



***Akkermansia muciniphila*: Obezite ve Diyabetten Korunmada Yeni Bir Alternatif Olabilir mi?**

Havva Polat¹, Lütfiye Ekici^{2*}

¹ Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri, Türkiye (ORCID: 0000-0002-7872-3810)

² Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri, Türkiye (ORCID: 0000-0002-2216-9128)

(İlk Geliş Tarihi 13 Mayıs 2019 ve Kabul Tarihi 4 Temmuz 2019)

(DOI: 10.31590/ejosat.563713)

ATIF/REFERENCE: Polat, H. & Ekici, L.. (2019). *Akkermansia muciniphila*: Obezite ve Diyabetten Korunmada Yeni Bir Alternatif Olabilir mi?. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (16), 533-543.

Öz

Akkermansia muciniphila, insan fekal örneğinden yakın tarihte izole edilen ve dikkatleri üzerine çeken gastrointestinal mikrobiyota üyelerinden biridir. Bilimsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, *Akkermansia muciniphila*'nın diyabet ve obezite gibi günümüzün önemli sağlık sorunlarına karşı alternatif bir çözüm olabileceğini düşündürmektedir. *Akkermansia*'nın bu etkisi, müsinin degrade edebilme yeteneği sayesinde mukus kalınlığını ve bağırsak bariyer bütünlüğünü pozitif şekilde modüle ederek metabolik endotoksemiye azaltmasından kaynaklanmaktadır. *Akkermansia* insülin salgılanmasını uyaran GLP-1 hormonunu sekresyonunu arttırarak da etkili olmaktadır. İnsanların beslenme alışkanlıkları, alkol tüketimi, metmorfin ve antibiyotik tedavileri bağırsaktaki *Akkermansia* yoğunluğunu birebir etkileyen faktörler arasındadır. Bireylerin diyetlerinde yer alan gıdaların polifenol, probiyotik ve prebiyotik içeriklerinin de *Akkermansia* sayısı üzerine etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Bu derlemenin amacı, *Akkermansia muciniphila*'nın bağırsak florasındaki önemi ve aktivitesi üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesidir. Ayrıca, *Akkermansia muciniphila*'nın obezite ve diyabet üzerine etki mekanizması konusundaki literatür verilerinin derlenmesi hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal mikrobiyota, *Akkermansia muciniphila*, Diyabetes mellitus, Obezite.

***Akkermansia muciniphila*: Could It Be a New Alternative to Prevention from Obesity and Diabetes?**

Abstract

Akkermansia muciniphila is one of the members of the gastrointestinal microbiota which has been recently isolated from the human fecal sample and attracted attention. The results obtained from scientific studies suggest that *Akkermansia muciniphila* may be an alternative solution to today's important health problems such as diabetes and obesity. This effect of *Akkermansia* result from the reduction of metabolic endotoxemia by modulating the mucus thickness and intestinal barrier integrity positively by the ability to degrade the mucin. *Akkermansia* is also effective by increasing the secretion of GLP-1 which stimulates insulin secretion. Nutritional habits of people, alcohol consumption, metmorphine and antibiotic treatments are among the factors that directly affect the density of *Akkermansia* in the intestine. It was determined that the polyphenol, probiotic and prebiotic contents of the foods included in the diets of individuals had effects on the number of *Akkermansia*. The aim of this review is to evaluate the factors affecting the importance and activity of *Akkermansia muciniphila* in intestinal flora. In addition, it is aimed to compile the literature data on mechanism of the action of *Akkermansia muciniphila* on obesity and diabetes.

Keywords: Gastrointestinal microbiota, *Akkermansia muciniphila*, Diabetes mellitus, Obesite.

* Sorumlu Yazar: Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri, Türkiye ORCID: 0000-0002-2216-9128, lutfiyed@erciyes.edu.tr

1. Giriş

Son çeyrek yüzyılda, insanlar doymuş yağlarca zengin, besinsel lifçe fakir ve yüksek kalorili beslenmeye yönelmişlerdir. Ayrıca insanlar daha az hareket etmeye başlamışlardır. Bu değişimle birlikte obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların, çocukluk ve adolesan (ergenlik) dönemlerinden başlayarak her yaş döneminde, görülme sıklığı (prevelans) da artmıştır. Araştırmalar aşırı kilolu ve obez bireylerde, kalori kısıtlama ve fiziksel aktivite artışının %5 -10 arasında kilo kaybı sağladığını göstermektedir. Ancak verilen toplam kilonun neredeyse tamamı, tedaviden yaklaşık beş yıl sonrasına kadar geri alınmaktadır (Everard ve Cani, 2013; Fabersani, Russo, Marquez, Abejón-Mukdsi, Medina ve Gauffin-Cano, 2018; Kuzu, 2017; McLaughlin, Abbasi, Carantoni, Schaaf ve Reaven, 1999). Bununla birlikte farmakolojik tedaviler de kilo kontrolünde uzun vadede etkili değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yararlı mikroorganizmaların obezite, insülin direnci, Tip 1 ve Tip 2 diyabet gibi bazı rahatsızlıkların neden olduğu zararlı etkileri hafifletmek için iyi bir alternatif olduğunu ortaya koymaktadır (Kahn, Hull ve Utzschneider, 2006; Federico, Dallio, Di Sarno, Giorgio ve Miele, 2017; McLaughlin ve Reaven, 2003).

Yakın zamanda keşfedilen intestinal mikroflora üyelerinden biri olan *Akkermansia muciniphila*'nın yoğunluğu diyabet ve obezite ile ters korelasyon göstermektedir. Hayvan ve insan üzerine yapılan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar *A. muciniphila*'nın obezite, diyabet ve ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için umut verici, probiyotik bir bakteri olduğunu göstermektedir (Zhou, 2017). Bu derlemede, *Akkermansia muciniphila*'nın bağırsak florasındaki önemi, aktivitesi üzerine etkili faktörler, obezite ve diyabet gibi günümüzün önemli problemleri üzerine olan olumlu etkileri ele alınmaktadır. Ayrıca tüketilen farklı gıdaların bağırsaktaki *A. muciniphila* yoğunluğu üzerine olan etkileri üzerinde de durulmuştur.

2. Gastrointestinal mikrobiyota

Gastrointestinal (GI) kanal, solunum sisteminden sonra vücudumuzdaki en büyük ikinci yüzey alanına sahip kısımdır (Ceyhan, 2012). Bu kanalda kolonize olmuş bakteri, virüs, mantar ve protozoa gibi mikroorganizma gruplarından oluşan mikroflora "intestinal mikrobiyota" olarak adlandırılmaktadır (Haque ve Barritt, 2016). İnsan vücudunda yaşayan bakteri sayısının, insan somatik hücre sayısından 10 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (Conlon ve Bird, 2015). İnsanlar GI kanalda 500-1000 kadar bakteri türü taşımaktadır. Bu türlerin çoğu (> %90) *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* familyalarına aittir. Bunlara kıyasla daha az kısmını ise *Actinobacteria*, *Fusobakteria*, *Spirochaetae* ve *Verrucomicrobia* familyalarına ait türler oluşturmaktadır (Chan, Estaki ve Gibson, 2013).

Gastrointestinal kanalın kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlamaktadır (Guarner ve Malagelada, 2003). Bebek ilk olarak annesinin vajenindeki, daha sonrasında ailesindeki ve çevresindeki mikroorganizmalarla karşılaşmaktadır. Böylece bebeğin ilk kolon florası tamamlanmış olmaktadır (Candela ve ark., 2015). Doğum şekli (normal veya cerrahi) ve gestasyonel yaşı (gebelik yaşı) ilk kolon florasının kompozisyonunu etkileyen önemli faktörler arasındadır. Sonraki süreçte annenin beslenme şekli (probiyotik alıp almaması), bebeğin beslenme şekli (anne sütü veya mama tüketimi) mikrofloranın oluşumunu etkilemektedir (García-Peña, Álvarez-Cisneros, Quiroz-Baez ve Friedland, 2017). Mikrobiyal çeşitlilik yaşamın ilk birkaç yılında artmakta ve 2-4 yaşlarında yetişkin florasına ulaşacak şekilde stabilize olmaktadır (Koenig ve ark., 2010). Devam eden zamanda ise genetik faktörler, yaşlanma, beslenme alışkanlıkları, coğrafik köken, yaşam tarzı, düzenli kullanılan ilaçlar ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörler mikrobiyota üzerine etkili olmaktadır. Ayrıca fiziksel aktivite artışının yararlı mikroorganizma yoğunluğunu olumlu yönde etkileyebileceği aktarılmaktadır (Blandino, Inturri, Lazzara, di Rosa ve Malaguarnera, 2016). Sağlıklı bir GI kanalda kolonize olan mikroorganizmaların farklı görevleri vardır. Bunlar;

1. Kolona ulaşan kompleks polisakkaritleri yıkıma uğratarak propiyonat, bütirat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) ortaya çıkarmak, kolon epiteli için bu yağ asitlerinin enerji kaynağı olarak kullanımını sağlamak,
2. Patojen mikroorganizmaların çoğalmasına engel olmak,
3. Kolona ulaşan atık maddeleri metabolize ederek vitamin ve kofaktör sentezini yapmak,
4. GI sistem motilitesinin düzenlenmesini ve GI sistem vaskülarizasyonunu (damarlanma) sağlamak,
5. Doğal ve adaptif immünitinin gelişmesini sağlayarak, bağışıklık yanıtlarını aktifleştirmek, olarak sıralanabilir (Lee ve Mazmanian, 2010; Özden, 2006; Yetkin, Satış ve Satış, 2017).

GI mikrobiyota sergilediği işlevlerle sindirim, bağışıklık ve hormon sistemleri üzerine etkili olmaktadır. Nitekim GI mikrobiyotada meydana gelebilecek olumsuz değişiklikler bağırsak homeostazını bozarak GI hastalıklar, bulaşıcı bağırsak hastalıkları, karaciğer hastalıkları, mide-bağırsak malignitesi, diyabetes mellitus, alerjik hastalıklar, otizm, metabolik sendrom ve obezite gibi hastalıkların patogenezini (kökenini) oluşturmaktadır. İntestinal mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler ve çeşitli hastalıklarla ilişkisi Tablo 1' de özetlenmiştir (Koçak ve Şanlıer 2017; Yılmaz & Altındış, 2017).

2.1. GI Mikrobiyotanın Diyet ve Obezite ile İlişkisi

Obezite, besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesi/yağsız vücut kitlesi oranının artması şeklinde ortaya çıkan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Altunkaynak ve Özbek, 2006). Obezite ile ilgili yapılan araştırmaların sonucunda elde edilen bulgular, GI mikrobiyota içeriğinin, obez bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla değiştiğini ortaya koymaktadır. Obez bireylerin mikrobiyotasında *Bacteroidetes* sayısı ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı azalırken; *Lactobacillus* sayısı artış göstermiştir (Koçak ve Şanlıer 2017; Yılmaz ve Altındış, 2017). Bununla birlikte GI mikrobiyota makro besin öğelerini fermente ederek obezite üzerine etki etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler kompleks polisakkaritleri fermente

ederek KZYA' yı oluşturmaktadır. Bu KZYA bağırsak mukozasından emilip lipit ve glukoz sentezinde kullanılmaktadır. Bunun neticesinde, birey bir günde yaklaşık 100 kcal ek kalori almaktadır. Özetle GI mikrobiyota besinlerin emilimini ve depolanmasını arttırmakta, bunun sonucunda da vücutta enerji artışına, ileri seviyede ise obeziteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar obez bireylerin bağırsaklarında bulunan KZYA' larının zayıf bireylere göre %20 daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (Altuntaş ve Batman, 2017; Koçak ve Şanlıer 2017; Mackowiak, 1982; Tekin, Çiçek ve Konyalıgil, 2018; Schwartz ve ark., 2010).

Diabetes mellitus (DM), hücre içi insülin üretiminin tamamen ya da kısmi olarak eksik olması veya çevre dokularda insülin direncinin sebep olduğu kronik hiperglisemi (kan şekeri yüksekliği), karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar nedeniyle, bu besinlerden yeterince yararlanamama şeklinde seyreden ve bunların sonucunda membran permeabilitesinde değişikliklerin olduğu, aterosklerozun geliştiği metabolizma bozukluğudur (American Diabetes Association, 2014; Koloğlu, 1996). DM dört grup altında sınıflandırılmaktadır. Bu gruplardan üçü; Tip 1 diyabetes mellitus (Tip 1 DM), Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) ve gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) birincil diyabet türü iken, dördüncü grup olan spesifik diyabet türleri ise ikincil diyabet türü olarak bilinmektedir (American Diabetes Association, 2014). Tip 1 DM, genetik yatkınlığı olan bireylerde beslenme faktörleri ve enfeksiyon gibi çevresel uyarıcılar sonucunda β -hücrelerinin hasar görmesiyle mutlak insülin eksikliği sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar disbiyozise olmuş mikrobiyotanın (sağlıksız mikrobiyota) Tip 1 DM' e neden olduğunu kanıtlamaktadır. Tip 2 DM ise genetik yatkınlık, obezite, insülin direnci ve metabolik endotoksemi sonucunda insülin salgılanmasındaki bozukluğun neden olduğu kronik bir hastalıktır. Yüksek kalorili gıda tüketiminin artması buna karşın fiziksel aktivitenin azalması bu hastalığı tetiklemektedir. GI mikrobiyotanın Tip 2 DM üzerine etkisi, KZYA' yı ve insülin salgılayıcı hormonları etkilemesi ile ilişkilendirilmektedir (Han ve Lin, 2014; Onkano, Vaananen, Karvonen ve Tuomilehto, 1999)

Tablo 1. GI mikrobiyota kompozisyonunda meydana gelen değişikliklere ilişkili hastalıklar

Hastalık	Mikrobiyotadaki Değişiklik	Etki
Allerji	<i>Lactobacillus spp.</i> ' da azalma	Bakterilerin erken kolonizasyonu allerjik mediyatörlerin oluşumunda/ azalmasında önemlidir.
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ' de azalma	
	<i>Clostridium difficile</i> ' de azalma	
	<i>Helicobacter pylori</i> ' de azalma	
Çölyak	<i>Bacteroides vulgatus</i> ' da artış	Bakterilerin erken kolonizasyonu, gluten toleransına neden olabilmektedir.
	<i>Escherichia coli</i> ' de azalma	
	<i>Clostridium coccooides</i> ' de azalma	
Gastrik Kanser	<i>Helicobacter pylori</i> ' de artış	Dokuda kanser gelişiminde etkilidir.
Otizm	<i>Bacteroidetes</i> ' de artış	Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bakteri çeşitliliğinin azaldığı belirtilmektedir.
	<i>Proteobacteria</i> ' da artış	
	<i>Actinobacteria</i> ' da azalma	
	<i>Firmicutes</i> ' de azalma	
Obezite	<i>Bacteroidetes</i> ' de azalma	Bağırsakta Gram (-) bakteri sayısının artması sonucu dolaşımda lipopolisakkarit (LPS) miktarı artmaktadır. Bu da endotoksemi ve insülin direncine neden olmaktadır.
	<i>Lactobacillus</i> ' da artış	
	<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> oranında azalma	
	<i>Methanobrevibacter smithii</i> ' de azalma	
Tip 2 diyabet	<i>Firmicutes</i> ' de azalma	Bağırsakta Gram (-) bakteri sayısının artması sonucu dolaşımda LPS miktarı artmaktadır. Bu da endotoksemi ve insülin direncine neden olmaktadır.
	<i>Clostridium</i> ' da azalma	
	<i>Bacteroides-Prevotella</i> ' da artış	
	<i>Betaproteobacteria</i> ' da artış	
	<i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> oranında artış	
Tip 1 diyabet	<i>Bacteriodes</i> ' de artış	İntestinal geçirgenliğin azalması ve inflamasyon sonucunda pankreas beta hücreleri zarar görmektedir.
	<i>Firmicutes</i> ' de azalma	
	<i>Akkermansia</i> ' da azalma	
Hipertansiyon	<i>Veillonellaceae</i> ' da azalma	Plazmada asetat ve heptanoat seviyelerinin artması ve mikrobiyal kompozisyon, kan basıncı artışı ile ilişkilendirilmektedir.

GI mikroflorada bulunan Gram (-) bakterilerin çoğu patojen özelliğindedir. Bu patojeniteye Gram (-) hücre duvarındaki endotoksin özellikteki LPS neden olmaktadır. Obez ve Tip 2 diyabetli hastalarda yüksek yağlı beslenme sonucu plazmada LPS düzeyinin artması, metabolik endotoksemiye neden olmaktadır. LPS, bir enflamasyon reseptörü olan Toll-like 42 reseptörünü (TL-42) insülinin metabolik yolunda aktive etmekte ve insülin sekresyonunu baskılamaktadır. Bu metabolizma sonucunda ise insülin direnci ve daha da ötesinde diyabet ortaya çıkmaktadır (Altuntaş ve Batman, 2017; Cani, Knauf, Iglesias, Drucker ve Delzenne, 2006; Goto ve ark., 1994; Rodes ve ark., 2013).

GI mikrobiyota vücutta inkretin hormon sekresyonunu da etkilemektedir. İnkretin hormon; besin alımı sonucunda GI sistemdeki hücrelerde salgılanarak, insülin sekresyonunu uyaran hormonlardır. Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptit

diğer adıyla glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) öne çıkan inkretin hormonlardır. GLP-1 ileum (ince bağırsağın en son kısmı) ve kolondaki L hücrelerinden, GIP ise daha üst kısımlarda bulunan K hücrelerinden salgılanır. Bu iki hormon pankreastaki β-hücrelerinden insülin sekresyonunu arttırmaktadır. GLP-1 yemek yedikten sonra kan dolaşımına salınır ve GLP-1R (Glukagon benzeri peptit-1 reseptörü) vasıtası ile glukoz bağımlı insülin salgılanmasını ve β-hücrelerinden insülin biyosentezini uyarıcı etki yapmaktadır. GLP-1 β-hücresinin kütesini arttırmakta ve glukagon sekresyonunu baskılamaktadır. Ayrıca GLP-1 midenin boşalmasını yavaşlatarak, tokluk hissini uzun süre hissedilmesini sağlamaktadır. Böylece gıda alımını azaltmakta ve vücut ağırlığının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (Baggio ve Drucker, 2007; Çolak, 2012).

Bağırsak mikrobiyotasındaki KZYA, safra asidi ve biyoaktif lipidler gibi bazı metabolitler, enteroendokrin L hücrelerinde eksprese olan GPR41, GPR43 ve TGR5 gibi reseptörleri aktive ederek inkretin hormon salgılanmasını düzenlemektedir. GPR41 reseptörünün asetat tarafından aktiflenmesi leptin hormonu, GLP-1 ve NYY sekresyonunu arttırmaktadır. GPR43, bütirat veya propiyonat tarafından aktive edilerek adipogenezi (yağ hücresi oluşumu) arttırmaktadır. TGR5 ise safra asidi reseptörü olup, GLP-1 salımını uyarmaktadır (Kuzu, 2017). GPR119 reseptörü, insanlarda çoğunlukla pankreasta β-hücreleri ve gastrointestinal sistemde enteroendokrin hücreler tarafından eksprese edilmektedir. İn vitro çalışmalar, GLP-1 salgılanmasının modülasyonunda GPR119' ün bir rolü olduğunu göstermektedir. GPR119' ün fosfolipidler tarafından aktive edilmesi, gıda alımı ve vücut ağırlığı artışında bir azalmaya neden olmaktadır (Overton ve ark., 2006; Overton, Fyfe ve Reynet, 2008). *Akkermansia muciniphila*, GPR119 reseptörünü aktive eden ligand miktarını artırması nedeniyle obezite ile ilişkilendirilmektedir (Rodes ve ark., 2013).

3. *Akkermansia muciniphila*

Sağlıklı bir Kafkas kadından alınan dışkı örneğinden izole edilen *Akkermansia muciniphila*, *Verrucomicrobia* familyasına ait, mûsin degrade edici bir bakteridir (Ottman, Geerlings, Aalvink, De Vos ve Belzer, 2017). Derrien, Vaughan, Plugge, ve De Vos, (2004) tarafından yapılan çalışmada, insan bağırsağındaki mûsin bozucu bakterilerin çeşitliliği, kültüre alma ve 16S rRNA analizlerinin kombinasyonu ile araştırılmıştır. Bu çalışmada baskın bir bakteri olan MucT suşu, tek karbon ve nitrojen kaynağı olarak gastrik mûsin içeren anaerobik ortamda, dışkı yok olacak şekilde dilüsyon ile izole edilerek, anaerobik yumuşak agar tekniği ile saf bir kültür haline getirilmiştir. MucT suşu, Gram(-), mutlak anaerob, hareketsiz, spor oluşturmeyen, oval şekilli bir bakteridir. MucT suşundan elde edilen DNA' nın G (guanin) + C (sitozin) içeriği % 47. 6 mol olarak bulunmuştur. 16S rRNA gen dizisi analizi, izolataın *Verrucomicrobia*' nin bir parçası olduğunu ortaya koymuştur. *Verrucomicrobia*' nin yeni bir genetik türünü temsil eden MucT suşu *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov. olarak isimlendirilmiştir (Derrien, Vaughan, Plugge ve De Vos, 2004). *A. muciniphila*, toplam fekal mikrobiyotanın % 1 - 4' ünü temsil etmektedir (Collado, Derrien, Isolauri, De Vos ve Salminen, 2007; Derrien, Collado, Ben-Amor, Salminen ve De Vos, 2008). Yapılan diğer araştırmalarda da kemirgenler, tavşan, eşek, domuz ve at gibi hayvanların bağırsak mikrobiyotasında *A. muciniphila* varlığı bulgulanmıştır (Kanengoni ve ark., 2015; Liu ve ark., 2014).

GI kanalın gelişimi sırasında oluşan mukus tabakası, bağırsak lümeninin kayganlaştırıcı ve koruyucu özelliklerini arttırmaktadır. Mukus tabakası bir yandan bağırsak lümenini korurken, bir yandan da bazı bakteriler tarafından enerji ve karbon kaynağı olarak kullanılmaktadır. Böylece mukozada kolonize olan bakteriler kanaldaki diğer bakteriler ile rekabet etmek zorunda kalmamakta ve konakçı canlıdan gelecek olan besin elemanlarına gerek duymamaktadır. Mukozaya kolonize olabilen bakteriler, konakçıyı zararlı mikroorganizmalardan korurken, mikrobiyotanın yeniden düzenlenmesinde de rol almaktadırlar (Derrien ve ark., 2011; Reid ve ark., 2011). Mukusun ana bileşeni olan mûsin, amino asitler ve oligosakkaritlerden oluştuğundan bağırsak bakterileri tarafından besin kaynağı olarak kullanılmaktadır. Mûsinlerin oligosakkarit zincirlerinin parçalanması için gerekli olan enzimde sahip olan *Akkermansia muciniphila*, gösterdiği enzimatik aktivitesi sonucunda mûsini degrade etmektedir. Degradasyon sonucunda fukoz, galaktoz, N-asetilglukozamin, N-asetilgalaktozamin, sialik asit, sülfat, disakkarit ve küçük oligosakkaritler açığa çıkmaktadır (Derrien ve ark., 2010; Tailford, Crost, Kavanaugh ve Juge, 2015). Mûsin degradasyonu ile mikrobiyotanın enerji ihtiyacı karşılanmaktadır. Böylece açlık, malnütrisyon ve toplam parenteral nütrisyon gibi besin yokluğu durumlarında konakçıya avantaj sağlanmaktadır (Belzer ve De Vos, 2012; Derrien ve ark., 2004). Collado ve ark., (2007) tarafından yapılan çalışmada, fekal mûsin konsantrasyonu ile *A. muciniphila* sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu belirtilmektedir.

3.1. *Akkermansia muciniphila*' nin Diyabet ve Obezite ile İlişkisi

Yapılan son çalışmalarda, *A. muciniphila* bolluğunun vücut ağırlığı, inflamasyon, metabolik sendrom, Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet ile ters korelasyonu doğrulanmaktadır. Kolektif olarak, hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtların artması, *A. muciniphila*' nin diyabet, obezite ve ilişkili metabolik bozuklukların önlenmesinin yanı sıra bu hastalıkların tedavisi için yüksek kullanılma potansiyeli olan, oldukça umut verici bir probiyotik olduğunu göstermektedir (Zhou, 2017).

A. muciniphila' nin sağlık üzerinde yararlı etkilerinin mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamasına rağmen, mukus kalınlığının ve bağırsak bariyer bütünlüğünün *A. muciniphila* tarafından pozitif modülasyonunun, bu bakteriye probiyotik karakter kazandırdığı düşünülmektedir. Obez ve Tip 2 diyabetli farelerin tedavisinde *A. muciniphila* takviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada, mukus kalınlığının yeniden düzenlendiği, serum LPS ve metabolik endotokseminin azaldığı belirlenmiştir (Everard ve ark., 2013). N-Oleoyl ethanolamide (OEA) ve 2-oleoyl glycerol (2-OG) gibi biyoaktif lipidler, GPR119 reseptörünün ligandlarıdır. GPR119 reseptörü, insülin sekresyonunu uyararak GLP-1 hormonunun salgılanmasını uyarmaktadır. Yapılan bir çalışmada *Akkermansia muciniphila* uygulamasının, biyoaktif lipid 2-OG' nin bağırsak düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır (Rodes ve ark., 2013).

Akkermansia muciniphila' nin diyabet ve obezite ilişkisini incelemek için hayvan ve insan üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Öncelikle, hayvan çalışmalarına değinilecektir. Tarafımızdan yapılan literatür taramalarında, son yıllarda metabolik bozukluğa sahip farelerde *A. muciniphila* takviyesinin etkisini ve metabolik bozukluklarla olan ilişkisini inceleyen yayınların sayınındaki artış dikkat çekicidir. Apolipoprotein E (ApoE), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) karaciğer

ve dokulara taşınmasında görev alan, VLDL ve LDL reseptörlerinin ligandı olarak işlev gören bir yapıdır (Bayly, 2014). *A.muciniphila* takviyesinin ateroskleroz üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada, ApoE yapısından eksik (ApoE -/-) farelere 8 hafta boyunca yüksek yağlı batı diyeti uygulamasının, dışkıdaki *A.muciniphila* yoğunluğunu $7.0 \times 10^9/g$ dışkı' dan $4.6 \times 10^9/g$ dışkı seviyesine düşürdüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada, *A.muciniphila* yoğunluğu $4.6 \times 10^9/g$ dışkı seviyesine düşen farelere bu kez 8 hafta süresince günde 5×10^9 kob *A. muciniphila* takviyesinin ise bu bakterinin yoğunluğunu yağlı diyet öncesindeki miktarına yeniden yükselttiği bildirilmektedir. Bu çalışmada ayrıca *A.muciniphila* takviyesinin bağırsak bütünlüğünü yeniden düzenleyerek, ateroskleroza neden olan inflamasyon ve metabolik endotoksemiye azalttığı saptanmıştır (Li, Lin, Vanhoutte, Woo, ve Xu, 2016;). Everard ve ark., (2013) tarafından obezite ve Tip 2 diyabet ile *A. muciniphila* arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, diyetle indüklenen obez (DIO) farelere oral yolla 4 hafta boyunca 2×10^8 kob *A. muciniphila* takviyesi yapılmıştır. Bu çalışmada, *A. muciniphila* takviyesinin yüksek yağlı diyetle beslenen DIO farelerin dışkı içeriğindeki *A. muciniphila* yoğunluğunu $10^8 g/$ dışkı' dan $10^{10}/g$ dışkı' ya yükselttiği tespit edilmiştir. Canlı *A. muciniphila* takviyesi ile DIO farelerde metabolik endotoksemisinin ve yağ kütlesi/ yağsız kütle oranının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca canlı *A. muciniphila* takviyesinin kana glukoz verilmesini sağlayan glukoz-6-fosfataz enziminin ekspresyonunu %40 oranında baskılayarak hiperglisemi ve insülin direncinde azalmaya neden olduğu kanıtlanmıştır. Her iki çalışmada da yüksek yağlı diyet mikrobiyotanın disbiyozisine neden olduğu saptanırken, *A.muciniphila* takviyesinin diğer mikrobiyota üyelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bulgulanmıştır (Li ve ark., 2016; Shin ve ark., 2014).

Serum LPS düzeyindeki herhangi bir artış, çoğunlukla bağırsak bariyerinin işlevini kaybettiğini ve sızıntı yaptığını göstermektedir. Müsin tabakasının kalınlığı ise bağırsak geçirgenliğinin önemli bir ölçütüdür (Zhou, 2017). Araştırmalar, yüksek yağlı diyetle beslenen DIO farelerin, normal diyetle beslenenlere kıyasla % 46 daha ince bir mukus tabakasına sahip olduğunu göstermektedir (Everard ve ark., 2013). Yapılan çalışmalar *A. muciniphila* takviyesinin müsin tabakasının kalınlığını arttırdığını, bunun sonucunda da bağırsak geçirgenliğinin azalmasına bağlı olarak dolaşıma giren LPS miktarının azaldığını ortaya koymaktadır (Everard ve ark., 2013; Li ve ark., 2016).

Diyetle indüklenen obez (DIO) farelerde yapılan bir diğer çalışmada ise 4 haftalık yüksek yağlı diyetle beslenmelerinin ardından farelerde *A. muciniphila* sayısının düştüğü saptanmıştır. Daha sonra aynı farelere *A. muciniphila* 6 hafta boyunca günlük 4.0×10^8 kob düzeyinde verildiğinde bağırsaktaki sayının geri kazanıldığı belirlenmiştir. Ancak yüksek yağlı diyetle beslenen DIO farelerde vücuda oral yolla 4.0×10^6 kob düzeyinde *A. muciniphila* alımının glikoz toleransını iyileştirmediği gözlenmiştir. Bu sonuç *A. muciniphila* için yanıt limiti olacak belirli bir doz miktarının bulunduğunu düşündürmektedir (Shin ve ark., 2014).

A. muciniphila inokülasyonunun metabolik parametreler üzerindeki etkisini araştırmak için obeziteye eğilimli bir fare suşunun (AxB19) kullanıldığı bir çalışmada, erkek AxB19 farelerine 4 hafta boyunca yüksek yağ ve yüksek sakaroz içeren bir diyet uygulanmıştır. Bunu takiben, fareler bir hafta süreyle günde 10^9 kob düzeyinde *A. muciniphila* ile beslenmiştir. Bu takviyeden sonra farelerin vücut ağırlığı, vücut yağı ve insülin direnci parametrelerinde önemli bir azalma olduğu ifade edilmiştir (Org ve ark., 2015).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda da obezite ve diyabetin *A. muciniphila* sayısına olan etkisi araştırılmıştır. Obezite, insülin direnci, inflamasyon ve yağ metabolizması ile ilişkili bağırsak metagonomik işaretleyicilerini (marker) tanımlamak amacıyla yapılan çalışmada, Danimarkalı obez kadınlarda, serum total ve LDL kolesterol miktarındaki artış ile *A. muciniphila*' nın negatif ilişkili olduğu, beslenmede yağ alımının artması ile dışkıdaki *A. muciniphila* sayısının azaldığı kanıtlanmaktadır (Brahe ve ark., 2015)

Clarke ve ark., (2014) tarafından yapılan çalışmada diyet ve egzersizin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda aktif sporculardaki *A. muciniphila* sayısının, vücut kitle indeksi (BMI) yüksek olan (32 kg/m^2) bireylere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kolombiyalı deneklerde BMI artışı ile mikrobiyota arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada *Akkermansia*' nın BMI ile negatif korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (Escobar, Klotz, Valdes, ve Agudelo, 2015). Obez, aşırı kilolu ve zayıf, 4-5 yaş aralığındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada da diğer çalışmalara benzer şekilde obez ve aşırı kilolu çocuklarda *Akkermansia* yoğunluğunun düşük olduğu gösterilmiştir (Karlsson ve ark., 2012). Altı haftalık kalorili kısıtlaması öncesi ve sonrasında intestinal mikrobiyota, metabolik sendrom ve diyet arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, *A. muciniphila* yoğunluğunun aşırı kilolu ve obez bireylerde, açlık glukozu, bel-kalça oranı ve subkutan (deri altı) adiposit hücre çapı ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada daha fazla *A. muciniphila* verilen bireylerin, daha iyi insülin duyarlılığına ve metabolik profile sahip olduğu gösterilmektedir (Dao ve ark., 2015). Bağırsak mikrobiyotasının Tip 2 DM ile ilişkisini araştırmak için yapılan çalışmada glukoz intoleransı durumuna göre, normal glukoz toleransı (NGT), DM öncesi (pre-DM) ve yeni teşhis edilmiş Tip 2 DM olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. *Akkermansia muciniphila* sayısının NGT grubunda, pre-DM grubundakine göre daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Ayrıca *Verrucomicrobiae*' nin hem pre-DM hem de Tip 2 DM gruplarında anlamlı olarak daha düşük sayıda sahip olması, bu familyanın Tip 2 DM için belirteç olabileceği belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2013).

Gebelikte kilo alımının intestinal mikrobiyota üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalarda ise bazı tutarsız sonuçlar göze çarpmaktadır. İspanyol gebe kadınlarda bağırsak mikrobiyotası, vücut ağırlığı, kilo alımı ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi açıklamayı amaçlayan çalışmada, *Akkermansia*' nın hamilelik sırasında daha fazla kilo alan kadınlarda daha az olduğunu belirtilmektedir (Santacruz ve ark., 2010). Bu çalışmaya karşıt çalışmalardan birinde, Finlandiyalı deneklerde kilolu annelerin bebeklerinin, normal kilolu annelerin bebeklerinden daha fazla *Akkermansia* barındırdığı ortaya konmuştur (Collado, Isolauri, Laitinen ve Salminen, 2010). Bir başka çalışmada ise aşırı kilolu hamilelerde, normal kilolu hamilelere kıyasla daha fazla *Akkermansia* olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bu çalışmada hamilelikte aşırı kilo alımı ile *Akkermansia* yoğunluğunun azaldığı ifade edilmektedir (Collado, Isolauri, Laitinen ve Salminen, 2008). Elde edilen verilerin tutarsız olması nedeni ile gebelik sürecindeki kilo alımına bağlı olarak *Akkermansia* yoğunluğunun nasıl etkilendiği net bir şekilde açıklanamamaktadır.

4. *Akkermansia muciniphila* yoğunluğunu etkileyen faktörler

4.1. Probiyotik ve prebiyotik takviyeleri

Probiyotikler yeterli miktarlarda tüketildiğinde doğal bağırsak florasının özelliklerini geliştirerek ve/veya gastrointestinal sistemin metabolik aktivitesini değiştirerek tüketici sağlığını yararlı şekilde etkileyen canlı mikroorganizmaların tek ya da karışık kültürlerinden oluşan mikrobiyal gıda takviyeleridir (Özyurt ve Ötles, 2014). Probiyotiklerin obezite ve diğer metabolik hastalıklara etkisi bağırsaktaki bakteri kompozisyonunu değiştirmesiyle açıklanmaktadır. Probiyotik takviyesi toplam bakteri yükünü arttırmaktadır (Goossens ve ark., 2003; Tannock, Munro, Harmsen, Welling ve Smart, 2000). Doğal bağırsak florası tarafından seçici olarak fermente edilebilen, GI floranın kompozisyonu ve/veya aktivitesini etkileyerek, bireye iyi olma hali ve bireyin sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren besin bileşenleri ise prebiyotik olarak tanımlanmaktadır (Guarner ve ark., 2017). Prebiyotik özelliğe sahip gıda bileşenlerinin çoğunluğunu karbonhidrat yapıdaki fruktooligosakkaritler (FOS), inülin ve galaktooligosakkaritler oluşturmaktadır. Bu prebiyotikler muz, elma, çilek, enginar, kuşkonmaz, soya fasulyesi, tam buğday, arpa, keten tohumu, badem ve ceviz gibi gıdalarda doğal olarak bulunmaktadır. Prebiyotik açısından zengin bu gıdalar obeziteye karşı önemli alternatifler arasındadır (Choque Delgado ve Tamashiro, 2018). Prebiyotiklerin KZYA miktarında artış sağlayarak, motilite ve gastrointestinal fonksiyonu iyileştirerek, ayrıca GI kanal ile ilişkili bağırsık sistemi dokularını güçlendirerek bağırsaktaki immün ve metabolik fonksiyonlar üzerine faydalı etki göstermektedir (Schley ve Field, 2003; Roberfroid ve ark., 2010).

Tüketilen probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak florasındaki *A. muciniphila* yoğunluğu üzerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde, karışım olarak verilen probiyotiklerin *A. muciniphila* üzerine etkisini inceleyen in vitro bağırsak modeli ile yapılan çalışma, probiyotik ilavesinin kolon boyunca toplam KZYA'larını zamana bağlı olarak arttırdığını göstermektedir. KZYA'ları münin kalınlaşmasını teşvik etmektedir. KZYA'ların artması, münin degrade edici bir bakteri olan *A. muciniphila*'nın gelişimine katkıda bulunmaktadır (Zhou, 2017).

Yüksek yağlı beslenen diyetle indüklenen obez (DIO) ve insülin direncine sahip fareler ile yapılan bir çalışmada, farelere *Lactobacillus rhamnosus* LMG S-28148 ve *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* LMG P-28149 suşlarının her birinden 14 hafta boyunca 5×10^8 kob olacak şekilde takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda, KZYA üretimi sayesinde dışkı içeriğinde *A. muciniphila* yoğunluğunun yaklaşık 100 kat arttığı ve insülin direncinin iyileştiği belirtilmektedir. Bu çalışmada ayrıca, vücut ağırlığı artışı ile *A. muciniphila* yoğunluğu arasında ters korelasyon olduğu gösterilmektedir (Alard ve ark., 2016). Kong, Gao, Yan, Huang ve Qin, (2018) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, yüksek yağlı ve yüksek şekerli diyet uygulanan farelerde azalan *A. muciniphila* sayısının, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* ve *Enterococcus faecalis* (1:1:1) oranındaki karışımın 2.0×10^7 kob/gün doz olarak uygulanması ile yeniden arttığı gösterilmiştir.

Everard ve ark., (2013) tarafından, obezite ve Tip 2 diyabetin *A. muciniphila* arasında ilişki ile ilgili yaptıkları çalışmada, prebiyotik takviyesinin de etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla DIO farelere 8 hafta boyunca % 60 yağ içeren yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. Bunun sonucunda dışkıdaki *A. muciniphila* sayısında 100 kat azalma (başlangıçta 10^9 /g dışkı iken, 10^7 /g dışkı seviyesine düşüş) olmuştur. Bu çalışmada günlük 0.3 g FOS takviyesinin azalan *A. muciniphila* yoğunluğunu 10^9 /g dışkıya yükselttiği kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada FOS takviyesinin leptin yetersizliği olan farelerde daha etkili olduğu belirtilmiştir. Leptin yetersizliği olan bu farelerde 5 hafta boyunca 0.3 g / gün FOS takviyesi *A. muciniphila* 1000 kat arttırdığı (10^2 /g dışkıdan 10^{10} /g dışkıya) gösterilmiştir.

Prebiyotik takviyesinin, yeni doğmuş erkek Sprague-Dawley ratlar üzerinde kilo alımı üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, ratlara 16 hafta boyunca % 10'luk kısmi oligofruktozdan oluşan bir diyet uygulanmıştır. Oligofruktoz takviyesinin besin alımını ve vücut ağırlığını etkilemeden, *A. muciniphila* yoğunluğunu artırdığı saptanmıştır (Reid, Eller, Nettleton ve Reimer, 2016). Farelerde yapılan bazı çalışmalarda FOS takviyesinin, serum LPS seviyesini önemli ölçüde azalttığı (% 50'nin üzerinde) ve glisemik kontrolde belirgin bir iyileşme sağladığı kanıtlanmaktadır (Everard ve ark., 2011, 2013). FOS dışındaki inülin, glukan, galaktooligosakkarit gibi prebiyotik takviyelerinin *A. muciniphila* gelişiminde önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir. Bu da FOS'un *A. muciniphila* tarafından tercih edilen bir besin olabileceğini düşündürmektedir (Zhou, 2017).

4.2. Diyet Polifenol Takviyesi

Diyet polifenoller doğal antioksidanlar olup, aynı zamanda güçlü antimikrobiyal aktiviteye de sahiptir (Daglia, 2012; Parkar, Stevenson ve Skinner, 2008). Diyet polifenollerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi bağırsak mikrobiyotasını yeniden düzenleyebilmektedir. Çünkü *A. muciniphila* gibi birçok bağırsak bakterisi, serbest oksijen radikallerinin etkisi altında son derece savunmasız olan zorunlu anaeroblardır (Daglia, 2012). Diyet antioksidanları, serbest oksijenleri bağlayarak anaerob bakteriler için ortam hazırlayarak, bu bakterileri korumaya ve bağırsak mikrobiyotalarını değiştirmeye yardımcı olmaktadır (Roopchand, Carmody, Kuhn ve Moskal, 2015). Nitekim Kemperman ve ark., (2013) yaptığı çalışma, kompleks polifenol karışımları içeren siyah çayın ve kırmızı şaraplık üzüm özütünün, bağırsağın mikrobiyal ekosisteminde *A. muciniphila*'nın büyümesini önemli ölçüde desteklediğini göstermektedir.

Besin polifenollerinin bağırsaktaki *A. muciniphila*'nın büyümesi üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda tutarsız sonuçlara rastlanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, yüksek yağlı beslenmiş diyetle indüklenen obez farelere Concord üzüm polifenollerini takviye edildiğinde *A. muciniphila* yoğunluğunun % 6.2' den % 49.1' e yükseldiği belirtilmektedir (Roopchand ve ark., 2015). Diğer bir çalışmada kızılçık özütü oluşan takviyenin, dışkıda *A. muciniphila* yoğunluğunu % 2' den % 30'a yükselttiği bildirilmektedir (Kemperman ve ark., 2013). Buna karşın bazı çalışmalar, nar ekşisi, yeşil çay ekstresi ve bütün haldeki Kaliforniya sofralık üzüm takviyesinin ise sağlıklı insanların veya DIO farelerinin *A. muciniphila* yoğunluğu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu tutarsız sonuçlar, diyet polifenollerin *A. muciniphila* üzerine etkilerinin kimyasal yapıları ve kaynaklarına bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir. Yeşil çay polifenollerinin, *Akkermansia* yoğunluğu üzerinde herhangi bir etkisi belirlenemez iken, yüksek yağlı beslenen obez farelerde vücut ağırlığı artışının ve diğer metabolik sorunların etkisini azalttığı bildirilmektedir (Anhê ve ark., 2015; Axling ve ark., 2012). Ayrıca nar ekstraktları, dışkıdaki *A. muciniphila* yoğunluğunu değiştirmemesine rağmen, bu bakterinin nar metaboliti olan

ürolitini üretebilen deneklerin dışkı örneklerinde, üretemeyenlere kıyasla 33-47 kat daha fazla bulunduğu belirtilmektedir. Bu durum, *A. muciniphila*'nın, bağırsaktaki fenolik bileşiklerin parçalanmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Baldwin ve ark., 2017).

4.3. FODMAP Takviyesi

"FODMAP", fermente olabilen fruktoz, laktoz, oligo-, di- ve monosakkaritler ile polioller (sorbitol, mannitol, ksilitol ve maltitol) ifade etmektedir. Bu yapılar, ince bağırsakta yetersiz emildikleri ve diyet lifleri ile karşılaştırıldığında kısa zincirli doğaları gereği kolondaki bakteriler tarafından daha hızlı fermente edilmektedir (Gibson ve Shepherd, 2005). FODMAP'ın *A. muciniphila* yoğunluğu üzerine etkilerinin incelendiği araştırma sayısı son derece az olmakla birlikte, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar diyetteki FODMAP içeriği ile *A. muciniphila* sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Halmos ve ark., 2015, 2016).

4.4. Yüksek Yağlı Beslenme ve Alkol Tüketimi

Yapılan çalışmalar, yüksek yağlı diyetin, farklı hayvan modellerinde *A. muciniphila* yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (Anhê ve ark., 2015; Axling ve ark., 2012; Chan, Estaki ve Gibson, 2013; Li ve ark., 2015). DIO farelerinde 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyet (% 60 yağ) uygulaması, *A. muciniphila*'nın 100 kat azalmasına neden olmaktadır (Chan ve ark., 2013). Alkol alımı da *A. muciniphila*'yı olumsuz etkilemektedir. Nitekim DIO farelerde alkol uygulaması (% 30 w/v, 6 g/kg vücut ağırlığı), *A. muciniphila*'nın fekal mikrobiyota içerisindeki nispi bolluğunu 100 kat azalmasına yol açmaktadır (Neyrinck ve ark., 2017).

4.5. Metformin Tedavisi

Metformin, Tip 2 DM tedavisi için kullanılan primer ilaçtır. Hayvanlar ile yapılan çalışmalar, metforminin bağırsak mikrobiyotasını modüle edebildiğini ve bu işlevin anti-enflamatuar, anti-obezite ve glikoz metabolizması üzerindeki terapötik özelliği ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Napolitano ve ark., 2014; Nauck, Frid, Hermansen ve Shah, 2009). Tüm hayvan çalışmaları, metforminin *A. muciniphila* yoğunluğunu önemli ölçüde desteklediğini göstermektedir.

Shin ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada, yüksek yağ ile beslenen DIO farelere 300 mg/vücut ağırlığı oranında metformin tedavisi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda yüksek yağlı beslenme sonucunda azalan *Akkermansia* yoğunluğunun arttırdığı belirtilmektedir. Ayrıca glisemik kontrolde iyileşme sağlandığı ve serum LPS' de azalma olduğu gösterilmiştir. Zhou ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada yüksek yağ ile beslenen farelere 100 mg/vücut ağırlığı/gün metformin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda *Akkermansia* yoğunluğu yeniden düzenlenmiştir. Bir başka çalışmada, yine yüksek yağ diyeti uygulanan DIO fareler 300 mg/vücut ağırlığı şeklinde metformin ile tedavi edilmiştir. Sonuç olarak, *Akkermansia* yoğunluğunun dışkıda %0.7' den %12.4' ye yükseldiği ve metabolik profilin iyileştiği belirtilmektedir (Lee ve Ko, 2014). Bu çalışmalarda en önemli bulgulardan biri de, metformin tedavisi öncesinde yüksek yağlı beslenen fareler üzerinde bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmasının, metformin aktivitesini yükseltmesidir. Metformin tedavisi, münis üreten goblet hücrelerinin sayısını dolayısıyla da *A. muciniphila* yoğunluğunu arttırmaktadır (Everard ve ark., 2013). Bu bulgular metforminin antidiyabetik aktivitesinin, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesinde ki etkisini, özellikle *A. muciniphila* artışına ve serum LPS seviyelerinde azalmaya neden olduğunu, bunun sonucunda da inflamasyonu ve metabolik bozuklukları azalttığı hipotezini ortaya koymaktadır (Zhou, 2017).

4.6. Antibiyotik tedavisi

Antibiyotik tedavileri genellikle bağırsakların bakteri çeşitliliğinde önemli değişimlere neden olmaktadır. Antibiyotiklerin kimyasal yapısı, tedavi süresi ve dozu ile mikrobiyotadaki bakterilerin direnç seviyesi bu değişikliklerin boyutunu etkilemektedir (Manichanh ve ark., 2013; Hooper ve Gordon, 2001). Fareler ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar antibiyotik tedavisinin, bağırsaktaki *A. muciniphila* gelişimini nispi olarak desteklediğini ortaya koymaktadır. Gram-pozitif bakterilere karşı kullanılan bir glikopeptid antibiyotik olan vankomisin, obez almayan (NOD) farelerde immün homeostazı ve diyabetik semptomların gelişimi üzerine etkilerininin araştırıldığı bir çalışmada *Verrucomicrobia* sayısını baskılayan *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* sayısında önemli ölçüde azalmaya neden olduğu belirtilmektedir (Hansen ve ark., 2012). Diğer bir çalışmada ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin *A. muciniphila* üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla bir özofagus komplikasyonu olan *Coxiella burnetii* enfeksiyonu geçiren hasta deneklere doksisisiklin (400 mg/gün), hidrosiklorokin (600 mg/gün), piperasilin/tazobaktam (12 g/gün) ve teikoplanin (600 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonucunda dışkıdaki toplam bağırsak mikrobiyotasının % 40' ının *A. muciniphila* olduğu saptanmıştır (Dubourg ve ark., 2013). İn vitro antibiyotik duyarlılık testleri, *A. muciniphila*'nın imipenem, piperasilin/tazobaktam ve doksisisiklin gibi bazı antibiyotiklere duyarlı iken vankomisin, metronidazol ve penisilin G' ye karşı ise dirençli olduğunu ortaya koymaktadır (Pérez-Cobas ve ark., 2012).

4. Sonuç

Gastrointestinal mikrofloranın obezite ve diyabetes mellitus hastalıkları ile ilişkisi olduğunu gösteren veriler dikkate alındığında, bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı bakterilerin bu hastalıkların tedavisinde kullanılması uygun bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan klinik çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının önemli üyelerinden olan *Akkermansia muciniphila*'nın diyabet ve obezite ile negatif ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Gıdaların polifenol, probiyotik ve prebiyotik içeriği, insanların beslenme alışkanlıkları, metformin ve antibiyotik tedavisi *Akkermansia* üzerinde etkili faktörlerdir. Bazı polifenoller, *Akkermansia* gelişiminde olumlu etki gösterirken; bazıları herhangi bir etki göstermemektedir. Yüksek yağlı beslenme, alkol tüketimi *Akkermansia* sayısını azaltırken; probiyotik ve prebiyotik takviyesi ile metformin kullanımı *Akkermansia* sayısında artışa neden olmaktadır. Antibiyotik tedavisi ise bağırsak florasında değişime neden olarak, *Akkermansia* sayısını nispi olarak çoğaltmaktadır.

Sonuç olarak, farklı diyetlerin bağırsaktaki *Akkermansia* sayısı üzerine olan etkilerinin yanı sıra *A. muciniphila*'nın diyabet ve obezite ile ilişkisini açıklayan mekanizmaların net olarak aydınlatılacağı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda *Akkermansia muciniphila* takviyesinin obezite ve diyabet tedavisinde ve/veya önlenmesinde alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

- Alard, J., Lehrter, V., Rhimi, M., Mangin, I., Peucelle, V., Abraham, A. L., & Grangette, C. (2016). Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. *Environmental Microbiology*, 18(5), 1484–1497. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13181>
- Altunkaynak, B. Z., & Özbek, E. (2006). Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13(4), 138–142.
- Altuntaş, Y., & Batman, A., (2017). Mikrobiyota ve metabolik sendrom. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 45(3), 286-296. <https://dx.doi.org/10.5543/tkda.2016.72461>
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(1), 81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Anhê, F.F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T.V., Garofalo, C., Moine, Q., Desjardins, Y., Levy, E., & Marette, A.(2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*, 64(6), 872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
- Axling, U., Olsson, C., Xu, J., Fernandez, C., Larsson, S., Ström, K., Ahrné, S., Holm, C., Molin, G., & Berger, K. (2012). Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice. *Nutrition and Metabolism*, 9(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-105>
- Baggio, L. L., & Drucker, D. J. (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 132(6), 2131–2157. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
- Baldwin, J., Collins, B., Wolf, P. G., Martinez, K., Shen, W., Chuang, C. C., Zhong, W., Cooney, P., Cockrell, C., Chang, E., Gaskins H. R., McIntosh, M. K. (2017). Table grape consumption reduces adiposity and markers of hepatic lipogenesis and alters gut microbiota in butter fat-fed mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.027>
- Bayly, G. R. (2014). Lipids and disorders of lipoprotein metabolism. William J. Marshall, Marta Lapsley, Andrew P. Day & Ruth M. Ayling (Ed.), In *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* (s. 702-736) içinde. Churchill Livingstone
- Belzer, C., & De Vos, W. M. (2012). Microbes inside from diversity to function: The case of *Akkermansia*. *ISME Journal*, 6(8), 1449–1458. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.6>
- Blandino, G., Inturri, R., Lazzara, F., DiRosa, M., & Malaguarnera, L. (2016). Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism*, 42(5), 303–315. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.004>
- Brahe, L. K., Le Chatelier, E., Prifti, E., Pons, N., Kennedy, S., Hansen, T., Pedersen, O., Astrup, A., Ehrlich, S.D., & Larsen, L. H. (2015). Specific gut microbiota features and metabolic markers in postmenopausal women with obesity. *Nutrition and Diabetes*, 5(6), e159-7.
- Candela, M., Biagi, E., Turrone, S., Maccaferri, S., Figini, P., & Brigidi, P. (2015). Dynamic efficiency of the human intestinal microbiota. *Critical Reviews in Microbiology*, 41(2), 165–171. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.813900>
- Cani, P. D., Knauf, C., Iglesias, M. A., Drucker, D. J., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2006). Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*, 55(5), 1484–1490. <https://doi.org/10.2337/db05-1360>
- Ceyhan, N., & Alıç, H. (2012). Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 5(1): 107-113.
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O'Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I.B., Wood-Martin, R., Kerins, D.M., Quigley, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Molloy, M.G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P.D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913–1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
- Chan, Y. K., Estaki, M., & Gibson, D. L. (2013). Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(2), 28–40. <https://doi.org/10.1159/000354902>
- Choque Delgado, G. T., & Tamashiro, W. M. da S. C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113(April), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.013>
- Collado, M. C., Derrien, M., Isolauri, E., De Vos, W. M., & Salminen, S. (2007). Intestinal integrity and *Akkermansia muciniphila*, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(23), 7767–7770. <https://doi.org/10.1128/AEM.01477-07>
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88, 894–899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early in fancy: a prospective. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 1023-1030. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>
- Conlon, M. A., & Bird, A. R. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17–44. <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
- Çolak, R. (2012). Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *Deneyisel ve Klinik Tıp Dergisi* 29: 30-38. <https://doi.org/10.5835/jcem.omu.29.s1.007>

- Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.08.007>
- Dao, M.C., Everard, A., Aron-Wisniewsky, J., Sokolowska, N., Prifti, E., Verger, E.O., Kayser, B.D., Levenez, F., Chilloux, J., Hoyles, L., Dumas, M.E., Rizkalla, S.W., Doré, J., Cani, P.D., & Clément, K. (2015). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 65(3), 426–436. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778>
- Derrien, M., Vaughan, E. E., Plugge, C. M., & De Vos, W. M. (2004). *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(5), 1469–1476. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02873-0>
- Derrien, M., Collado, M.C., Ben-Amor, K., Salminen, S., & De Vos, W.M. (2008). The mucin degrader *Akkermansia muciniphila* is an abundant resident of the human intestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(5), 1646–1648. <https://doi.org/10.1128/aem.01226-07>
- Derrien, M., Passel, M. W. J. Van, Bovenkamp, J. H. B. Van De, Schipper, R. G., De Vos, W. M., & Dekker, J. (2010). Structural mucin of intestinal mucus in human and mouse. *Gut Microbes* 1(4), 254–268.
- Derrien, M., Van Baaren, P., Hooiveld, G., Norin, E., Müller, M., & De Vos, W. M. (2011). Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 2, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00166>
- Dubourg, G., Lagier, J. C., Armougom, F., Robert, C., Audoly, G., Papazian, L., & Raoult, D. (2013). High-level colonisation of the human gut by *Verrucomicrobia* following broad-spectrum antibiotic treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 41(2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.10.012>
- Escobar, J. S., Klotz, B., Valdes, B. E., & Agudelo, G. M. (2015). The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiology*, 14(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0311-6>
- Everard, A., Lazarevic, V., Derrien, M., Girard, M., Muccioli, G. G., Neyrinck, A. M., Possemiers, S., Holle, A.V., François, P., De Vos, W.M., Delzenne, N.M., Schrenzel, Jacques., & Cani, P. D. (2011). Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*, 60(11), 2775–2786. <https://doi.org/10.2337/db11-0227>
- Everard, A., & Cani, P. D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 27(1), 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J.P., Druart C., Bindels, L.B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G.G., Delzenne, N.M., De Vos, W.M., & Cani, P.D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(22), 9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>
- Fabersani, E., Russo, M., Marquez, A., Abeijón-Mukdsi, C., Medina, R., & Gauffin-Cano, P. (2018). Modulation of intestinal microbiota and immuno metabolic parameters by caloric restriction and lactic acid bacteria. *Food Research International*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.014>
- Federico, A., Dallio, M., Di Sarno, R., Giorgio, V., & Miele, L. (2017). Gut microbiota, obesity and metabolic disorders. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*, 63(4), 337-344. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02376-5>
- García-Peña, C., Álvarez-Cisneros, T., Quiroz-Baez, R., & Friedland, R. P. (2017). Microbiota and Aging. A Review and Commentary. *Archives of Medical Research*, 48(8), 681–689. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.005>
- Gibson, P. R., & Shepherd, S. J. (2005). Personal view: Food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 21(12), 1399–1409. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x>
- Goossens, D., Jonkers, D., Stobberingh, E., van den Bogaard, A., Russel, M., & Stockbrügger, R. (2003). Probiotics in gastroenterology: Indications and future perspectives. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 23, 15–23.
- Goto, T., Edén, S., Nordenstam, G., Sundh, V., Svanborg-Edén, C., & Mattsby, B.I. (1994). Endotoxin levels in sera of elderly individuals. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1(6), 684–688.
- Guarner, F., & Malagelada, J.R. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361(9356), 512–519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12489-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12489-0)
- Guarner, F., Sanders, M.E., Eliakim, R., Fedorak, R., Gangl, A., Garisch, J., Kaufmann, P., Karakan, T., Khan A.G., Kim, N., Andrés De Paula, J., Ramakrishna, B., Shanahan, F., Szajewska, Hania., Thomson, A., & Le Mair, A. (2017). Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*.
- Halmos, E. P., Christophersen, C. T., Bird, A. R., Shepherd, S. J., Gibson, P. R., & Muir, J. G. (2015). Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal micro environment. *Gut*, 64(1), 93–100. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307264>
- Halmos, E. P., Christophersen, C. T., Bird, A. R., Shepherd, S. J., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2016). Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn's disease: A randomised, controlled cross-over trial of well-defined diets. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(4), e164. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.22>
- Han, J. L., & Lin, H. L. (2014). Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insight to therapeutic perspective. *World Journal of Gastroenterology*, 20(47), 17737–17745. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17737>
- Hansen, C. H., Krych, L., Nielsen, D.S., Vogensen, F.K., Hansen, L.H., Sørensen, S.J., Buschard, K., & Hansen, A.K. (2012). Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia*, 55(8), 2285–2294. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2564-7>
- Haque, T. R., & Barritt, A. S. (2016). Intestinal microbiota in liver disease. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 30(1), 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.004>
- Hooper, L. V., & Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292(5519), 1115–1118.

- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(712), 840. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
- Kanengoni, A. T., Chimonyo, M., Tasara, T., Cormican, P., Chapwanya, A., Ndimba, B. K., & Dzama, K. (2015). A comparison of faecal microbial populations of South African Windsnyer-type indigenous pigs (SAWIPs) and Large White × Landrace (LW × LR) crosses fed diets containing ensiled maize cobs. *FEMS Microbiology Letters*, 362(13), fnv100. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv100>
- Karlsson, C. L. J., Önerfält, J., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S., & Thorngren-Jerneck, K. (2012). The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity*, 20(11), 2257–2261. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.110>
- Kemperman, R. A., Gross, G., Mondot, S., Possemiers, S., Marzorati, M., Van de Wiele, T., Doré, J., & Vaughan, E. E. (2013). Impact of polyphenols from black tea and red wine/grape juice on a gut model microbiome. *Food Research International*, 53(2), 659–669. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.01.034>
- Koçak, T., Şanlıer, N. (2017). Mikrobelerin öğeleri ve mikrobiyota etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 290-302.
- Kong, C., Gao, R., Yan, X., Huang, L., & Qin, H. (2018). Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition*, 60, 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.002>
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L.T., & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), 4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
- Koçulu, S. (1996). Diabetes Mellitus. Endokrinoloji, Temel ve Klinik. Koloğlu S. (ed), Medical Network & Nobel, Birinci Baskı, (s.368-385) içinde. Ankara.
- Kuzu, F. (2017). Bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci ve diyabetteki rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 68-80.
- Lee, H., & Ko, G. (2014). Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(19), 5935–5943. <https://doi.org/10.1128/aem.01357-14>
- Lee, Y. K., & Mazmanian, S. K. (2010). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*, 330(6012), 1768–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1195568>
- Li, J., Lin, S., Vanhoutte, P.M., Woo, C.W., & Xu, A. (2016). *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation* 133(24), 2434-2446. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019645>
- Li, Z., Henning, S. M., Lee, R.-P., Lu, Q.-Y., Summanen, P. H., Thames, G., Corbett, K., Downes, J., Tseng, C.H., Finegold, S. M., & Heber, D. (2015). Pomegranate extract induces ellagitannin metabolite formation and changes stool microbiota in healthy volunteers. *Food & Function*, 6(8), 2487–2495. <https://doi.org/10.1039/c5fo00669d>
- Liu, X., Fan, H., Ding, X., Hong, Z., Nei, Y., Liu, Z., Li, G., & Guo, H. (2014). Analysis of the gut microbiota by high-throughput sequencing of the V5–Vv6 regions of the 16s rRNA gene in donkey. *Current Microbiology*, 68(5), 657–662. <https://doi.org/10.1007/s00284-014-0528-5>
- Mackowiak, P.A. (1982). The normal microbial flora. *New England Journal of Medicine*, 307(2),83-93. <https://doi.org/10.1056/NEJM198207083070203>
- Manichanh, C., Reeder, J., Gibert, P., Varela, E., Llopis, M., Antolin, M., Guigo, R., Knight, R., & Guarner, F. (2010). Reshaping the gut microbiome with bacterial transplantation and antibiotic intake. *Genome Research*, 20(10), 1411–1419. <https://doi.org/10.1101/gr.107987.110>
- McLaughlin, T., Abbasi, F., Carantoni, M., Schaaf, P., & Reaven, G. (1999). Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(2): 578-581. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5441>
- McLaughlin, T. L., & Reaven, G. M. (2003). Beyond type 2 diabetes: The need for a clinically useful way to identify insulin resistance. *The American Journal of Medicine*, 114(6), 501–502. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00122-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00122-0)
- Napolitano, A., Miller, S., Nicholls, A. W., Baker, D., Van Horn, S., Thomas, E., Rajpal, D., Spivak, A., Brown, J.R., & Nunez, D. J. (2014). Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 9(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>
- Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Shah, N. S., Tankova, T., Mitha, I. H., Matthews, D. R., & for the LEAD-2 Study Group (2009). Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination the LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) - LEAD 2 study. *Diabetes Care*, 32(1), 84-90. <https://doi.org/10.2337/dc08-1355.Clinical>
- Neyrinck, A. M., Etxeberria, U., Tamini, B., Daube, G., Van Hul, M., Everard, A., Cani, P.D., Bindels L. B., & Delzenne, N. M. (2017). Rhubarb extract prevents hepatic inflammation induced by acute alcohol intake, an effect related to the modulation of the gut microbiota. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(1), 1–12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500899>
- Onkamo, P., Väänänen, S., Karvonen, M., & Tuomilehto, J. (1999). Worldwide increase in incidence of type I diabetes - The analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42(12), 1395–1403. <https://doi.org/10.1007/s001250051309>
- Org, E., Parks, B.W., Joo, J.W., Emert, B., Schwartzman, W., Kang, E.Y., Mehrabian, M., Pan, C., Knight, R., Gunsalus, R., Drake, T.A., Eskin, E., & Lusk, A.J. (2015). Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Research*, 25(10), 1558–1569. <https://doi.org/10.1101/gr.194118.115>
- Ottman, N., Geerlings, S. Y., Aalvink, S., De Vos, W. M., & Belzer, C. (2017). The discovery of *Akkermansia muciniphila* has opened new avenues for the use of this. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001>
- Overton, H.A., Babbs, A.J., Doel, S.M., Fyfe, M.C., Gardner, L.S., Griffin, G., Jackson, H.C., Procter, M.J., Rasamison, C.M., Tang-Christensen, M., Widdowson, P.S., Williams, G.M., & Reynet, C.(2006). Deorphanization of a G protein-coupled receptor for

- oleoylethanolamide and its use in the discovery of small-molecule hypophagic agents. *Cell Metabolism*, 3(3), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.02.004>
- Overton, H.A., Fyfe, M.C., & Reynet, C. (2008). GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *British Journal of Pharmacology* 153 (1), 76-81. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707529>
- Özden, A. (2006). Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler. Türk Gastroentoloji Vakfı Yayınları, Ankara.
- Özyurt, V. H. & Ötles, S.(2014). Properties of probiotics and encapsulated probiotics in food. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 13(4), 413-424. <https://doi.org/10.17306/J.AFS.2014.4.8>
- Parkar, S. G., Stevenson, D. E., & Skinner, M. A. (2008). The potential influence of fruit polyphenols on colonic microflora and human gut health. *International Journal of Food Microbiology*, 124(3), 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.017>
- Pérez-Cobas, A. E., Gosalbes, M. J., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., Eismann, K., Otto, W., Rojo, D., Bargiela, R., von Bergen, M., Neulinger, S.C., Däumer, C., Heinsen, F.A., Latorre, A., Barbas, C., Seifert, J., dos Santos, V.M., Ott, S.J., Ferrer, M., & Moya, A.. (2014). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: A multi-omic approach. *Gut Microbes*, 5(1), 64–70. <https://doi.org/10.4161/gmic.27128>
- Reid, G., Younes, J. A., Van Der Mei, H. C., Gloor, G. B., Knight, R., & Busscher, H. J. (2011). Microbiota restoration: Natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature Reviews Microbiology*, 9(1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2473>
- Reid, D. T., Eller, L. K., Nettleton, J. E., & Reimer, R. A. (2016). Postnatal prebiotic fibre intake mitigates some detrimental metabolic outcomes of early overnutrition in rats. *European Journal of Nutrition*, 55(8), 2399–2409. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1047-2>
- Roberfroid, M., Gibson, G., Hoyles, L., McCartney, A., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M.J., Léotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, N.M., Cani, P.D., & Ne, A. (2010). Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*, 104(2), 1–63. <https://doi.org/10.1038/159869b0>
- Rodes, L., Khan, A., Paul, A., Coussa, C. M., Marinescu, D., Tomaro D. C., Shao,W., Kahouli, I., & Prakash, S. (2013). Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 23(4), 518–526.
- Roopchand, D. E., Carmody, R. N., Kuhn, P., Moskal, K., Rojas-Silva, P., Turnbaugh, P. J., & Raskin, I. (2015). Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high fat diet-induced metabolic syndrome. *Diabetes*, 64(8), 2847–2858.
- Santacruz, A., Collado, M., García-Valdés, L., Segura, M., Martín-Lagos, J., Anjos, T., Martí-Romero, M., Lopez, R.M., Florido, J., Campoy, C., & Sanz, Y. (2010). Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *British Journal of Nutrition*, 104(1), 83–92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>
- Schley, P. D., & Field C.J. (2003). The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *British Journal of Nutrition*, 87(6), 221–230. <https://doi.org/10.1079/bjnbn/2002541>
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1), 190–195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Shin, N. R., Lee, J. C., Lee, H. Y., Kim, M. S., Whon, T. W., Lee, M. S., & Bae, J. W. (2014). An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*, 63(5), 727–735. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303839>
- Tailford, L. E., Crost, E. H., Kavanaugh, D., & Juge, N. (2015). Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Frontiers in Genetics*, 6(81). <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00081>
- Tannock, G. W., Munro, K., Harmsen, H. J. M., Welling, G. W., & Smart, J. (2000). Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(6), 2578–2588. <https://doi.org/10.1128/aem.66.6.2578-2588.2000>
- Tekin, T., Çiçek, B., & Konyalıgil, N. (2018). İntestinal mikrobiyota ve obezite ilişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27, 95–99.
- Yetkin, İ., Satış, H., & Satış, N. K. (2017). Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 1: 1-8.
- Yılmaz, K., & Altındış, M. (2017). Sindirim sistemi mikrobiyotasi ve fekal transplantasyon. *Nobel Medicus*, 13(1), 9–15.
- Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., Chen, Y., & Ji, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE*, 8(8), e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>
- Zhou, Z. Y., Ren, L. W., Zhan, P., Yang, H. Y., Chai, D. D., & Yu, Z. W. (2016). Metformin exerts glucose-lowering action in high-fat fed mice via attenuating endotoxemia and enhancing insulin signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(8), 1063–1075. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.21>
- Zhou, K. (2017). Strategies to promote abundance of *Akkermansia muciniphila*, an emerging probiotics in the gut, evidence from dietary intervention studies. *Journal of Functional Foods*, 33, 194–201. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.03.045>