

Bağırsak Mikrobiyotasının İnsülin Direnci, Diabetes Mellitus ve Obezite ile İlişkisi

İlhan YETKİN¹, Hasan SATIŞ², Neslihan KAYAHAN SATIŞ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Bütün canlılar, insanlar dahil içerisinde ve üzerinde yaşayan tüm mikroorganizmalara (MO) mikrobiyota (MB) denir. İnsan vücudunda ökaryotik hücrelerin sayısından daha fazla bir trilyon mikroorganizma vardır. Bu mikroorganizmalar vücudun tamamında bulunur, ancak en çok kalın bağırsakta bulunurlar. Son yıllarda bedenlerimizdeki bu MO'ların bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bağırsaklardan kaynaklanan hastalıkları enfeksiyon hastalıkları, toksik hastalıklar ve protein kaynaklı hastalıklar olarak sınıflandırmak mümkündür. Bu derlemenin amacı son yıllarda mikrobiyoloji araştırmaları ışığında MB, obezite, insülin direnci ve diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyota, Obezite, İnsülin direnci, Diabetes mellitus

Relationship Between Insulin Resistance, Diabetes Mellitus and Obesity of Gut Microbiota

ABSTRACT

The whole of all microorganisms (MO) living in and on all living things, in this particular case it is human, this compilation is called microbiota (MB). There are more than a trillions of microorganisms in the human body which is more than the number of eukaryotic cells. These microorganisms are found throughout the body, but are located in the large bowel with the most intensely. In recent years it has been suggested that these MOs in our bodies may play a role in the pathogenesis of some diseases. It is possible to classify diseases arising from intestine as infections diseases, toxic diseases and protein induced diseases. The aim of this review is to investigate the relationship between MB, obesity, insulin resistance and diabetes mellitus in the light of the microbiota research in recent years.

Key Words: Microbiota, Obesity, Insulin resistance, Diabetes mellitus

GİRİŞ

Tüm canlıların, bu derlemenin özelinde ise insanın içerisinde ve üzerinde yaşayan tüm mikroorganizmaların (MO) bütününe mikrobiyota (MB) denir. İnsan vücudunda ökaryotik hücre sayısından daha fazla miktarda trilyonlarca mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar tüm vücutta bulunmakla beraber en yoğun şekilde kolonda bulunurlar (1). Son yıllarda vücudumuzdaki bu MO'ların bazı hastalıkların patogeneğinde rol alabileceği ileri sürülmektedir.

Bağırsaktan kaynaklanan hastalıkları toksik olaylar, enfeksiyonlar ve protein kaynaklı nedenler diye sınıflamak mümkündür. Bu derleme ile amaçlanan MB ile obezite, insülin direnci (İD) ve diabetes mellitus (DM) ilişkisini son yılların mikrobiyota araştırmaları ışığında incelemektir.

Mikrobiyota Tanım ve Sınıflandırması

İnsan barsağında yaklaşık olarak 1000'e yakın MO türü bulunmaktadır (1). Tanımlanan bu kümelerden 2 tanesi baskın olarak (>%90) kolonda yer almaktadır (2). Bunlar

DOI: 10.25048/tjdo.2018.22

Bacteroidetes (*Bacteroides* ve *Prevotella* cinsleri) ve *Firmicutes* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* cinsleri) kümeleri baskın olarak tanımlanır. Bunlar dışında *Actinobacteria* (genus *Bifidobacterium*, *Proteobacteria* (*Helicobacter* ve *Escherichia*); *Fusobacteria*; *Spirochaetae* ve *Verrucomicrobia* filyuları da bulunmaktadır (2).

Bu MO'ların insan vücudunda bazı görevleri mevcuttur bunlar; bazı vitaminler ve kofaktörlerin sentezi (3) kompleks polisakaritlerin sindirilmesi ve kısa zincirli yağ asitlerine yıkımı (4,5), gastrointestinal sistem (GİS) motilitenin düzenlenmesi ve GİS vaskülarizasyonunun sağlanması (6,7,8,9) retina ve göz lensinin yağ asiti kompozisyonunun etkilenmesi (9), kemik mineral dansitesini etkilemesi (9), adaptif immünitinin gelişmesi bunlar arasında sayılabilir (10).

Bu MO'ların vücudumuza yerleşmesi konusu ile ilgili olarak da çeşitli görüşler ortaya atılmıştır. Doğumda steril olduğu kabul edilen bağırsakların aslında öyle olmadıkları plasenta, amniyotik sıvı ve fetal zarlarda eser miktarda bakteri olduğu belirlenmiştir (11,12,13). Ek olarak doğumun şekli, antimikrobiyal kullanımı, beslenme yolu (anne sütü, inek sütü, hazır mamalar), annenin diyeti gibi bazı ekstrinsik yolların da etkilediği düşünülmektedir (2). Yapılan çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerle hazır mama ile beslenen bebeklerin MB bileşimlerinde farklılık olduğunu ortaya koymuştur (14,15). Ayrıca katı besinlere geçilmesi de bu bileşime etki eden önemli bir faktördür (16). İnsan MB'sının en erken 3 yaşına kadar oluştuğu ve bu dönemden sonra baskın bakteri türü olarak görece daha stabil bir periyoda girdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (17,18). Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalar MB gelişiminde genetiğin etkisinin sınırlı olduğunu göstermiştir (19). Tüm bunların yanında MB üzerinde esas etkili olan faktörler cinsiyet, yaş, kilo, BMI'den bağımsız olarak uzun dönem sürdürülen beslenme alışkanlıklarıdır. Örneğin yüksek protein kırmızı et ve hayvansal yağ tüketimi *Bacteroides* ailesini etkilerken; karbonhidrattan zengin ya da vejeteryan diyet *Prevotella* ailesini etkilemekte dayanıklı nişastadan zengin beslenmenin ise *Ruminococcus* ailesini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (2,20,21,22).

Mikrobiyatanın insan vücudundaki hastalıklarda rol alabileceğini gösteren yayınlar son dönemde artmaktadır. Bağırsak MB'sı dengesindeki bozulmaların irritabl bağırsak sendromu (23) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (24) gibi intestinal hastalıkların yanında nonalkolik steatohepatit (25) ve metabolik sendrom özellikle de obezite (26) ve DM (27) gelişiminde de etkili olabileceğini söyleyen veriler mevcuttur. Sindirilemeyen maddelerin mikrobiyotayı oluşturan bakteriler tarafından kullanılması sonucu oluşan ürünlerin insan metabolizması üzerine çeşitli etkileri vardır (28).

Kalın bağırsakta kısa zincirli yağ asitlerin (SCFA) bakteriler tarafından sindirilmesi sonucu asetat, propiyonat ve bütirat oluşmaktadır. Bunlarda bütirat kolonositler için önemli bir enerji kaynağıyken; asetat ve propiyonat dolaşıma geçip karaciğerde enerji üretimi için kullanılmaktadır. Buna ek olarak az miktardaki SCFA dolaşıma geçip beyinde ve metabolik yollarda bir dizi etkiye yol açmaktadır (29). SCFA'leri karaciğer ve kaslardaki enerji ilişkili AMP aracılığı aktive edilmiş protein kinazları aktive ederek, peroksizom proliferator aktive reseptör-gama koaktivatörü (PGC-1 alfa) ve diğer peroksizom proliferatöre aktive reseptör ailesini uyarmaktadır. Hayvan çalışmalarında bu uyarımın sonucunda glukoz alımı ve yağ asitlerinin oksidasyonunun arttığı ve glisemik kontrolün sağlandığı gösterilmiştir (30). Asetatin enerji metabolizmasına olan etkileri ile ilişkili yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada asetat takviyesi yapılan farelerde obezite ve insulin direncinin azaldığı gösterilmesine rağmen başka bir çalışmada da bunun tam tersi gösterilmiştir (31).

İnsulin Direnci ve Mikrobiyota

İnsulin direncinden sorumlu diyet, fiziksel inaktivite, dengesiz beslenme gibi faktörlerin arasına son dönemde yapılan çalışmaların ışığında bağırsak MB'sıda girmiştir. Bağırsak MB'sındaki değişiklikler aynı zamanda bağırsak geçirgenliğinde de değişikliğe yol açmaktadır. Diffüzyon ve intestinal parasellüler permeabilite artışı sonrası veya şilomikron sekresyonu sırasında enterositlerce absorbe edilmeleri sonucu LPS gibi bakteriyel fragmanlar sistemik dolaşıma katılmakta ve subklinik bir inflamasyona yol açmaktadır (32). Enterositlerin yüzeyinde bulunan Toll Like reseptörler (TLR) bakteriyel lipopolisakaritleri (LPS) tanıyarak, NFkB yolağını aktive ederek inflamasyonu başlatırlar. TLR'ler (özellikle TLR-4) inflamasyonu başlatarak insülin direncinin diğer önemli mekanizmasını oluştururlar (33). Subklinik inflamasyon sonucu artmış TNF- α seviyelerinin azalmış periferik glukoz kullanımı ile ilişkili olduğunu gösteren bazı yayınlar vardır. TNF- α 'nın hücre yüzeyinden salınımını düzenleyen deneysel çalışmalarda artmış TNF- α seviyelerinin insülin direncine yol açtığı belirlenmiştir (34,35).

Benzer şekilde artmış interlökin-6 (IL-6) seviyelerinin de insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Bakteri kaynaklı LPS ler ayrıca iNOS üretimini arttırarak da insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır (37).

Yüksek oranda yağ içeren besinlerle beslenmenin gram negatif/gram pozitif bakteri oranını arttırdığı gösterilmiştir (38). Artmış gram negatif bakteri yükü LPS miktarını ve dolayısıyla endotoksemi ve subklinik inflamasyonu arttırmaktadır. Yüksek oranda yağ ile beslenen farelerin antibiyotik ile tedavi edilmesi sonrası LPS seviyelerinde

azalma, yağ dokusundaki inflamasyonunu azalttığı, oksidatif stres ve makrofaj markırlarında azalmanın yanında adiposit hipertrofini önlediği ve metabolik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir (38).

LPS'lerin dolaşıma nasıl geçtiği de diğer bir önemli noktadır. Bir teoriye göre LPS'lerin vücuda girişi M hücreleri adı verilen hücreler ile transselüler transport aracılığıyla olduğudur. Bu hücreler bakteri ve makromoleküllere geçiren olup intestinal lenfoid dokuya antijenlerin sunulmasını sağlamaktadır (39). Diğer bir yol ise LPS'lerin intestinal epitelyal hücreler tarafından alınıp yeni sentezlenmiş şilomikronların bulunduğu golgi organelinde depolanmasıdır (40). Yapılan son çalışmalar LPS emiliminin diyetdeki yağ emilimiyle orantılı olduğunu göstermiştir (41). Bunun sonucu olarak LPS emiliminde şilomikronların rolü olduğu düşünülebilir (42). Ortaya konulan diğer bir mekanizma da diyetdeki yağın intestinal epitel hücreleri arasındaki gevşemeye bağlı olarak LPS'lerin sistemik dolaşıma rahat geçmesine bağlı olabileceğidir. Bu hipotezle ilgili olarak obez fareler üzerinde yapılan çalışmalarda benzer bulgular bulunmuştur (43). Dolaşım sistemindeki artmış LPS seviyeleri sepsis ya da diğer enfeksiyonlarda gelişen LPS yüksekliklerine göre 10-50 kat daha az olmasına rağmen (38) bu LPS seviyelerinin sebep olduğu subklinik inflamasyonun insülin rezistansına katkıda bulunduğu kuvvetle düşünülmektedir (44).

Kalın bağırsakta anaerobik bakteriler primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürmektedirler. Primer safra asitleri nuclear farnesoid-X receptor (FXR)'e bağlanırken sekonder safra asitleri G protein ilişkili reseptör TGR5'e bağlanmaktadır. FXR glukoz hemostazını bozarken TGR5 glukoz hemostazını düzeltmekte olduğu gösterilmiştir. FXR lipid ve karbonhidrat metabolizmasında görev almaktadır. FXR aktive olduğunda, hepatik lipogenez düzenleyicisi ve apolipoprotein CII sentezleyicisi olan sterol regülatuar element binding protein (SREBP1C)'yi inhibe etmektedir. Bunun sonucu olarak da dolaşımdaki trigliseritlerin temizlenmesini arttırmaktadır. Ayrıca FXR hepatik apo CIII üretimini inhibe etmesi sonucu lipoprotein lipaz aktivitesinde artış olmaktadır.

Tüm bu mekanizmaların ortak etkisi olarak primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine dönüşümünün bozulmasının glukoz ve lipid metabolizmasına olumsuz etki ettiği ortaya konmuştur (45).

Appendiksteki MB'nın ince bağırsaktaki MB'nın bir benzeri olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (46). Obezite cerrahisi yapılan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların appendikslerindeki MB analizi yapılmış ve düşük İD(HOMA <3) ile yüksek İD olan bireyler (HOMA >7) karşılaştırılmıştır. Yüksek dirençli grupların MB'sında düşük dirençli gruba göre *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Pseudomonaceae*, *Prevotella-*

ceae, *Fusobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Catenibacterium*, *Prevotella*, *Veillonella* ve *Fusobacterium* bakterileri daha fazla bulunmuştur. Ek olarak yüksek dirençli grupta *Prevotella*, *Succinobivrio*, *Firmicutes* ve *Veillonella* seviyeleri ile viseral yağ dokusundaki IL 6, TNF- α , IL B1 ve CD11 b seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, *Butyrificimonas* ve *Bifidobacterium* seviyeleri, plazma glukoz ve insülin seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmuştur. Yüksek İD olan bireylerde bağırsak bütünlüğü için önemli olan butirat üreten bakterilerde azalma ve müsin yıkan ve fırsatçı patojenlerde artış olduğu saptanmıştır (47). Başka bir çalışmada ise Roux-en-Y gastrik (RYGB) cerrahisi olmuş bireylerdeki kilo kaybı ve diğer olumlu metabolik değişikliklerde bağırsak MB'sının rolü olabileceği düşünülmüştür. RYGB olmuş farelerin gaitaları steril farelere transplante edilmiş bunun sonucu olarak da transplante olunan steril farelerde anlamlı bir kilo kaybı ve yağ kütlelerinde azalma tespit edilmiştir (48).

Sağlıklı ve normal bir bağırsak MB'sının büyüklüğünün ve içeriğinin ne olması konusunda bir görüş birliği olmamasına rağmen düşük MB çeşitliliğine sahip (480.000'den az bakteriyel gen) bireylerde yüksek MB çeşitliliğine sahip bireylere göre daha fazla yağ dokusu, İD, dislipidemi ve düşük derece sistemik inflamasyona sahip oldukları gösterilmiştir (49-51). Artmış metabolik risk durumunun açıklaması olarak patojenik ve proinflamatuvar MO'lara karşı farklı bakteriyel genlerin savunma oluşturmaları ileri sürülmüştür (52).

Diabetes Mellitus ve Mikrobiyota

İnsülin direnci gelişiminde rolü olmasının yanı sıra MB'nın bu mekanizmadan farklı olarak DM üzerinde de etkileri vardır. 2004 yılında ortaya konulmuş olan bir çalışmada MB'nın glukoz metabolizmasına etki ettiği gösterilmiştir (53). İnsan bağırsak MB'sının tip 2 diyabet (T2DM) üzerindeki rolünü araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan Çin (54) ve İsveç'te (55) yapılan en geniş kapsamlı olanları olup her iki çalışmada da diyabetli bireylerde MB'nın disbiyotik yani dengesinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Bu iki grup arasında etnisite, diyet alışkanlıkları ve ilaç kullanımı gibi farklılıklar olmasına rağmen her iki çalışmada da T2DM'li bireylerde daha az miktarda bütirat üreten bakteri (*Roseburia* türleri ve *Faecalibacterium prausnitzii*) bulunduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda da obez ve bozulmuş glukoz metabolizması olan fareler ve insanlarda, insan barsağındaki 2 majör filum arasındaki oranın değiştiği gösterilmiştir (26,56). Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada da *Proteobacteria* seviyelerinin T2DM'li bireylerde arttığı ve Çin'de yapılan çalışmayla (54) uyumlu olarak *E.Coli* miktarının arttığı gösterilmiştir (57). İsveç'te yapılan çalışmada metformin alan bireylerde, Enterobakter seviyelerinin arttığı ve *Klostridyum* ve *Eubakterium* seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.

Bunun önemi tartışmalı olsa da metforminle ilgili yapılmış başka bir çalışmada da metformin verilen farelerde *Akkermansia* türü bakterilerin bağırsakta arttığı gösterilmiştir (58) ve bu konu ile ilişkili olarak *A. muciniphila* oral yoldan verilen farelerde glukoz toleransında düzelme ve yağ doku inflamasyonu ve metabolik endotoksemi gibi metabolik disfonksiyonlarda düzelme olduğu saptanmıştır (58,59). Bu sonuçlar metforminin MB üzerinden etki göstererek de glukoz metabolizmasını iyileştirdiği fikrini akla getirmektedir (60).

Diyabet üzerine etkisi olan faktörlerin de MB üzerine etkisi olup olmadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Diyabet hastalarının sık olarak kullandığı kalorik olmayan sakkarin bazlı tatlandırıcıların kullanılmasının bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğu ve bunun da en olası nedeni olarak bağırsak MB'sındaki değişiklikler üzerinden olduğu ileri sürülmüştür (61). Fiziksel aktivitenin de bağırsak MB'sı üzerine önemli etkileri olabilmektedir fakat fiziksel aktivite ile diyet arasında anlamlı bir bağlantı olması nedeniyle fiziksel aktivitenin tek başına MB üzerine etkisi tartışmalıdır (62).

Sigaranın bırakılmasının da MB üzerine etkileri mevcut olmakla beraber sigara bırakılması sonrası kilo alımı bu ilişkiyi değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (63). Alkol alan bireylerde yapılan bir çalışmada da alkol alımının MB'yi değiştirdiği ve artmış intestinal geçirgenlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

Mikrobiyota ve Obezite

MB'nın obezite gelişimi üzerine de etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda obez farelerin feçeslerindeki enerji içeriğinin obez olmayanlara göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (65). Diğer çalışmaların da desteklemesi ile obez bireylerin besinlerden hidrojen transferi yoluyla daha çok enerji elde ettiği fikri oluşmaktadır. Aslında eş zamanlı olarak hem hidrojen üreten *Prevotellaceae* ve hidrojen kullanan *Archaea* bakterilerinin obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66), bu da obez hastalarda daha yüksek enerji elde edildiğini düşündürmüştür. MB'daki değişiklik sonucu artmış kısa zincirli yağ asitlerinin emiliminin de obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteri çeşitliliğinin obezite gelişimi üzerine etkileri olabileceğine yönelik yapılan bazı çalışmalarda obezite ile gaita MB'sındaki bakteri çeşitliliği arasında ilişki kurulamamıştır. Buna açıklama olarak, obezitenin kendisinden ziyade obezite ilişkili metabolik hastalıkların MB'daki bakteri çeşitliliğini azalttığı ileri sürülmüştür (67).

Bununla beraber T2DM'li hastaların sağlıklı kontrollere göre MB'larındaki bakteri çeşitliliğinde azalma olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (54,57,68). Bu duruma neden olarak ise T2DM olan bireylerde kullanılan anti

diyabetik ilaçların bağırsak mikrobiyotasına etki etmesi ileri sürülmüştür. Bu konuyla ilgili olarak farelerde yapılan çalışmalarda metformin tedavisinin bağırsak MB içeriğini değiştirdiği gösterilmiştir (58,69).

Başka bir açıklama ise T2DM tanısı olan hastaların diyetlerindeki değişikliklerin bağırsak MB'sına ve metabolik belirteçlere etki etmesi olarak ileri sürülmüştür. Bağırsak MB'sı genetik çeşitliliğinin kırmızı et dışındaki kaynaklardan protein alımı ile doğru orantılı (70) ve düşük çeşitliliğin ise (<480.000) az miktarda meyve, sebze ve balık ürünü tüketmekle ilişkili olduğu gösterilmiştir (51,71). Artmış besin emilimi vücuttaki adipoz ve non-adipoz dokularda enerji depolanmasına dönüşmekte ve sonuç olarak da hepatik lipogeneze yol açmaktadır. MB'nın aynı zamanda AMP aracılı protein kinazları inhibe etme yoluyla kaslarda yağ asit oksidasyonunu azalttığı ve karaciğer ile yağ dokuda trigliserit depolanmasını sağlayan anjiyopoetin ilişkili protein 4 seviyelerini baskıladığı gösterilmiştir (72).

Bağırsak MB'sında en sık bulunan iki tür olan *Lactobacillus spp.* ve *bifidobacteria* tüm türlerinin aynı olmadığı ve farklı özelliklere sahip türleri içerdiğine ilişkin yayınlar mevcuttur. *L. plantarum* ve *L. paracasei* normal kilo ile ilişkiliyken *L. reuteri* obezite ile ilişkili bulunmuştur (73). Ek olarak Drissi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kilo artışı ile ilişkili *Laktobasillus* türlerinin daha fazla bakteriosin salgıladığı ve fruktoz katabolizmasında, L-rhamnose sentezinde görevli enzimlerin kilo artışı ile ilişkili olmayan *Laktobasillus* türlerine göre daha az miktarda bulunduğu ortaya konulmuştur.

Lipit metabolizması açısından bakıldığında ise kilo artışı ile ilişkili olmayan *Laktobasillus* türlerinde tiyolaz enzimi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda kilo artışı yapmayan *Laktobasillus* türlerinde artmış glikolize ve oksidatif strese karşı korunma mekanizmaları geliştiği gösterilmiştir (74).

MB ve obezite gelişmesi ile ilgili yapılmış olan önemli bir çalışmada (26) genetik olarak obez olan farelerden yapılan MB transplantasyonu sonrası oksejenik farelerdeki kilo alımının, normal kilodaki farelerden yapılan MB transplantasyonuna göre daha fazla olduğu ortaya konulmuştur. Başka bir çalışmada da 49 çocuk doğumdan yedi yaşına kadar izlenmiş, gayta örnekleri 6. ve 12. ayda toplanmıştır. Yedi yaşında normal kiloda olan çocuklarda aşırı kilolu çocuklara göre daha fazla *Bifidobacterium* ve daha az *Staphylococcus aureus* olduğu belirlenmiştir. Ayrıca *Staphylococcus aureus*'un düşük derece inflamasyon yaratarak obezite gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (75).

Antibiyotiklerinde obezite görülme sıklığında artışa neden olduğuna ilişkin yapılmış bazı çalışmalar vardır.

Erken çocukluk döneminde antibiyotiklere maruz kalan çocuklarda geç çocukluk döneminde aşırı kilolu olma riski arttığı bulunmuştur. 64.000 çocuğu kapsayan bir çalışmada hayatın ilk 2 yılında normale göre 4 veya daha fazla kat antibiyotiğe maruz kalan çocuklarda 2-5 yaş arasında obezite gelişme riski'nin 1.1 kat arttığı saptanmıştır (76). Öte yandan bu çalışmanın tam tersi olarak antibiyotik tedavisi sonrası aşırı kilolu annelerden doğan çocuklarda azalmış aşırı kilolu olma riski (52) ve ob/ob olan yüksek yağ içeriği ile beslenen ve İD'li farelerde glukoz toleransının düzeldiği saptanmıştır (77,78). Bu da antibiyotik tedavisinin sağlıklı MB'yı bozduğunu fakat bozulmuş MB'yı da normale döndürebildiği fikrini akla getirmektedir (60). Başka bir olasılık ise bebeklik döneminde antibiyotik tedavisine duyarlı olduğu bir dönemin olduğu ve bu dönemdeki maruziyetin bağırsak MB'sına etki ettiği yönünde düşünceler ileri sürülmüştür (79).

Obez ve normal kilodaki bireylerin bağırsak MB'sındaki farklılıkların olması, probiyotiklerin kilo yönetimi konusunda etkili olabileceği fikrini doğurmuştur. Bu konu ile yapılan çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde yapılmış olsa da az miktarda insan çalışması da vardır. Probiyotiklerin obezite gelişmesini önlediğini gösteren çalışmalarda, diyetle obez hale gelen hayvanlarda probiyotiklerin yararlı olduğunun gösterilmesi olmuştur. Yapılan bir çalışmada *Laktobasillus plantarum* içeren bir probiyotik obez farelerde yiyecek alımını azalttığı kilo kaybına yol açtığı, serum ve karaciğer trigliseritlerini azalttığı gösterilmiştir. Bu probiyotiklerin hepatik lipogenik gen ekspresyonunu azalttığı ve yağ asit metabolizmasındaki proteinlerin sentezini arttırdığı da gösterilmiştir (80).

Laktobasillus gesseri ile yapılan başka bir çalışmada da 24 hafta boyunca yapılan probiyotik takviyesi sonucu yüksek yağ içeriği ile beslenen farelerde takviye yapılmayan gruptakilere göre karaciğerde trigliserit seviyelerinde azalma, lipojenik enzim ekspresyonunda azalma görülürken lipolitik enzim seviyelerinde değişme görülmemiştir (81). Bunun yanında *Laktobasillus curvatus* ve *Laktobasillus plantarum* içeren probiyotik ile 10 hafta boyunca beslenen farelerde kontrol grubuna göre vücut ağırlığında, plasma insulin, leptin ve total kolesterol düzeylerinde azalma saptanmıştır (82).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları ise kısıtlı ve çelişkilidir. *Laktobasillus gesseri* ile Japonya'da yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca probiyotikli süt tüketen bireylerde kontrastlı tomografi ile ölçülerek abdominal obezitede azalma olduğu saptanmıştır. Kilo kaybı ise bu 12 haftanın sonunda probiyotik kullanan grupta 1 kg olarak ölçülmüştür (83,84). Aynı bakteri türü ile obez olmayan, hipertrigliserit seviyeleri yüksek olan bireylerde yapılan çalışmada 4 haftalık bir probiyotik takviyesinin ardından verilen gruptaki bireylerde postprandiyal trigliserit ve serbest

yağ asidi plazma seviyelerinde azalma tespit edilmişken kilolarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (85). Ancak bu çalışmaların sonucunda ne kadar süre probiyotik verilmesi gerektiği ortaya net bir şekilde konulamamıştır.

SONUÇ

Günümüzde obezite ve T2DM tedavisinde yeni tedavilere ihtiyacın olduğu bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının obezite, T2DM ve İD ile ilişkisinin olduğunu gösteren veriler dikkatlerin bu konu üzerine yoğunlaşmasını sağlamıştır. Bağırsak MB'sının hangi mekanizmalar aracılığı ile konağın enerji metabolizmasını etkilediği daha yeni yeni anlaşılmaktadır. Bunun bir sebebi de metodolojik olarak bakterilerin metabolitlerinin dışkıda ve plazmada belirlenmesi ve bakteriyal translokasyonun var olup olmadığının tesbitindeki yöntemlerin gelişmekte olduğudur. Bu konudaki gelişmelerin ışığında MB'nın, ID, T2DM ve obezite üzerine olan etkisini anlamamız daha kolaylaşacaktır.

Sonuç olarak bağırsak MB'sının obezite, T2DM ve İD üzerinde etkisi olabileceği ve MB'da etkili probiyotiklerin veya prebiyotiklerin tedavi amacıyla kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Hastalık tiplerine göre hangi bakterilerin daha çok rol oynadığı belirlenerek hastalık ve kişiye spesifik tedavi stratejileri geliştirilmesine katkıda bulunacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
2. Chan YK, et al. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(suppl 2):28-40.
3. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: Implications for nutrient handling. *J Physiol.* 2009;587:4169-4174.
4. Donohoe DR, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011;13: 517-526.
5. Hamer HM, et al. Review article: The role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics,* 2008;27:104-119.
6. Anitha M, et al. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. *Gastroenterology.* 2012;143:1004.
7. Husebye E, et al. Intestinal microflora stimulates myoelectric activity of rat small intestine by promoting cyclic initiation and aboral propagation of migrating myoelectric complex. *Dig Dis Sci.* 1994;39:946-956.

8. Husebye E, et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G368-380.
9. Oresic M, et al. Gut microbiota affects lens and retinal lipid composition. *Experimental Eye Research.* 2009;89:604-607.
10. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science.* 2010;330:1768-1773.
11. Satokari R, et al. Bifidobacterium and lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009;48:8-12.
12. Rautava S, et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Neonatology.* 2012;102:178-184.
13. Jimenez E, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51:270-274.
14. Turrioni F, et al. Diversity of Bifidobacteria within the Infant Gut Microbiota. *PLoS ONE.* 2012;7(5): 36957.
15. Makino H, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS ONE.* 2013; 8(11): 78331.
16. Munyaka PM, et al. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.
17. Palmer C, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7): 177.
18. Faith JJ, et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science.* 2013;341(6141):1237439.
19. Yatsunenko T, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402): 222-227.
20. Kurokawa K, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human Gut microbiomes. *DNA Research.* 2007;14:169-181.
21. Walker AW, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 2011;5(2):220-230.
22. Ze X, et al. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J.* 2012;6(8):1535-1543.
23. Parkes GC, et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: Their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1557-1567.
24. Nell S, et al. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: Lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:564-577.
25. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:691-701.
26. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-1031.
27. Cani PD, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57:1470-1481.
28. Lin HV, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3- independent mechanisms *nature.* 2011. *PLoS ONE.* 7(4), e35240, 2012; *Nutr. Res. Rev.* 2010;23:366-384.
29. Holmes E, et al. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab.* 2012;16(5): 559-564.
30. den Besten G, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2013;305(12):G900-G910.
31. Perry RJ, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016;534(7606):213-217.
32. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:986734.
33. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: Mediation through toll-like receptors. *Mol Cells* 2006;21:174-185.
34. Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
35. Monroy A, et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: A new mechanism of insulin resistance in humans. *Diabetologia.* 2009;52:2169-2181.
36. Kern PA, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E745-751.
37. Carvalho-Filho MA, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: A novel mechanism of insulin resistance. *Diabetes.* 2005;54: 959-967.
38. Cani PD, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56: 1761-772.
39. Hathaway LJ, Kraehenbuhl JP. The role of M cells in mucosal immunity. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:323-332.
40. Hornef MW, et al. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J Exp Med.* 2002;195: 559-570.
41. Erridge C, et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1286-1292.
42. Ghoshal S, et al. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009;50:90-97.
43. Brun P, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: New evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:518-525.

44. Andrea M, et al. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5:829-851.
45. Prawitt J, et al. Glucose-lowering effects of intestinal bile acid sequestration through enhancement of splanchnic glucose utilization. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25 Suppl 5:235-244.
46. Guinane CM, et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy. *MBio*. 2013;15: 4(1).
47. Moreno-Indias I, et al. Insulin resistance is associated with specific gut microbiota in appendix samples from morbidly obese patients. *Am J Transl Res*. 2016;8(12):5672-5684.
48. Liou AP, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science Translational Medicine*. 2013;5(178):178ra41-178ra41.
49. Turnbaugh PJ, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009; 457: 480-484.
50. Chatelier E, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541-546.
51. Cotillard A. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013; 500: 585-588.
52. Lozupone CA, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220-230.
53. Backhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*. 2004;101:15718-15723.
54. Qin J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55-60.
55. Karlsson FH, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498:99-103.
56. Ley RE, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022-1023.
57. Larsen N, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*. 2010;5: e9085.
58. Shin NR, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63:727-735.
59. Everard A, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *PNAS*. 2013;110: 9066-9071.
60. Allin KH, et al. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-177.
61. Suez J, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014; 514: 181-186.
62. Clarke SF, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63: 1913-1920.
63. Biedermann L, et al. Smoking cessation alters intestinal microbiota: insights from quantitative investigations on human fecal samples using FISH. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20:1496-1501.
64. Leclercq S, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *PNAS*. 2014;111: E4485-E4493.
65. Turnbaugh PJ, et al. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010;107:7503-7508.
66. Zhang H, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2009;106:2365-2370.
67. Armougom F, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS One*. 2009;4:e7125.
68. Wu X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010;61: 69-78.
69. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:5935-5943.
70. Brahe LK, et al. Specific gut microbiota features and metabolic markers in postmenopausal women with obesity. *Nutr Diabetes*. 2015;5:e159.
71. Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101:15718- 15723.
72. Bäckhed F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104: 979- 984.
73. Million M, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes*. 2012;36:817-825.
74. Drissi F, et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e109.
75. Kalliomäki M, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:534-538.
76. Bailey LC, et al. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics*. 2014;168:1063-1069.
77. Membrez M, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB Journal*. 2008; 22:2416-2426.
78. Carvalho BM, et al. Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia*. 2012;55: 2823-2834.
79. Ley RE, et al. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006; 124: 837-848.
80. Park JE, et al. *Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. *J App Microbiol*. 2014;116:145-156.

81. Miyoshi M, et al. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 accompanied by inhibition of proinflammatory gene expression in the visceral adipose tissue in diet-induced obese mice. *Eur J Nutr.* 2014;53:599-606.
82. Park DY, et al. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One.* 2013;8:e59470.
83. Kadooka Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:636-643.
84. Kadooka Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2013;110:1696-1703.
85. Ogawa A, et al. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriglycerolemic subjects. *Lipid Health Dis.* 2014;13:36.