptococcus*, *Clostridium* ve *Enterococcaceae* bolluğunun azalması ve *Akkermansia* ve *Bifidobacteriaceae*'nin artması gibi bakteri topluluklarındaki değişikliklerle ilişkilidir (82).

Sirkadiyen bozulma, bağırsak mikrobiyotasını değiştirmekte ve bu durum da metabolik bozukluklara neden olmaktadır (83). Deneysel modeller, sirkadiyen bozulmanın neden olduğu metabolik sendromun (en azından kısmen) bağırsak mikrobiyomunun aracılık ettiğini göstermiştir (27).

Bağırsak bariyeri, zararlı patojenlerin geçişinin önlemek için önemli görevlere doğrudan bağırsak mikrobiyotası ve KZYA gibi bakteriyel metabolitler dahil olmak üzere birçok faktör, bağırsak bariyerini etkilemektedir. Bağırsak epitel hücreleri, tercihen bir enerji kaynağı olarak KZYA olarak bütiratı kullanır. KZYA'lar bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirmektedir. Azalan KZYA üretimi, genellikle bariyer disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve değişmiş metabolizma ile ilişkilidir. Spesifik olarak, bariyer disfonksiyonu obezite, hiperglisemi, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile bağlantılıdır (84).

Alzheimer Hastalığı, Bağırsak Mikrobiyotası ve Sirkadiyen Ritim

Alzheimer hastalığı (AH) etiyolojisi, büyük ölçüde bilinmemekle birlikte genellikle β-amiloid (Aβ) birikimi ve merkezi sinir siseminde tau proteinlerinin nörorofibriler yumaklarının oluşumu ile ilişkilidir (85). Parkinson hastalığı ve otizm spektrum bozukluğu dahil olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda, bağırsak mikrobiyomum bileşiminin değiştiğini gösteren çok sayıda kanıt vardır (86,87). Alzheimer hastalarında ve hafif bilişsel bozukluğu olan kişilerde, bağırsak mikrobiyota bileşiminde ve zenginliğinde değişiklikler gözlemlenmiştir (88). Bu durum, bağırsak disbiyozunun AH patogenezinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli nörodejeneratif hastalıklar, uyku bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (89). Artan kanıtlar, uyku bozukluğunun ve sirkadiyen ritimdeki bozulmaların nöroinflamasyona, düşük Aβ klirens etkinliğine, artan reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir (90). Son bulgular, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendirmede ve modüle etmede uyku ve sirkadiyen ritmin rolünü ortaya koymaktadır. Bu durumun, bozulmuş bağırsak bariyeri bütünlüğü, bozulmuş kan-beyin bariyeri, azalmış KZYA üretimi ve artan pro-inflamatuar metabolitler dahil olmak üzere çeşitli yollarla oluştuğu düşünülmektedir (18).

AH'de beyin Aβ birikimi, ARNTL ve PER2 gibi saat genlerinin bozulması da dahil olmak üzere sirkadiyen saat genlerinin ifadesinde değişikliğe neden olabilir. Bu veriler, sirkadiyen ritmin kontrolünü etkileyen Aβ yükünün doğrudan bir bağlantısını göstermektedir. Sirkadiyen ritimlerin senkronizasyonunun bozulması, AD hastalarında

gözlemlenen uyku düzenlerindeki değişikliklerin nedeni olabilecek uyku düzensizliğine neden olur. Uyku bozukluğu, beynin Aβ yükünü ve nöroinflamasyonu artırmaya katkıda bulunan Aβ temizleme etkinliğini düşüren zararlı bir döngü haline gelir. Bu nedenle, bu değişiklikler AD patolojisine yol açan nörodejenerasyon sürecini şiddetlendirmeye katkıda bulunur (91).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Nedeni ne olursa olsun değişen sirkadiyen ritimlerin; obezite, uyku bozuklukları, kanser, diyabet, bipolarlık bozukluk gibi psikiyatrik sorunlar ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmektedir. Bu nedenle, konak fizyolojik süreçlerinde hem mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin hem de sirkadiyen ritimlerin etkisi göz önüne alındığında, sağlık ve hastalıkta bu iki sistem arasındaki etkileşimi incelemek oldukça önemlidir. Konuyla ilgili net mekanizmaların anlaşılması için daha fazla araştırmaya ve özellikle insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: *Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ The authors declare that they have no conflict of interest.*

Yazarlık katkısı* Author Contributions: *Çalışmanın tasarımı: ÇPF, RMK; İlgili literatürün taranması: ÇPF, RMK, EU; Makale taslağının oluşturulması: ÇPF; İçerik için eleştirel gözden geçirme: RMK, EU; Yayınlanacak versiyonun son onayı: ÇPF, RMK ▪ Study design: ÇPF; RMK Literature review:ÇPF, RMK, EU ; Draft preparation: ÇPF; Critical review for content: RMK, EU; Final approval of the version to be published: ÇPF, RMK.*

Maddi destek ▪ Financial support: *Yazarlar maddi destek almadıklarını beyan ederler. ▪ The authors declare that they received no financial support.*

KAYNAKLAR

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med. 2018;24(4):392-400.

2. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 2019;99(4):1877-2013.

3. Zahran SA, Ali-Tammam M, Ali AE, Aziz RK. Compositional variation of the human fecal microbiome in relation to azo-reducing activity: a pilot study. Gut Pathog. 2021;13(1):58. Published 2021 Oct 8.

4. Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. ISME J. 2016;10(4):1002-1014.

5. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol 2016; 14:e1002533.

6. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb Ecol Health Dis. 2015;26:26191. Published 2015 Feb 2.

7. Pearson JA, Wong FS, Wen L. Crosstalk between circadian rhythms and the microbiota. Immunology. 2020;161(4):278-290.

8. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. Gut Microbes. 2012;3(3):203-220.

9. Kozyrskyj AL, Bridgman SL, Tun HM. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. In: Browne PD, Claassen E, Cabana MD, editors. Microbiota in health and disease: from pregnancy to childhood. 2017. p. 79–104.

10. Dubos R, Schaedler RW, Costello RL. The effect of antibacterial drugs on the weight of mice. J Exp Med. 1963;117:245–257.

11. Pérez-Cano FJ. Mediterranean Diet, Microbiota and Immunity. Nutrients. 2022;14(2):273.

12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-563.

13. Duncanson K, Williams G, Hoedt EC, Collins CE, Keely S, Talley NJ. Diet-microbiota associations in gastrointestinal research: a systematic review. Gut Microbes. 2024;16(1):2350785.

14. Wu YT, Shen SJ, Liao KF, Huang CY. Dietary plant and animal protein sources oppositely modulate fecal *Bilophila* and *Lachnoclostridium* in vegetarians and omnivores. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0204721.

15. Cândido TLN, da Silva LE, Tavares JF, Conti ACM, Rizzardo RAG, Gonçalves Alfenas R de C. Effects of dietary fat quality on metabolic endotoxaemia: a systematic review. British Journal of Nutrition. 2020;124(7):654-667.

16. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2012;13(10):701–12.

17. Agusti A, Lamers F, Tamayo M, Benito-Amat C, Molina-Mendoza GV, Penninx BWJH, Sanz Y. The Gut Microbiome in Early Life Stress: A Systematic Review. Nutrients. 2023;15(11):2566.

18. Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyrskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. Sleep Med Rev. 2020;53:101340.

19. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Engen PA, Keshavarzian A. Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. Int Rev Neurobiol. 2016;131:193-205.

20. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet. 2017;18(3):164-179.

21. Teichman EM, O'Riordan KJ, Gahan CGM, Dinan TG, Cryan JF. When Rhythms Meet the Blues: Circadian Interactions with the Microbiota-Gut-Brain Axis. Cell Metab. 2020;31(3):448-471.

22. Bischoff SC. Microbiota and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(1):26-30.

23. Cohen SE, Golden SS. Circadian Rhythms in Cyanobacteria. Microbiol Mol Biol Rev. 2015;79(4):373-385.

24. Paulose JK, Cassone VM. The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium Enterobacter aerogenes. Gut Microbes. 2016;7(5):424-427.

25. Deaver JA, Eum SY, Toborek M. Circadian disruption changes gut microbiome taxa and functional gene composition. Front Microbiol. 2018;9:737.

26. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. Microorganisms. 2019;7(2):41.

27. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell. 2014;159(3):514-529.

28. Heddes M, Altaha B, Niu Y, Reitmeier S, Kleigrewe K, Haller D, Kiessling S. The intestinal clock drives the microbiome to maintain gastrointestinal homeostasis. Nat Commun. 2022;13:6068.

29. Mitjavila MT, Moreno JJ. The effects of polyphenols on oxidative stress and the arachidonic acid cascade. Implications for the prevention/treatment of high prevalence diseases. Biochem Pharmacol. 2012;84(9):1113-1122.

30. Pounis G, Costanzo S, Bonaccio M, et al. Reduced mortality risk by a polyphenol-rich diet: An analysis from the Moli-sani study. Nutrition. 2018;48:87-95.

31. Pan IH, Lai CS, Wu JC, Ho CT. Epigenetic and disease targets by polyphenols. Curr Pharm Des. 2013;19(34):5703-5716.

32. Borsoi FT, Neri-Numa IA, Oliveira WQ de, Araújo FF de, Pastore GM. Dietary polyphenols and their relationship to the modulation of non-communicable chronic diseases and epigenetic mechanisms: A mini-review. Food Chem Mol Sci. 2023;6:100155.

33. Tresserra-Rimbau A, Rimm E., Medina-Remón A, Martínez-González MA, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. NMCD., 2014;24:639–647.

34. Man AWC, Xia N, Daiber A, Li H. The roles of gut microbiota and circadian rhythm in the cardiovascular protective effects of polyphenols. Br J Pharmacol. 2020;177(6):1278-1293.

35. Qi G, Mi Y, Liu Z, Fan R et al. Dietary tea polyphenols ameliorate metabolic syndrome and memory impairment via circadian clock related mechanisms. J. Funct.Foods. 2017;34:168–180.

36. Kiouptsi K, Reinhardt C. Contribution of the commensal microbiota to atherosclerosis and arterial thrombosis. Br J Pharmacol. 2018;175(24):4439-4449.

37. Jäckel S, Kiouptsi K, Lillich M, et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. Blood. 2017;130(4):542-553.

38. Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. Microbiome. 2017;5(1):54. Published 2017 May 15.

39. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. Cell. 2015;163(7):1585-1595.

40. Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and vascular function. Circ Res. 2010;106(5):833-841.

41. Farajnia S, Deboer T, Rohling JH, Meijer JH, Michel S. Aging of the suprachiasmatic clock. Neuroscientist. 2014;20(1):44-55.

42. Anea CB, Zhang M, Stepp DW, et al. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock. Circulation. 2009;119(11):1510-1517.

43. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science. 2005;308(5724):1043-1045.

44. Mistry P, Reitz CJ, Khatua TN, Rasouli M, Oliphant K, Young ME, Allen-Vercoe E, Martino TA. Circadian influence on the microbiome improves heart failure outcomes. J Mol Cell Cardiol. 2020;149:54–72.

45. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and human health: The role of bioavailability. Nutrients. 2021;13(1):273.

46. Aatif M. Current understanding of polyphenols to enhance bioavailability for better therapies. Biomedicines. 2023;11(7):2078.

47. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. Molecules. 2019;24(2):370.

48. Plamada D, Vodnar DC. Polyphenols-gut microbiota interrelationship: A transition to a new generation of prebiotics. Nutrients. 2021;14(1):137.

49. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. Nutrients. 2016;8(2):78.

50. Rodríguez-Daza MC, de Vos WM. Polyphenols as drivers of a homeostatic gut microecology and immuno-metabolic traits of Akkermansia muciniphila: From mouse to man. Int J Mol Sci. 2022;24(1):45.

51. Tahara Y, Yamazaki M, Sukigara H, et al. Gut microbiota-derived short chain fatty acids ınduce circadian clock entrainment in mouse peripheral tissues. sci rep. 2018;8(1):1395.

52. Rasouli-Saravani A, Jahankhani K, Moradi S, et al. Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases. Biomed Pharmacother. 2023;162:114620.

53. Choi H, Rao MC, Chang EB. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;18(10):679-689.

54. Pascual-Serrano A, Arola-Arnal A, Suárez-García S, et al. Grape seed proanthocyanidin supplementation reduces adipocyte size and increases adipocyte number in obese rats. Int J Obes (Lond). 2017;41(8):1246-1255.

55. Liu M, Yun P, Hu Y, Yang J, Khadka RB, Peng X. Effects of Grape Seed Proanthocyanidin Extract on Obesity. Obes Facts. 2020;13(2):279-291.

56. Tipoe GL, Leung TM, Hung MW, Fung ML. Green tea polyphenols as an anti-oxidant and anti-inflammatory agent for cardiovascular protection. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2007;7(2):135-144.

57. Mi Y, Qi G, Fan R, Ji X, Liu Z, Liu X. EGCG ameliorates diet-induced metabolic syndrome associating with the circadian clock. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017;1863(6):1575-1589.

58. Ushiroda C, Naito Y, Takagi T, et al. Green tea polyphenol (epigallocatechin-3-gallate) improves gut dysbiosis and serum bile acids dysregulation in high-fat diet-fed mice. J Clin Biochem Nutr. 2019;65(1):34-46.

59. Cai S, Xie LW, Xu JY, et al. (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Modulates

the Composition of the Gut Microbiota to Protect Against Radiation-Induced Intestinal Injury in Mice. Front Oncol. 2022;12:848107.

60. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. Br J Pharmacol. 2017;174(12):1633-1646.

61. Oike H, Kobori M. Resveratrol regulates circadian clock genes in Rat-1 fibroblast cells. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72(11):3038-3040.

62. Bai B, Man AW, Yang K, et al. Endothelial SIRT1 prevents adverse arterial remodeling by facilitating HERC2-mediated degradation of acetylated LKB1. Oncotarget. 2016;7(26):39065-39081.

63. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes-a systematic review. Chronobiol. Int. 2014;31(10):1146–1151.

64. Rosenfeld CS. Homage to the “H” in developmental origins of health and disease.J Dev Orig Health Dis. 2017;8(1):8–29.

65. Mukherji A, Kobiita A, Chambon P. Shifting the feeding of mice to the rest phase creates metabolic alterations, which, on their own, shift the peripheral circadian clocks by 12 hours. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(48):E6683-E6690.

66. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. Obesity (Silver Spring). 2009;17(11):2100-2102.

67. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, Bar-Dayan Y, Froy O. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2015;38(10):1820-1826.

68. Jakubowicz D, Wainstein J, Landau Z, et al. Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2017;40(11):1573-1579.

69. Wu T, Sun L, ZhuGe F, et al. Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology. Chronobiol Int. 2011;28(10):890-903.

70. Zhou L, Kang L, Xiao X, Jia L, Zhang Q, Deng M. "Gut Microbiota-Circadian Clock Axis" in Deciphering the Mechanism Linking Early-Life Nutritional Environment and Abnormal Glucose Metabolism. Int J Endocrinol. 2019;2019:5893028.

71. Wang D, Chen S, Liu M, Liu C. Maternal obesity disrupts circadian rhythms of clock and metabolic genes in the offspring heart and liver. Chronobiol Int. 2015;32(5):615-626.

72. Li Y, Zhang J, Ma H, et al. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in hypertension. Front Microbiol. 2021;12:730809.

73. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes. 2009;58(7):1509-1517.

74. Beckers KF, Flanagan JP, Sones JL. Microbiome and pregnancy: focus on microbial dysbiosis coupled with maternal obesity. Int J Obes (Lond). 2024;48(4):439-448.

75. Li Y, Shao L, Mou Y, Zhang Y, Ping Y. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis. Gut Microbes. 2021;13(1):1957407.

76. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Gut Microbes. 2016;7(3):189-200.

77. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. J Lipid Res. 2013;54(9):2325-2340.

78. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. Diabetologia. 2012;55(10):2823-2834.

79. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. BMC Microbiol. 2017;17(1):120.

80. Poroyko VA, Carreras A, Khalfya A et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. Sci Rep. 2016;6: 35405.

81. Cortés-Martín A, Iglesias-Aguirre CE, Meoro A, Selma MV, Espín JC. There is No Distinctive Gut Microbiota Signature in the Metabolic Syndrome: Contribution of Cardiovascular Disease Risk Factors and Associated Medication. Microorganisms. 2020;8(3):416.

82. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. Cell Metab. 2017;26(4):611-619.e6.

83. Bishehsari F, Engen PA, Voigt RM, et al. Abnormal Eating Patterns Cause Circadian Disruption and Promote Alcohol-Associated Colon Carcinogenesis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2020;9(2):219-237.

84. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017;542(7640):177-185.

85. Bloom GS. Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol. 2014;71(4):505–8.

86. Nuzum ND, Loughman A, Szymlek-Gay EA, Hendy A, Teo WP, Macpherson H. Gut microbiota differences between healthy older adults and individuals with Parkinson's disease: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2020;112:227-241.

87. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. Lancet Neurol. 2020;19(2):179-194.

88. Li B, He Y, Ma J, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota. Alzheimers Dement. 2019;15(10):1357-1366.

89. Holth J, Patel T, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's Disease- Beyond Amyloid. Neurobiol Sleep Circadian Rhythms. 2017;2:4-14.

90. Uddin MS, Tewari D, Mamun AA, et al. Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2020;60:101046.

91. Carrero, L., Antequera, D., Municio, C., & Carro, E. (2024). Circadian rhythm disruption and retinal dysfunction: a bidirectional link in Alzheimer's disease?. Neural Regeneration Research, 19(9), 1967-1972.