

31.12.2022

Printed ISSN: 2687-5519
Online ISSN: 2687-551

ARALIK-DECEMBER
CİLT/VOLUME :4
SAYI/ISSUE :2

DOĞAL YAŞAM TIBBİ
DERGİSİ



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jnml>



DergiPark
AKADEMİK



Editör

Baş Editör (ler):

Doç Dr. Yıldırım Kayacan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yaşar Doğu Spor Bilimleri Fakültesi, Samsun, Türkiye kayacan@gmail.com	Doç.Dr. Hayrullah Yazar Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya A.D. Sakarya, Türkiye drhyazar@hotmail.com
--	--

Kıdemli Yardımcı Editörler:

- Prof. Stefano Guandalini

University of Chicago Medicine Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Founder and Director Emeritus, University of Chicago Celiac Disease Center

sguandalini@peds.bsd.uchicago.edu

- Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D. Samsun, Türkiye

mayyildiz@omu.edu.tr

- Prof. Dr. Sedat Yıldız

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.D. Malatya, Türkiye

sedat.yildiz@inonu.edu.tr

Sosyal Medya Editörü

Dr. Mehmet Zahid Yılmaz Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Editör Kurulu

Dr.Abdülhekim Yerbağ
Doç.Dr.Ayhan Çetinkaya

Doç.Dr.Abdullah Yazar
Doç.Dr.Ahmet Nalbant
Doç.Dr.Bahri Elmas
Doç.Dr. Cihat Uçar
Uz.Doğan Yazar
Prof.Dr.Ertuğrul Güçlü
Dr.Ö.Üyesi Engin Aydın
Doç.Dr.Hayrullah Yazar
Dr.Mehmet Zahid Yılmaz
Dr.Ö.Üyesi Necattin Fırat
Uz.Siddik Nacar
Dr.Feyzullah Esat Yazar
Dr.Selime Beyza Yazar
Dr.Hüseyin Taze
Prof.Dr.Hasan Tahsin Feyizli
Doç. Dr. Mehmet Işık
Prof. Dr. Mustafa Ayyıldız
Prof.Dr.Mustafa Kösem
Prof.Dr.Orhan Çeker
Prof.Dr.Oğuz Karabay
Dr.Osman İzzettin Yazar
Prof.Dr.Hasan Salih Sağlam
Doç.Dr.isa Yuvacı
Doç.Dr. Mehtap Ünlü Söğüt
Prof.Dr.Mustafa Kösecik
Dr.Mehmet Zahid Çıracı
Prof.Dr. Sedat Yıldız
Prof. Stefano Guandalini
Prof.Dr.Süleyman Kaleli
Doç.Dr. Tuba Özgöçer
Doç.Dr.Turan Yıldız
Doç.Dr.Yıldırım Kayacan
Prof.Dr.Yusuf Yürümez
Prof.Dr.Zekeriya İlçe

İÇİNDEKİLER

- **The Effects of the Aetiologic and Prognostic Values in Heart Failure on Life Expectancy and the Timing of Mechanical Circulatory Support: Are we heading for the bionic heart?...23-30**

Gökalp Güzel, Özgür Altınbaş, Erhan Hafız, Haşim Üstünsoy

- **Bağırsak Mikrobiyotasi, Insulin Direnci ve Diyabet İlişkisi31-39**

Ayşe Betül Cingöz



The Effects of the Aetiologic and Prognostic Values in Heart Failure on Life Expectancy and the Timing of Mechanical Circulatory Support: Are we heading for the bionic heart?

Received: 23/11/2022

Published: 31/12/2022

Gökalp Güzel¹, Özgür Altınbaş², Erhan Hafız³, Haşim Üstünsoy⁴

1. Gökalp GÜZEL, MD, Dr. Ersin Arslan Training and Research Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Gaziantep, Turkey

2. Özgür ALTINBAŞ (*Corresponding author), Asst.Prof.Dr., Gaziantep University, Vocational School of Health Services, Gaziantep, Turkey

3. Erhan HAFIZ, Asst.Prof.Dr., Gaziantep University, Medical Faculty, Department of Cardiovascular Surgery, Gaziantep, Turkey

4. Haşim ÜSTÜNŞOY, Prof.Dr., Anadolu Health Care Center, Department of Cardiovascular Surgery, Kocaeli, Turkey

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study was to determine early implantation criteria for diagnosis, prognostic values, life process and mechanical circulatory support in patients with heart failure.

Method:

40 (male, 33; female, 7) patients were enrolled in this retrospective study. Patients were grouped as having dilated, ischemic and hypertrophic cardiomyopathy. New York Heart Association classes were determined, and a short-form 36 quality-of-life assessment questionnaire was administered. INTERMACS[®] has been leveled. VO₂ max and 6-minute walk test, blood sodium and pro-BNP levels, LVEF, RVEF, right atrial filling pressures were examined. Total artificial heart devices were implanted to the patients in our clinic prior to the surgery.

Results:

Rates of the group of dilated CMP, hypertrophic CMP, and ischemic CMP were 75%, 5%, and 20%, respectively. Ratios of the patients according to four classed NYHA classification

(I to IV) were 5%, 25%, 47.5%, and 22.5%, respectively. Diagnostic criteria's used for cardiac device implantation resulted such as; Mean Intermacs levels were 4.90 ± 1.59 and 3.66 ± 1.22 and VO₂ max values were 13.52 ± 6.02 , according to a six-minute walk test, walking distances were 280.55 ± 131.94 meters, LVEF values were 23.10 ± 6.73 .

Conclusion:

High left ventricle end-diastolic diameter and low VO₂ max values were associated with a poor prognosis. Right ventricular ejection fraction as independent variables and the six-minute walk test were associated with death. According to our study survey can be corrected by applying for mechanical circulation support in selected patients with heart failure with high mortality. An increasing number of patients in the future are likely to have these devices implanted as an alternative to transplantation, and of these, all with nonischemic dilated cardiomyopathy are candidates for recovery.

Keywords

Heart failure, life expectancy, cardiomyopathy, mechanical circulatory support, bionic heart

INTRODUCTION

Congestive heart failure (CHF) is a chronic and life-threatening disease, and it is characterized by severe fatigue, dyspnea, functional impairment and fluid retention. The incidence of heart failure and the treatment costs of patients with heart failure are increasing because of the ageing population, improvement in survival after acute myocardial infarction (MI) and decreased mortality due to other diseases. The data suggest that the risk of developing lifetime heart failure is approximately 20%. The incidence of heart failure is 0.3% and its prevalence is approximately 1%–2%, and these values increase with age and with only 35% surviving 5 years after the initial diagnosis (Birks et al., 2006, Bleumink et al., 2004). In the Framingham study, a two-fold increase in heart failure incidence was observed in every decade in people of the age range 45–75 years. The duration of hospitalization of patients with heart failure is longer than that of other patients hospitalized for different reasons. Mortality rate during hospitalization is between 18% and 30%. After being discharged, 14% of the patients died and 30%–40% re-hospitalized. Heart failure (HF) is the primary reason for hospitalization of patients aged over 65 years. Despite all the developments, HF is characterized by increased mortality, progression of symptoms and re-hospitalization after the onset of the symptoms (Jenkinson et al., 1997). In the latest guidelines, early use of biventricular support devices is recommended in patients with severe symptoms or sudden worsening of the condition or in patients with end-stage heart failure when there is left ventricular support devices or ventricular failure in both sides. However, there are few studies examining the correlation between quality of life and clinical variables and new treatment options for patients with heart failure (Ware et al., 1992, Juengen et al., 2002). The most reliable method for determining the functional capacity level in patients with heart failure is to determine the maximal oxygen consumption value using the cardiopulmonary test. In addition, parameters such as blood sodium (Na), pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP), left ventricular ejection

fraction (LVEF), right ventricular ejection fraction (RVEF) and right atrial filling pressures that are predictive values for heart failure affecting the prognosis can also be used. This study aimed to investigate the effect of diagnosis, maximal oxygen consumption values and prognostic factors in patients with heart failure on the clinical status of patients and their correlation with prognosis and to determine the early implantation criteria for mechanical circulatory support (MCS) (Juengen et al., 2002).

MATERIALS AND METHODS

Initial Evaluation

This retrospective study was approved by the ethics committee of the institution with the decision of 08.01.2013/ 04. All patients were informed in detail on the treatments and that written informed consent was obtained in each patient. The study was designed in accordance with Helsinki Protocol. Patients who underwent surgery due to heart failure between 2009 and 2013 were included in the study. Inclusion criteria were as follows: less than 45% of left ventricular ejection fraction, having CHF symptoms for 6 months, aged over 18 years. Patients who failed the exercise test owing to neurological, psychiatric, orthopedic, peripheral vascular or severe pulmonary disease were excluded from the study. Medical treatment was optimized prior to exercise testing according to symptoms and renal functions of the patients. All patients were receiving optimal heart failure treatment for the previous 2 months. A detailed history was obtained and a physical examination was performed for each patient at the beginning of the study. Pulmonary function tests were performed to exclude pulmonary diseases that would prevent exercise testing. According to etiological causes, patients were divided into groups of dilated (idiopathic and valvular), cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. Comorbid conditions were determined. Initial functional status of the patients was evaluated by New York Heart Association (NYHA) functional class, cardiopulmonary exercise test and submaximal exercise tests. For statistical analysis, NYHA classes were

grouped among themselves as class I-II (group 1=living group) and class III-IV (group 2= mortality group).

Pulmonary Function Test

Prior to the cardiopulmonary exercise test, all patients underwent pulmonary function tests to exclude pulmonary diseases. The cardiopulmonary exercise test was administered to all patients by the same person. During the test, none of the patients developed myocardial ischemia.

Submaximal Exercise Test

A 6-minute walk test was used as the submaximal exercise test. Patients walked for 6 min in a quiet, uncarpeted corridor over a fixed distance and were recorded. Patients were asked to walk at their normal walking speed during the test.

Determination of Intermacs level

Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS®) Levelling was performed according to the level of physical capacities and inotropic needs and findings of patients. Level 1 describes patients with critical cardiogenic shock; those with life-threatening hypotension; those with critical organ hypoperfusion along with acidosis and lactate levels; and those requiring immediate inotropic support. Increasing levels up to Level 7 indicate a better status of health (Stevenson et al.,2009, Kirklin et al.,2014).

Quality of Life

Quality of life was assessed using the Short Form 36 (SF 36) (Lynson et al.,1994). Parameters that have predictive values for HF such as blood sodium (Na), Pro-BNP, LVEF, RVEF and right atrial filling pressures, were assessed. RVEF was calculated by using right ventricular fractional area change (FAD) and using a relative value estimate to determine whether the inferior vena cava (IVC) diameter is normally 1.2-1.3 cm and shows more than 50% reduction with breathing. The NYHA functional class of all patients was evaluated by an independent cardiologist prior to other

measurements. Patients were followed up by hospital visits or telephone checks. Echocardiography was performed with a 2.5-mHZ probe using a General Electric VIVID 3 device.

Cardiopulmonary Exercise test (CPET)

Oxygen usage was obtained by measuring carbon dioxide production using a CortexMetalyzer 3B device on a Quinton 5000 treadmill exercise device. The anaerobic threshold was evaluated by the V-slope method. Before each test, volume and gas calibration was performed. As an exercise protocol: A 2° inclination increase per minute at a speed of 2.5km/h was used.

Statistical Analysis

SPSS 16.0 (SPSS for Windows, Chicago, USA) package programme was used for statistical analyses. Frequency distribution was used to determine basal characteristics. When comparing NYHA with short form 36 (SF36) and functional parameters, the significance between the two means was tested using the student t-test, and the correlation between variables was evaluated by Pearson correlation analysis. The correlation between the dependent variable KF36 scale and independent variables (maximal oxygen uptake (VO₂ max), 6-min-walk test and ejection fraction) was examined by stepwise linear regression analysis. The effect of diagnosis on mortality was analyzed using logistic regression forward stepwise method. Prognostic indicators and survey findings were evaluated with survival function analysis.

RESULTS

A total of 40 patients were enrolled to the study. Medical treatments of the patients were optimized a minimum 6 months in advance. The Characteristics of the patients are summarized in Table 1- 2.

Table 1. Characteristics of patients with congestive heart failure

Demographic Characteristics	
Age	45,17 ±11,69
BMI (kg/m ²)	26,34±4,42
Gender	Male %82,5 (n:33) Female %17,5 (n: 7)
Etiological Cause	
Dilated Cardiomyopathy (%) n: 30	%75
Hypertrophic Cardiomyopathy (%)n: 2	%5
Ischemic Cardiomyopathy (%)n: 8	%20
NYHA Class	
Class I n: 2	%5
Class II n: 10	%25
Class III n: 19	%47,5
Class IV n: 9	%22,5
Functional Measurements	
VO ₂ Max.(ml/kg/dk)	13,52±6,02
6 minute walk test, m	280,55 ± 131,94
LVEF, %	23,10±6,73
Medications	
Angiotensin Receptor Blocker	%2,5
ACE inhibitor	%77,5
Beta Receptor Blocker	%87,5
Aspirin	%92,5
Digital	%52,5
Diuretic	%100,0
Antihyperlipidemic	%12,5
Antiarrhythmic	%30,0
Pulmonary Function Tests	
VC	3,43±0, 90
FEV1	2,67±0, 86
FVC	3,37±0, 89
FEV1/FVC	73,90±9,06
Comorbidities	
Coronary Disease	%27,5
MI	%12,5
Valvular Disease	%77,5
iCD Presence	%35,0

Table 2. Correlation between NYHA and other parameters

Parameters	NYHA (Mean + SD)	
	Class I Class II	Class III Class IV
Age (years)	49,00 ±11,06	43,53± 11,75
VO ₂ Max (ml/kg/dk)	16,16 ±4,66	12,39 ±6,24
6 Minute Walk test, (m)	359,41±50,53	246,75±141,97*
LVEF (%)	25,16 ±9,21	22,21±5,31
RVEF (%)	37,08 ±11,37	33,57±11,22
VC	3,48 ±0,83	3,41±0,94
FEV1	2,54 ±0,71	2,73±0,92
FVC	3,39 ±0,82	3,36±0,94
FEV1/FVC (%)	73,41 ±7,35	74,10±9,82

* P < 0.01

Statistical correlation between NYHA and Quality of Life Parameters were shown in Table 3.

Table 3. Comparison of SF36 scale and NYHA classes in CHF patients

SF 36 scale	NYHA (mean±SD)		
	Class I-II	Class III-IV	p
General health	37,08 ±18,02	38,75 ±19,37	0.439
Physical function	49,16 ±25,92	47,67 ±21,19	0.427
Physical role	31,25± 32,20	16,07 ±29,03	0.297
Vitality	45,00 ±11,48	42,85 ±16,46	0.154
Social function	54,58± 11,00	52,69± 10,71	0.987
Pain	64,79± 22,79	56,78 ±27,35	0.365
Mental health	61,33± 18,07	60,42 ±18,77	0.787

Results of statistical evaluation between quality of life and functional variables were given in Table 4.

Table 4. Correlation between LVEF, VO₂, 6-minute walk test and Quality of life parameters

Parameters	General health	Physical Function	Physical Role	Vitality	Social function	Pain	Mental health
LVEF	0,124	-0,074	0,055	- 0,096	-0,074	0,084	-0,005
VO ₂ max	0,106	-0,065	0,102	- 0,198	-0,065	-0,128	-0,015
6-min walking	0,041	0,136	0,020	- 0,114	0,136	-0,251*	-0,172

* p<0.05 LVEF: Left ventricular ejection, VO₂ max: Maximal oxygen consumption

Statistical correlation between NYHA and Functional variables were shared in Table 5.

Table 5. Comparison of prognostic values and NYHA classes in patients with CHF

Parameters	NYHA (mean±SD)	
	Class I-II	Class III-IV
Age	49,00 ± 11,06	43,53 ± 11,75
VO ₂ max	16,16± 4,66	12,39±6,24
6-min-walktest	359,41±50,53	246,75±141,97
VC	3,48±0,83	3,41±,94
FEV1	2,54±0,71	2,73±0,92
LVEF	25,16± 9,21	22,21± 5,31
RVEF	37,08± 11,37	33,57±11,22

Statistical correlation between patient characteristics in mortality and clinical variables were given in Table 6.

Table 6. Patient characteristics in mortality

Parameters	Living Patients	Ex Patients	P
Age	44,83±10,28	46,33±16,36	0,008
Male	78,8%	21,2%	0,179
Female	71,4%	28,6%	
Coronary Disease	%12	%11	0,779
MI	%22	%44	0,076
Valvular Disease	%70	%100	0,000*
ICD Presence	%38	%22	0,029*
CNS Involvement	%03	%22	0,000*
Diabetes	%16	%33	0,061
HT	%12	%22	0,211
CABG History	%09	%22	0,071
LVEF	23,25± 7,25	22,55± 4,82	0,318
LVDEV	6,15±0,98	6,94±1,85	0,023*
LVDED	6,46±1,21	6,98±1,46	0,237
RA pressure	11,75± 2,74	12,33± 2,64	0,621
LVEF	36,67± 11,01	27,55± 9,42	0,425
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	14,45± 6,45	10,31± 2,36	0,012*
6 Min Walking (m)	321,51±102,71	139,44±128,09	0,173
INTERMACS	4,90±1,59	3,66±1,22	0,273
Sodium	132,32±5,17	130,00±6,28	0,571
Pro-BNP	3025,18±5794,10	2674,91±891,63	0,497
Functional Capacity NYHA			
Class I-II	83,3%	16,7%	0,335
Class III-IV	75,0%	25,0%	-
Heart Rate Resting beats/min	89,03± 18,89	97,22± 24,09	0,642
Heart Rate Max. beats/min	121,29±31,81	131,55±24,26	0,337

Age, MI history, valvular disease and central nervous system (CNS) involvement and implantable cardioverter defibrillator (ICD) presence were significantly different between the two groups. Age, MI history, presence of valvular disease and CNS involvement were associated with poor prognosis in the mortality group in fact diabetes mellitus (DM) ratio was significantly higher in the mortality group. Although dilated and hypertrophic CMP were not significant in terms of mortality according to etiological diagnosis, ischemic CMP was statistically significant ($p < 0.05$). Patient characteristics in mortality are shown in (Table 7). Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and VO₂ max values ($p < 0.05$) were statistically significant and high left ventricular end diastolic volume (LVEDV) and low VO₂ max values were associated with poor prognosis. Although not statistically significant, LVEF and Intermacs values were found to be low in the mortality group.

According to the NYHA class, right atrial pressure and Pro-BNP values increased from Class I to Class IV, whereas VO₂ max values exhibited a decreasing trend.

In the multivariate analysis, RVEF was associated with mortality as an independent variable. Mortality rate was higher in patients with low RVEF ($p < 0.05$). Similarly, the 6-min walk test was also found to be an independent predictor of mortality.

DISCUSSION

Chronic heart failure is becoming more common owing to the aging population and the number of patients with chronic heart failure is increasing daily. Despite recent advances in treatment, HF still has high mortality and morbidity rates. Previous studies have shown that the quality of life is impaired in patients with heart failure (Seferovic et al.,2021, Moradi et al.,2020). In our study, as the NYHA functional class worsened, the SF36 parameters also worsened; however, a significant correlation was found only between the pain parameter of SF36 and the 6-min-walk test. SF36 parameters were correlated with each other. Other studies have demonstrated a significant correlation between NYHA functional class and all parameters of SF 36 (Karapolat et al.,2006). In our study, a nonsignificant correlation was found between the two groups of NYHA class I-II (group 1) and class III-IV (group 2) in terms of quality of life parameters. However, physical role parameter values, which indicate the accomplishment of daily activities and effortful tasks, were 50% lower in group 2 than in group 1. Rose et al. have also published similar results. However, the determinants of quality of life deterioration remain unclear (Rose et al.,2001). Although other studies have reported a significant correlation between NYHA functional class and all parameters of SF36, no such correlation was found in our study. This can be attributed to new treatment approaches and psychological support given to the patient by increasing awareness, there by increasing patient comfort. Lee et al. also demonstrated that an improvement in psychological support and functional health parameters increased the

quality of life (Lee et al.,2005). Clark et al. also reported higher values of quality of life in patients with positive life beliefs who receive social support and are in communication with their physicians (Clark et al.,2003). In their study, Hobbs et al. showed that beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors increased the quality of life (Hobbs et al.,2002). The results of our study are consistent with those of these studies. The mean survival time for advanced-stage heart failure is 2–3 years (Poggin et al.,2010). High-risk patients are identified by evaluating the patient's clinical status, functional capacity and left ventricular functions at rest (Laincbury et al.,2002). However, all these measurements are insufficient to determine the prognosis of patients. In our study age, MI history, presence of valvular disease and CNS involvement were associated with poor prognosis. DM rate was significantly higher in the mortality group. DM also poses a risk for cerebrovascular accident, carotid artery disease, and coronary artery disease (Isik et al., 2021). Although not homogeneously distributed, the presence of ICD was found to be higher in living patients, which can be argued to contribute to the survey by preventing ventricular arrhythmias. In the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) study, the effects of amiodarone on surveying patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation were compared at 45.5 months of follow-up. In that study, ICD implantation was shown to reduce death risk by 23%, although amiodarone showed a similar effect to that of placebo (McMurray et al., 2012, Bardy et al.,2005). In our study, although dilated and hypertrophic CMP were not significant in terms of mortality based on etiological diagnosis, ischaemic CMP was statistically significant. Furthermore, right atrial pressure and proBNP values increased from Class I to Class IV, whereas VO_2 max values exhibited a decreasing trend. In their study included 45 year follow-up Ladenvall et al. showed that VO_2 max is an important independent indicator of mortality, and low VO_2 max values were associated with poor prognosis and Altes et al. reported that increased right atrial pressure was an independent indicator of mortality. (Ladenvall et al.,2016, Altes et al. 2019). Mayer et al.

investigated the prognostic value of N-terminal fragment of the BNP precursor (NT-proBNP) in patients with chronic coronary heart disease without clinical HF and found that mortality rate due to all causes was higher in the group with a NT-proBNP level of 862pmol/L compared with lower NT-proBNP levels (3.46%/year vs. 1.08%/year) (Mayer et al.,2009). As explained above, our patient group also showed poor prognosis and the results were consistent with those of other studies. In multiple regression analysis, RVEF was associated with mortality as an independent variable. Mortality rate was higher in patients with low RVEF. Mortality was observed in 5 of 6 patients (83%) with RVEF of $\leq 25\%$. Meyer et al. investigated the RVEF effects in patients with chronic heart failure and reported that $<20\%$ RVEF was an independent predictor of mortality and hospitalization. In this series of 2008 patients, the mortality rate was 8% when RVEF was $<40\%$, and it increased to 18% when RVEF was $<20\%$ (Meyer et al.,2010). In our study, RVEF was also found as an independent predictor of mortality; however, a larger patient population is required for a more clear evaluation of mortality and statistical significance. Similarly, the 6-min-walk test was also found as an independent predictor of mortality. Mortality rate was significantly higher in the mortality group at low walking distance. When compared with all patients, the mortality rate was 53% at a walking distance of ≤ 200 m. Mortality was observed in 7 of 13 patients. Arenaza et al. evaluated patients with severe aortic stenosis having NYHA class III and IV symptoms, and found that mortality or stroke rate was 13% in the group with <300 m 6-min-walk test and 3.9% in the group with <600 m, and concluded that less walking distance was an independent predictor of mortality or stroke (Arenaza et al.,2006). Cardiopulmonary exercise test (CPET) is recommended for the measurement of functional capacity, prognosis and follow-up of medical treatment success and evaluation of new treatment alternatives for patients with heart failure (Poggin et al.,2010, Laincbury et al.,2002). With CPET, the exercise capacity of patients can be objectively determined. Maximal oxygen consumption value provides information about the patients with higher risk of

cardiac death and long-term prognosis. Peak VO_2 value is the most widely accepted parameter for prognosis. Cardiovascular mortality rapidly increases when peak VO_2 falls below 14 ml/kg/min. Similar to previous studies, 36-month follow-up mortality was found to be 22.5% in patients with a peak VO_2 level below 14 ml/kg/min in our study. The mortality rate in patients increased, particularly when the maximal oxygen consumption decreased below 10 ml/kg/min. In this patient group, 47% of patients survived at the end of 36 months. However, all patients with peak VO_2 values of <14 were alive at the end of follow-up. These findings are consistent with the 5-year follow-up survey rates of 25% in males and 38% in females reported by Poggin et al (Poggin et al., 2010). In addition to peak VO_2 , New York Heart Association functional class, pro-BNP values, LVEDD, RVEF and 6-min-walk test were found to be associated with prognosis in our study. When all patients were compared, the mortality rate in NYHA class I-II was 16.7%, and it increased to 25% in NYHA class III-IV. The mortality rate was 77% in NYHA class III-IV patients in the mortality group (7 of 9 patients) and this group had lower Intermacs values than the living group (3.66 versus 4.90). Mortality rate was 16.6% in patients treated with left ventricular assist device (LVAD). It should be noted that patients were selected to be treated with LVAD were patients in the NYHA class III and IV group, and their probability of benefiting from medical treatments was so limited or they were patients in the mortal limit who were unable to tolerate maximal treatments owing to side effects. Accordingly, as mentioned above, the mortality rate we found in this group decreased from 77% to 16%. This result is consistent with the findings of Rose et al. investigating long-term use of left ventricular assist devices in end-stage heart failure, where in a 48% reduction in mortality risk was obtained compared with the medical treatment group (Rose et al., 2001). Similar results are found in auxiliary devices that provide continuous current (Slaughter et al., 2009). A total artificial heart device is an implantable machine that replaces the heart and provides temporary life-saving situations for the bridge to heart transplantation (Vis et al., 2022). It maintains perfusion

support mechanically until the patients recover or prior to heart transplantation (Cavga, 2022). Total artificial heart (TAH) implantation provides emergency hemodynamic repair and clinical stabilization by correcting end organ failure in patients close to death and allows for transplantation. Jack and colleagues found that the survey bridge to transplantation was 79% in patients who underwent this procedure. Previous studies reported surveys up to transplantation as 51%–71% for LVADs and 58%–61% for biventricular assist devices (BIVAD)s. The mortality and morbidity benefits of TAH devices for bridging patients with biventricular insufficiency to transplantation are superior to those of BIVADs (Copeland et al., 2004).

Previous studies have shown that quality of life is impaired in patients with heart failure. Positive life beliefs, social support, psychological support, patient communication with physicians and improvement of functional health parameters increase quality of life. However, the parameters predicting deterioration of quality of life remain unclear and multicenter studies with large series are required. Because comorbid conditions are associated with poor prognosis, it would be appropriate to evaluate these conditions in large series. According to the etiologic diagnosis, patients with dilated and ischemic CMP (due to their high mortality) should be carefully followed. We believe that early and correct decisions regarding support devices for this group will directly have an impact on survival and quality of life.

Conflict of Interest:

The authors declared no conflicts of interest

Financial Support:

There is no financial support for this article.

Acknowledgments:

The authors thank the healthcare professionals and staff involved in the treatment process.

REFERENCES

- Altes, A., Appert, L., Delelis, F., Guyomar, Y., Menet, A., Ennezat, PV., et al. (2019). Impact of right atrial size on long-term mortality in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*, 123, 936-941.
- Arenaza, DP., Flather, M., Lees, B., Rubinstein, F., Nugara, F., Cagide, A., et al. (2006). Role of preoperative 6 minute walk test in the assessment and prognosis of patients with severe aortic stenosis undergoing aortic valve replacement. *Circulation*, 114, e478.
- Bardy, GH., Lee, KL., Mark, DB., Poole, JE., Packer, DL., Boineau R, et al. (2005). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 352,225–237.
- Birks, EJ., Tansley, PD., Hardy, J., George, RS., Bowles, CT., Burke, M., et al. (2006). Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N. Engl. J. Med*, 355, 1873–1884.
- Bleumink, GA., Knetsch, AM., Sturkenboom, MC., Straus, S., Hofman, A., Deckers, JW., et al. (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25, 1614-1619.
- Cavga, SH. (2022). Development of artificial heart devices. *Res J Biomed Biotech*, 3, 17-24.
- Clark, DO., Tu, W., Weiner, M., Murray, MD. (2003). Correlates of health-related quality of life among lower-income, urban adults with congestive heart failure. *Heart Lung*, 32, 391-401.
- Copeland, JG., Smith, RG., Arabia, FA., Nolan, PE., Sethi, GK., Tsau, PH., et al. (2004). Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. *N Engl J Med*, 351,859–867.
- McMurray, JJ., Adamopoulos, S., Anker, SD., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012) ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration With the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 33, 1787-1847.
- Hobbs, FD., Kenkre, JE., Roalfe, AK., Davis, RC., Hare, R., Davies, MK. (2002). Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*, 23,1867–1876.
- Isik, M., Velioglu, Y. (2021). Contribution of current comorbid conditions to carotid artery stenosis in patients undergoing coronary artery bypass and stroke distribution in carotid artery stenosis groups. *Heart Surg For*, 24,24-30.
- Jenkinson, C., Jenkinson, D., Shepperd, S. (1997). Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (sf-36 and coop charts). *Age Ageing*, 26, 7–13.
- Juenger, J., Schellberg, D., Kraemer, S., Haunstetter, A., Zugck, C., Herzog, W., et al. (2002). Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart*, 87,235–241.
- Karapolat, H., Durmaz, B., Nalbantgil, S., Durmaz, I. (2006). Kalp yetersizliğinde yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum. *Anadolu Kardiyol Derg*, 6, 327–332.
- Kirklin, JK., Naftel, DC., Pagani, FD., Kormos, RL., Stevenson, LW., Blume, ED., et al. (2014). Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*, 33, 555-564.
- Ladenvall, P., Persson, CU., Mandalenakis, Z., Wilhelmsen, L., Grimby, G., Svarsdudd, K., et al. (2016). Low aerobic capacity in middle-aged men associated with increased mortality rates during 45 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol*, 23, 1557-1564.
- Lainchbury, JG., Richards, AM. (2002). Exercise testing in the assessment of chronic congestive heart failure. *Heart*, 88, 538–543.
- Lee, TF., Yua, SF., Woob, J., Thompson, DR. (2005). Health related quality of life in patients with congestive heart failure. *Euro J Heart Fail*, 7, 419–422.
- Mayer, O., Šimon, J., Plášková, M., Cífková, R., Trefil, L. (2009). N-terminal pro B-type natriuretic peptide as prognostic marker for mortality in coronary patients without clinically manifest heart failure. *Eur J Epidemiol*, 24,363-368.
- Meyer, P., Filippatos, GS., Ahmed, MI., Iskandrian, AE., Bittner, V., Perry, GJ., et al. (2010). Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*, 121,252–258.
- Moradi, M., Daneshi, F., Behzadmehr, R., Rafiemanesh, H., Bouya, S., Raeisi, M. (2020). Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*, 25, 993-1006.
- Poggin, R., Arazi, HC., Giorgi, M., Miriuka, SG. (2010). Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: A meta-analysis of the published literature am heart. *Am Heart J*, 160,1004–1014.
- Rose, EA., Gelinjs, AC., Moskowitz, AJ., Heitjan, DF., Stevenson, LW., Dembitsky, W., et al. (2001). Long-Term Use Of A Left Ventricular Assist Device For End-Stage Heart Failure. *N Engl J Med*, 345, 1435-1443.
- Seferovic, PM., Vardas, P., Jankowska, EA., Maggioni, AP., Timmis, A., Milinkovic, I., et al. (2021). The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Euro J Heart Fail*, 23, 906-914.
- Slaughter, MS., Rogers, JG., Milano, CA., Russell, SD., Conte, JV., Feldman, D., et al. (2009). Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*, 361,2241–2251.
- Stevenson, LW., Pagani, FD., Young, JB., Jessup, M., Miller, L., Kormos, RL., et al. (2009). INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*, 28, 535-541.
- Vis, A., Arfaee, M., Khambati, H., Slaughter, MS., Gummert, JF., Overvelde, JT., et al. (2022). The ongoing quest for the first total artificial heart as destination therapy. *Nat Rev Cardiol*, 19, 813-828.



BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI, İNSULİN DİRENCİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Received: 23/11/2022

Published: 31/12/2022

Ayşe Betül Cingöz¹

1. Ayşe Betül Cingöz, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada bağırsak mikrobiyotası insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci ve diyabet ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir. Ek olarak bağırsak mikrobiyotası diyabet ilişkisinin altında yatan potansiyel mekanizmalar, diyabeti ve insülin direncini önlemede kullanılabilecek yöntemler hakkında bilgi verilmiştir.

Yöntemler

Pubmed ve Google Scholar gibi veri tabanları kullanılarak 2012-2022 yılları arasında bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci ve diyabet ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiş ve derleme halinde sunulmuştur.

Bulgular

İnsülin direnci veya diyabeti olan hastalarda bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı insanlara göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ile insülin direnci ve diyabet arasında dikkate değer bir ilişki mevcuttur ve kısa zincirli yağ asitleri bu ilişkide önemli bir rol üstlenmektedir.

Sonuç

Diyabet dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetin nedenleri, etkileri,

önleme stratejileri sürekli araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar araştırmacılara yeni bakış açıları kazandırmaktadır. İnsülin direnci veya diyabeti olan hastaların bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı insanlara göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği diyabet ve insülin direncini önlemede önemli bir strateji olabilir. Mikrobiyotanın olumlu yönde değiştirilmesi (prebiyotik ve probiyotik tüketimi, fekal mikrobiyom transferi vb.) obezite, insülin direnci ve diyabeti önleme veya tedavi yöntemlerinden biri olabilir. Bağırsak mikrobiyotası ile diyabet ilişkisini ve mikrobiyotanın terapötik potansiyelini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Bağırsak mikrobiyotası, diyabet, insülin direnci, prebiyotik, probiyotik, kısa zincirli yağ asitleri

ABSTRACT

Objective

In this study, the association of intestinal microbiota with insulin resistance and diabetes was investigated. Recent studies have examined the association of intestinal microbiota with insulin resistance and diabetes. Additionally, the potential mechanisms underlying this association were discussed, and methods for preventing diabetes and insulin resistance were investigated based on this association.

Methods

Using databases such as Pubmed and Google Scholar, studies on gut microbiota, insulin resistance and diabetes in 2012-2022 years have been reviewed and presented in a review.

Results

It has been observed that there are changes in the gut microbiota in patients with insulin resistance or diabetes compared to healthy people. There is a remarkable association between intestinal microbiota diversity and insulin resistance; short-chain fatty acids also play an important role in this relationship.

Conclusion

Diabetes is a chronic metabolic disease that affects millions of people worldwide. The causes, effects, and prevention strategies of diabetes are constantly being researched. The research conducted provides researchers with new aspects. It has been observed that there are changes in the gut microbiota in patients with insulin resistance or diabetes compared to healthy people. The diversity of the gut microbiota could be an important preventive strategy for diabetes and insulin resistance. Modification of microbiota (prebiotic and probiotic consumption, fecal microbiome transfer, etc.) can be used to prevent or treat insulin resistance, obesity, and diabetes. The relationship between the gut microbiota and diabetes, as well as the microbiota's therapeutic potential, both require further investigation.

Keywords

Gut microbiota, diabetes, insulin resistance, prebiotic, probiotic, short chain fatty acids

GİRİŞ

Diyabet, kalpte, kan damarlarında, gözlerde, böbreklerde ve sinirlerde ciddi hasara yol açan yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Dünya Sağlık Örgütü [WHO]). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon insan diyabet hastasıdır ve yine 2021 yılında 6.7 milyon ölümün sebebi diyabetir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet prevalansı giderek artmaktadır (International Diabetes Federation [IDF]). Bu nedenle insülin direnci ve diyabetin nedenleri, yeni tedavi yöntemleri, diyabeti önleme stratejileri sağlık profesyonelleri tarafından araştırılmaktadır. İnsan vücudu için mikrobiyotanın önemi yeni çalışmalar yapıldıkça daha da iyi anlaşılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum yolu hastalıkları, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, beyin bozuklukları, kronik böbrek hastalıkları ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın mikrobiyota ile ilişkili olduğu görülmüştür (Hou ve ark., 2022). Gastrointestinal sistem (GIS) mikrobiyotası insan vücudunda en fazla mikroorganizma barındıran kısımdır (Sender ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar diyabeti veya insülin direnci olan hastalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde sağlıklı bireylere göre değişiklikler olduğunu göstermektedir (Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021). Bu nedenle mikrobiyota çeşitliliğinin insülin direnci ile olan ilişkisini ve bunun altında yatan mekanizmaları anlamak, diyabet ve insülin direncinin oluşum mekanizmalarını daha iyi anlamaya katkı sağlayacağı için önemlidir. Bu ilişkiye dayanarak bağırsak mikrobiyotasında bilinçli olarak yapılan değişiklikler diyabeti önleme veya kan şekerini düzenlemede potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (Tao ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020).

Mikrobiyota

İnsan vücudunda çok sayıda mikroorganizma, mayalar ve virüsler bulunur. Bu mikrobiyal topluluklar, homeostaza katkı sağlar ve bağışıklık fonksiyonunu düzenler. Son yıllarda mikrobiyotanın, sağlığın sürdürülmesindeki ve hastalıklardaki rolü ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır.

Lokalize olduğu bölgelere göre mikrobiyota; bağırsak, ağız, solunum ve deri mikrobiyotası olarak sınıflandırılabilir (Hou ve ark., 2022). Mikrobiyotanın bileşimi bulunduğu bölgeye göre değişir. Bağırsak mikrobiyotası bunların içerisinde en fazla mikroorganizma barındıran ve insan sağlığı için en önemli kabul edilen mikrobiyotadır. Bağırsak bakterileri, gıdaların fermentasyonu, patojenlere karşı korunma, bağışıklık yanıtının uyarılması ve vitamin üretimi gibi çeşitli işlevlere hizmet eder. Ortalama 70 kg bir insanın kolonunda yaklaşık 10^{13} bakteri bulunur (Sender ve ark., 2016). Bu bakteri sayısının ve çeşitliliğinin hastalık durumlarında değiştiği gözlenmiştir. Bununla birlikte mikrobiyota dengesinin bozulması olarak ifade edilen disbiyoz durumunun ise birçok hastalığın sebebi olabileceği ile ilgili çokça çalışma mevcuttur. Genel olarak, bağırsak mikrobiyotası *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere 6 filumdan oluşur. *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* ve *Cladosporium* bağırsak mikrobiyotasında bulunan bazı mantarlardır. Bakteri ve mantarlara ek olarak, bağırsak mikrobiyotası ayrıca virüsler, fajlar ve başta *M. smithii* olmak üzere arkeler içerir (Hou ve ark., 2022).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Glikoz Metabolizması

Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerin insan vücudu için en önemli katkılarından bir tanesi de kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesidir. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), insan vücudu tarafından sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmesiyle üretilir. Bunlar butirat, asetat ve propiyonattır (Morisson ve Preston, 2016). Konak enterositleri için gerekli bir besin maddesi olmanın yanı sıra, KZYA insülin duyarlılığını, sistemik inflamasyonu, glikoz ve lipit homeostazını düzenler. KZYA, tokluk hormonlarının salınımını artırarak ve vagal afferent kemoreseptörleri uyararak iştahı bastırır. Karaciğer ve yağ dokusunda termojenez ile ilgili proteinleri düzenler ve enerji harcamasını artırır. Ayrıca pankreatik β hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır (Sanna ve ark., 2019).

KZYA, epitelyal büyümeyi ve hasarlara karşı doğal savunmayı artırarak epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirir. Ayrıca B lenfosit aktivasyonunu ve plazma B lenfositlerinde farklılaşmayı teşvik ederek antikor üretimini artırır.

G-protein-bağlı reseptör (GPR)43, GPR41, GPR109A ve Olfaktör reseptör-78 (Olf78), KZYA reseptörleri olarak tanımlanmıştır. Bu KZYA reseptörlerinin ekspresyonu, bağırsak epitel hücreleri (GPR43 ve GPR41), enteroendokrin hücreler (GPR43 ve GPR41), adipositler (GPR41), renal endotel hücreleri (Olf78) ve belirli miyeloid hücreler (nötrofiller için GPR43) gibi spesifik hücre tiplerini kapsar. GPR41 ve GPR43 pankreasta yüksek oranda eksprese edilir. KZYA hepatik portal sistem ile lümen arasındaki hücre içi moleküler geçişi sağlayan sıkı bağlantı proteinlerinin düzenlenmesiyle epitel bariyerin bütünlüğünü sağlamada önemli bir rol oynar. Epitel bariyerindeki geçirgenlik, bakterilerin ve/veya bunların hücre duvarı bileşenlerinin (lipopolisakaritler) translokasyonu sebebiyle obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen bir inflamatuvar kaskadı tetiklediği için önemlidir. Propionatın Peptit YY(PYY) ve Glukagon benzeri peptit-1(GLP-1) aracılı mekanizmalarla iştah düzenlemesini indüklediğini göstermiştir (Kim, 2018).

Ayrıca bağırsak mikrobiyotası birincil safra asitlerini ikincil safra asitlerine metabolize eder. İkincil safra asitleri, farnesoid X reseptörüne bağlanır ve insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını artırabilen fibroblast büyüme faktörü (FGF)19/15'in serbestlenmesini sağlar. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, glikoz metabolizmasını etkileyerek anormal safra asidi metabolizmasına yol açabilir (Hou ve ark., 2022).

MATERYAL & METOT

Pubmed, Google Scholar gibi veri tabanlarında 2012-2022 yılları arasında yayınlanan insülin direnci ve diyabet ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi araştıran makaleler incelenmiştir. Randomize çift kör plasebo kontrollü olan, katılımcı sayısının daha fazla olduğu çalışmalar incelenerek derleme haline getirilmiştir.

BULGULAR

Diyabet mikrobiyota ilişkisi

2018 yılında Zhao ve arkadaşları tarafından Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarıyla yapılan çalışmada hastalar 16 ve 27 kişilik iki gruba ayrılmıştır. İki gruba da sağlıklı beslenme ve egzersiz tavsiyeleri verilmiş ve bir amilaz inhibitörü olan akarboz kullanılmıştır. Akarboz, diyetle alınan nişastanın sindirimini azaltır ve nişastayı kalın bağırsakta fermente edilebilir karbonhidrat haline getirerek life dönüştürür. 16 kişilik olan U grubuna lifli diyet verilmezken 27 kişilik ikinci grup olan W grubu tam tahıllardan, geleneksel Çin tıbbi gıdalarından ve prebiyotiklerden oluşan lifli diyet ile beslenmiştir. Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinde her iki grupta da azalma gözlenmiştir; ancak 28. günden itibaren W grubundaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Yeterli glisemik kontrol (HbA1c <7) elde edilen katılımcıların oranının da W grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. (%89'a karşı %50). W grubunun ayrıca U grubuna göre vücut ağırlığında daha fazla azalma ve daha iyi kan lipid profilleri gösterdiği görülmüştür. Bağırsak mikrobiyotası ve lif kaynaklı beslenmeyle glisemik kontrolün iyileşmesi arasındaki ilişkiyi anlamak için, aynı katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası C57BL/6J farelerine nakledilmiştir. Müdahale sonrası W veya U grubundan mikrobiyota nakledilen fareler, müdahale öncesinde mikrobiyota nakledilen farelerden daha iyi metabolik sağlık parametreleri göstermiştir. Müdahale sonrası W grubundan mikrobiyota alan farelerin, tüm gnotobiyotik fareler arasında en düşük açlık ve yemek sonrası seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu da T2DM hastalarında diyet liflerinin etkisiyle değişen ve sonrasında transfer edilen mikrobiyotanın glikoz homeostazına katkı sağladığını göstermektedir. Bu çalışmada yine hastalardaki kısa zincirli yağ asitleri miktarı ve KZYA üretimine katkı sağladığı bilinen bakteri suşlarının değişimini anlamak için bakteri suşları ve ph analizi yapılmıştır. W grubunda KZYA üretimini arttırdığı bilinen 15 suştan 15 tanesinin asetat ve 5 tanesinin ise

butirat üretimini arttıran genler bulunduğunu, U grubunda ise sadece 3 tane suşun asetat üretimini arttıran genler bulunduğunu gözlenmiştir. İki grupta da ph azalmıştır bu da butirat asetat gibi KZYA miktarının arttığına işaret etmektedir. Bu çalışma mikrobiyotanın değiştirilmesinin T2DM ve disbiyozla ilişkili hastalıklarda fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2018).

Bağırsak mikrobiyotası ve T2DM arasındaki ilişkiyi araştırmak için İsveç'te 1011 kişilik keşif ve 484 kişilik doğrulama grubu ile bir çalışma yapılmıştır. Gruplar; izole bozulmuş açlık glukozu olan (IFG), izole bozulmuş glukoz toleransı olan (IGT), kombine glukoz intoleransı olan (CGI), diyabet tedavisi görmemiş T2DM olan, T2DM için risk faktörleri olan ancak değişmiş bir glikoz fenotipi olmayan kişiler şeklinde oluşturulmuştur. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri tespit etmek için, normal toleransı (NGT) olan bireyler de T2DM geliştirme riski düşük ve yüksek olan olarak gruplandırılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı, kombine glukoz intoleransı ve T2DM olan gruplarda genel bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değiştiği, ancak bozulmuş açlık glukozu olan değişmediği gözlenmiştir. Diyabet tedavisi görmemiş T2DM'li bireylerde bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin bireylerde zaten mevcut olduğu, ancak kombine glukoz intoleransı (CGI) olan kişilerde daha belirgin olduğu ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte bütirat üretiminde potansiyel rolü olan bütirat üreticilerinin bolluğunun hem prediyabet hem de T2DM gruplarında azaldığı gözlenmiştir. Yapılan analizler IFG ve IGT gruplarında insülin direncinin mikrobiyal çeşitlilikle ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük riskli NGT grupları ve yüksek riskli NGT grupları karşılaştırıldığında IGT, CGI ve T2DM gruplarında bütirat üreticileri olarak sınıflandırılan türlerde bir azalma gözlemlenmiştir. Bununla beraber prediyabet ve T2DM gruplarında bütirat üretimi için gerekli olan gen bolluğunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu gen kaybı hem prediyabette hem de daha büyük ölçüde IGT ve CGI gruplarında meydana gelmiştir. Çalışmanın bulguları, bütirat üreticilerinin ve/veya bütiratın kendisinin glukoz

intoleransı ve T2DM ilerlemesinde rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, açlık glikozu ile değil, insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Wu ve ark., 2020).

2166 kişi ile yapılan yeni tarihli geniş çaplı bir araştırma da insülin direnci ve mikrobiyota ilişkisini desteklemektedir. Araştırmaya göre bağırsak mikrobiyota bileşimi ile T2DM prevalansı ve insülin direnci bağlantılıdır. Çalışmada daha yüksek mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük insülin direnci ve daha düşük T2DM prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmada ayrıca 12 bakteri taksonunun bolluğunun insülin direnci ve T2DM riskine karşı fayda sağlayabileceği tespit edilmiştir: *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae* 1, *Peptostreptococcaceae*, *Christensenellaceae* R7 grubu, *Marvinbryantia*, *Ruminococcaceae* UCG005, *Ruminococcaceae* UCG008, *Ruminococcaceae* UCG010, *Ruminococcaceae* NK4A214 grubu, *C sensustricto* 1, *Intestinibacter* ve *Romboutsia*. Bu 12 bakteri taksonunun hepsinin bütirat üreten bakteriler olduğu bilinmektedir. Bu çalışma da tıpkı diğer çalışmalarda olduğu gibi bütiratın ve bütirat üreten bakterilerin insülin direncindeki rolünü göstermektedir (Chen ve ark., 2021).

Mikrobiyota diyabet çalışmalarının yanında yine mikrobiyota insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanarak fekal mikrobiyom transferinin obez bireylerin kilo kaybına bir katkısının olup olmadığı araştırılmıştır. 2017-2019 yılları arasında 87 kişi ile yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada fekal mikrobiyom transferinin obez hastaların kilo kaybına etkisinin olmadığı fakat hastalarda visceral yağ doku miktarını azalttığı ve metabolik sendromun çözülmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir (Leong ve ark., 2020).

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak probiyotik takviyelerinin insülin direnci ve diyabet üzerine olabilecek potansiyel olumlu etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar probiyotik takviyelerinin T2DM hastalarında HbA1c, açlık kan ve insülin direncinin azalmasına yol açarak olumlu etkilere sebep olabileceğini göstermektedir (Tao ve ark., 2020).

Ayrıca insülin direnci ve T2DM hastalığında sıkça reçete edilen ve düzenlenmesinde oldukça etkili bir ilaç olan Metformin ile mikrobiyota ilişkisi de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Metforminin mikrobiyota birleşimini önemli ölçüde değiştirdiği ve butirat, asetat, valerat gibi kısa zincirli yağ asitleri miktarını arttırdığı gözlenmiştir (Mueller ve ark., 2021).

Elde edilen bulgular kısaca özetlenecek olursa;

- T2DM hastalarında bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı bireylere göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021).
- Bozulmuş glukoz toleransı ve kombine glukoz olan bireylerde de bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler olduğu görülmüş ve bu değişikliğin insulin direnci ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (Wu ve ark., 2020).
- Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bütirat gibi KZYA üreten bakterilerin bolluğunun insulin direnci ve diyabet varlığında azaldığı görülmektedir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021).
- Probiyotik ve lifli gıdalarla beslenme T2DM hastalarında HbA1c, açlık kan glukozu ve insulin direncinde azalmalara yol açarak olumlu etkilere sebep olmuştur. (Zhao ve ark., 2018; Tao ve ark., 2020).
- Kan şekerini düzenlemek amacıyla kullanılan Metforminin mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde değiştirdiği ve KZYA üretimini arttırdığı gözlenmiştir. (Mueller ve ark., 2021)

TARTIŞMA

Son yıllarda insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi anlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar mikrobiyota ile insülin direnci ve T2DM arasında ciddi bir ilişki olduğunu ve kısa zincirli yağ asitlerinin bu ilişkiye aracılık edebileceğini göstermektedir. Diyabet ve GIS mikrobiyota arasındaki ilişki göz önüne alındığında sağlıklı bir mikrobiyotanın insülin direnci, obezite ve diyabeti önlemede önemli olduğu görülmektedir. GIS mikrobiyotayı etkileyen en önemli

faktörlerden biri tükettiğimiz besinlerdir. Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterildiği üzere sağlıklı ve lif yönünden zengin gıdalarla beslenme bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişikliklere yol açarak diyabet ve insülin direnci için fayda sağlayabilmektedir (Zhao ve ark., 2018).

Prebiyotik ve Probiyotik

Prebiyotik “konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayan substrat” olarak tanımlanmaktadır. Fruktu-oligosakkaritler ve galakto oligosakkaritler gibi prebiyotikler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un çoğalmasını uyarır. Klasik prebiyotik olarak kabul edilen moleküller arasında insan sütü oligosakkaritleri, inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler sayılabilir. Bununla beraber dirençli nişasta, pektin, arabinoksilan, kepekli tahıllar, çeşitli diyet lifleri de bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna neden olarak prebiyotik gibi davranabilir. Probiyotikler ise en basit haliyle “Yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanabilir (Quigley, 2019). Probiyotiklerin gastrointestinal bozukluklar, otoimmün hastalıklar, obezite, insülin direnci, T2DM ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıklar için faydalı olduğu bulunmuştur. Ayrıca probiyotik kullanımının oksidatif stresi azaltarak antioksidan kapasiteyi arttırdığı görülmüştür (Kayacan ve ark., 2022). Prebiyotik ve probiyotik gıdaların tüketimi bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi için fayda sağlayabilir. Ülkemizde yaygın olarak tüketilen yoğurt, peynir, kefir gibi fermente süt ürünleri *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* gibi probiyotik bakteriler bulundurulur (Bellikci ve Büyüktuncer, 2018). Bunlarla birlikte günümüzde piyasada çok sayıda probiyotik ve prebiyotik içeren mühtahzarlar, gıda takviyeleri ve yiyecekler mevcuttur.

Antibiyotikler ve Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasında değişimlere neden olan faktörlerden bir tanesi de insan vücudunda patojen bakterileri tedavi etmek amacıyla kullanılan antibiyotiklerdir. Her ne kadar patojen mikroorganizmaya seçici etki eden ilaç kullanılmaya çalışılsa da kullanılan antibiyotikler GIS mikrobiyotayı etkilemektedir. Ayrıca bazı klinik durumlar geniş spektrumlu antibiyotikle tedaviyi kaçınılmaz kılmaktadır. Kullanılan antibiyotiğin etki spektrumu, etki mekanizması, dozu, kullanım süresi ve mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu direnç profili mikrobiyota üzerine olan etkilerini belirler. Özellikle yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mikrobiyotada kısa ve uzun dönem etkilere yol açar. Bu etkiler fonksiyonel ve taksonomik olarak çeşitliliğini yitirmiş ve patojenlere karşı savunmasız disbiyotik bir mikrobiyotaya yol açması veya antibiyotik direncini ifade eder. Antibiyotik kullanımının üzerlerine daha fazla etki ettiği gözlenen başlıca bakteri grupları *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* gruplarıdır (Lange ve ark., 2016; Kılıç ve Altındış, 2017). Bu nedenle antibiyotiklerin akılcı kullanımı mikrobiyota sağlığı için oldukça önemlidir.

Küresel Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ve Diyabet

COVID-19 pandemisi etkisini hala sürdürmektedir. Şiddetli akut solunum sendromuna yol açarak etkisini gösteren COVID-19 hastalığı ortaya çıktığı günden beri ölümlerle sonuçlanan birçok vakanın sebebi olmuştur. Diyabet birçok hastalığın gelişiminde ve prognozunda etkilidir ve tüm dünyada milyonlarca diyabet hastası vardır. Bu nedenle COVID-19'un diyabet ile olan ilişkisi ve diyabetin COVID-19 hastalığının prognozuna olan etkisi oldukça önemli bir meseledir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki diyabet, COVID-19'a yakalanma riskini etkilemezken, COVID-19 hastalarında hastalığa eşlik eden diyabetin varlığı hastalığın ciddiyetini önemli ölçüde arttırmaktadır. Diyabet hastalarında ciddi COVID-19 hastalığı gelişme olasılığı normal bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazladır ve bu nedenle

diyabetik hastaların ölüm riski de daha fazladır. COVID-19 ve diyabetli hastaların akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştirme olasılığı diyabetik olmayan bireylere göre daha yüksektir. Diyabetik hastalar daha fazla yoğun bakıma ve invaziv ventilasyona ihtiyaç duyarlar ve hastalığa karşı daha savunmasızdırlar. Diyabet varlığı COVID-19'un mortalitesini arttırmaktadır (Kumar ve ark., 2020).

COVID-19 ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 hastalığı ve hastalığın prognozu üzerine olan etkileri bilim insanları tarafından araştırılmaktadır. COVID-19 hastalarının çoğunda ishal, mide bulantısı veya kusma gibi gastrointestinal belirtiler gözlenmektedir. COVID-19 ve post-akut COVID-19 sendromu (PACS) hastalarında mikrobiyotanın önemli ölçüde değiştiğine dair kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota bileşimi, sitokin seviyeleri ve enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler, bağırsak mikrobiyotasının konakçı bağışıklık tepkilerini modüle ederek COVID-19 şiddetinin büyüklüğünde rol oynadığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası konakçının bağışıklık tepkisini modüle etmede rol oynayarak hastalığın potansiyel şiddetini ve sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu hastalıktan sonraki süreçte, kalıcı semptomlara katkıda bulunabilir (Yeoh ve ark., 2021; Wang ve ark., 2022).

Diyabeti Önlemede Mikrobiyotanın Rolü

Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan mikrobiyotasının birçok hastalıktan korunmada önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (Hou ve ark., 2022). Diyabet dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik ve metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prevalansı giderek artmaktadır. Ayrıca diyabet nefropati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok ciddi hastalığa yol açmakta ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Diyabet ve diyabet ile ilişkili hastalıklar için tüm dünyada milyarlarca ilaç ve maddi kaynak kullanılmaktadır (IDF). İnsulin direnci ve obezite, T2DM'ye yol açan en önemli

sebeplerdendir. Özellikle prediyabetik dönemde insülin direncini kontrol altına almak diyabeti önlemek için önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar insülin direnci ile bağırsak mikrobiyotası arasında dikkate değer bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmalar özellikle bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler tarafından üretilen butirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin bu bağlantıya aracılık edebileceğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021). Yine insülin direnci ve diyabet tedavisinde sık kullanılan ve kan şekerini düzenlemede etkili bir ilaç olan Metformin ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili yapılan çalışmalarda da görülmektedir ki metformin kullanımı bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açmakta ve butirat, propiyonat ve valerat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırmaktadır (Mueller ve ark., 2021). Kısa zincirli yağ asitlerinin insülin duyarlılığını, sistemik inflamasyonu, glikoz ve lipit homeostazını düzenlemede önemli rolü olduğu görülmüştür (Sanna ve ark., 2019). Bu bulgulardan yola çıkarak sağlıklı bir mikrobiyotanın insülin direnci, obezite ve diyabeti önlemede faydalı olabileceğini söylenebilir. Bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde tüketilen besinlerin önemli bir yeri vardır. Sağlıklı ve lifli gıdalarla beslenme, prebiyotik ve probiyotiklerin tüketimi bağırsak mikrobiyotasının sağlığı için faydalı olabilir (Zhao ve ark., 2018). Fekal mikrobiyota transferi (FMT), tasarlanmış simbiyotik bakteriler ve mikrobiyotadan türetilen metabolitlerin kullanımı gibi yöntemler mikrobiyotanın olumlu yönde değişimine katkı sağlayarak faydalı olabilecek yöntemlerdir (Wang ve ark., 2020) Tüm bunlara ek olarak üzerinde durulması gereken başka bir nokta ise antibiyotik kullanımıdır. Mikrobiyotanın sağlığı, dengesi ve direnç gelişiminin önlenmesi için yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Son yıllarda bakanlığın da aldığı tedbirlerle ülkemizde antibiyotik kullanımı azalmış olsa da Sağlık Bakanlığının 2019 verilerine göre Türkiye hala OECD ülkeleri arasında antibiyotik kullanımında beşinci sırada yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı). Antibiyotikler sadece gerekli durumlarda, uygun doz ve sürede kullanılmalı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar insan sağlığında mikrobiyotanın önemini ve birçok hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Çağımızın en önemli kronik hastalıklarından biri olan diyabet ile bağırsak mikrobiyotası arasında dikkate değer bir ilişki vardır. Bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların çeşitliliği ve miktarı diyabet veya insülin direnci varlığında değişmektedir. Özellikle butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üreten mikroorganizmaların miktarı diyabet veya insülin direnci varlığında azalmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının doğal veya beşerî yollarla değiştirilmesi insülin direncini etkileyebilir. Sağlıklı beslenme ve prebiyotik, probiyotik tüketimi gibi doğal yollar fayda sağlayabilir. Bağırsak mikrobiyotası diyabeti önleme veya kan şekerini kontrol altına almada rol alabilir. Bağırsak mikrobiyotası ve insülin direnci ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve terapötik amaçlı kullanımı ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Bellikci Koyu, E., & Büyüktuncer Demirel, Z. (2018). *Fonksiyonel Bir Besin: Kefir. Journal of Nutrition and Dietetics*, 46(2), 166–175. <https://doi.org/10.33076/2018.bdd.301>
- Chen, Z., Radjabzadeh, D., Chen, L., Kurilshikov, A., Kavousi, M., Ahmadizar, F., Ikram, M. A., Uitterlinden, A. G., Zhernakova, A., Fu, J., Kraaij, R., & Voortman, T. (2021). *Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes with Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis from Population Studies. JAMA Network Open*, 4(7). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18811>
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). *Microbiota in health and diseases. In Signal transduction and targeted therapy (Vol. 7, Issue 1, p. 135). NLM (Medline)*. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- International Diabetes Federation (IDF). "Diabetes Atlas 10th edition." 08.12.2022. www.diabetesatlas.org
- International Diabetes Federation (IDF). "Turkey-diabetes-report." 08.12.2022. <https://diabetesatlas.org/data/en/country/203/tr.html>
- Kayacan Y, Kola AZ, Guandalini S, Yazar H, Söğüt MÜ. (2022). *The Use of Probiotics Combined with Exercise Affects Thiol/Disulfide Homeostasis, an Oxidative Stress Parameter. Nutrients*. 2022 Aug 29;14(17):3555. doi: 10.3390/nu14173555. PMID: 36079815; PMCID: PMC9460532.

- Kim, C. H. (2018). Microbiota or short-chain fatty acids: Which regulates diabetes? *Cellular and Molecular Immunology*, 15(2), 88–91. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.57>
- Kılıç Ü, Altındış M. (2017). Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota: *J Biotechnol and Strategic Health Res (Special issue)*:39-43
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., & Srivastava, A. (2020). Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
- Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. In *Digestive Diseases* (Vol. 34, Issue 3, pp. 260–268). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000443360>
- Leong, K. S. W., Jayasinghe, T. N., Wilson, B. C., Derraik, J. G. B., Albert, B. B., Chiavaroli, V., Svirskis, D. M., Beck, K. L., Conlon, C. A., Jiang, Y., Schierding, W., Vatanen, T., Holland, D. J., O'Sullivan, J. M., & Cutfield, W. S. (2020). Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Network Open*, 3(12), e2030415. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30415>
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. In *Gut Microbes* (Vol. 7, Issue 3, pp. 189–200). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- Mueller, N. T., Differding, M. K., Zhang, M., Maruthur, N. M., Juraschek, S. P., Miller, E. R., Appel, L. J., & Yeh, H. C. (2021). Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial. *Diabetes Care*, 44(7), 1462–1471. <https://doi.org/10.2337/dc20-2257>
- Sağlık Bakanlığı. “2020 Sağlık İstatistikleri Yıllığı” syf. 194. <https://www.saglik.gov.tr/TR,89801/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-yayinlanmistir.html> erişim 08.12.2022
- Sanna, S., van Zuydam, N. R., Mahajan, A., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Vösa, U., Mujagic, Z., Masclee, A. A. M., Jonkers, D. M. A. E., Oosting, M., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., Franke, L., Zhernakova, A., Fu, J., Wijmenga, C., & McCarthy, M. I. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. In *Nature Genetics* (Vol. 51, Issue 4, pp. 600–605). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Tao, Y. W., Gu, Y. L., Mao, X. Q., Zhang, L., & Pei, Y. F. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>
- Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., Tian, S., Zheng, D., Leng, D., Wang, C., Jiao, J., Wang, Z., & Bai, Y. (2020). Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- Wang, B., Zhang, L., Wang, Y., Dai, T., Qin, Z., Zhou, F., & Zhang, L. (2022). Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00986-0>
- World Health Organization (WHO). 08.12.2022. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
- Wu, H., Tremaroli, V., Schmidt, C., Lundqvist, A., Olsson, L. M., Krämer, M., Gummesson, A., Perkins, R., Bergström, G., & Bäckhed, F. (2020). The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metabolism*, 32(3), 379-390.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011>
- Quigley, E. M. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 17, Issue 2, pp. 333–344). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y. L., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chow, K. M., Ng, S. S. S., Li, T. C. M., Ng, R. W. Y., Yip, T. C. F., ... Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, † Chenhong. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. <http://science.sciencemag.org/>