



OBEZİTEDE AKDENİZ DİYETİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASINA ETKİSİ VE KİLO VERMEYE YANSIMALARI

Alper TOKAY¹, Şadiye KIVRAKDAL^{1*}, Büşra KAYALARLI¹, Aleyna ARTAR¹, Şennur GANİMET¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 55139, Samsun, Türkiye

Özet: İnsan bağırsağı tümüyle “bağırsak mikrobiyotası” olarak bilinen çok sayıda mikroorganizmayı içerisinde barındırır. Trilyonlarca mikrop insan bağırsağında yaşarken hem kendi aralarında hem de konakçı ile etkileşiminde bulunarak; kolektif metabolik faaliyetleri yürütür, homeostazi sağlar ve hastalık sırasında konakçı üzerinde belirgin bir etki gösterir. Obezite ve neden olduğu metabolik bozukluklar, insan bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve işlevinde spesifik değişikliklere yol açmaktadır. Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyota bileşiminin obez ve obez olmayan bireyler arasında ne ölçüde farklılık gösterdiğine dair çelişkili kanıtlar vardır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre mikrobiyota çeşitliliğinin %57’sinin diyet değişiminden etkilendiği, sadece %12’lik bölümünün genetik farklılık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı ve obez bireylerdeki bu belirgin mikrobiyota değişiklikleri, obeziteyi ve ilişkili metabolik bozuklukları önlemeyi veya tedavi etmeyi amaçlayan terapötik müdahaleler için yeni yaklaşımlar sunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda Akdeniz tarzı beslenmenin mikrobiyota ile simbiyotik ilişki kurduğu görülmüştür. Akdeniz diyeti; bağırsak geçirgenliğini, endotoksemiye, proinflatuvar belirteci azaltmakta, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak bağırsak sağlığını olumlu etkilemesi ile kilo kaybını desteklemektedir. Ayrıca, bağırsak sağlığını olumsuz etkileyen doymuş yağ ve hayvansal protein bakımından fakir, mikrobiyotayı olumlu etkileyen antioksidanlar, fitosteroller, probiyotikler, lif ve tekli doymamış yağlar bakımından zengin bir beslenme modelidir. Elde edilen veriler sonucunda Akdeniz diyetinin *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Prevotella* seviyesinde yükselme; *Clostridium* ve *Firmicutes* seviyelerinde azalma sağlayarak obezite, lipid profili ve inflamasyonu iyileştirdiği görülmüştür. Bu çalışmada, obezite ve Akdeniz diyetinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi ile Akdeniz diyetinin mikrobiyota kompozisyonu değişimiyle kilo vermeye yansımaları tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Akdeniz diyeti, Bağırsak mikrobiyotası, Beslenme, Kilo kaybı, Obezite


The Effect of Mediterranean Diet in Obesity on The Intestinal Microbiota and Reflections of Weight Loss


Abstract: The human intestine contains a large number of microorganisms known as “intestinal microbiota”. While trillions of microbes live in the human intestine, by interacting with each other and with the host; it carries out collective metabolic activities, ensures homeostasis and exerts a pronounced effect on the host during illness. Obesity itself and metabolic disorders caused by obesity lead to specific changes in the composition and function of human intestinal microbiota. However, there is conflicting evidence as to how the gut microbiota composition differs between obese and non-obese individuals. According to the findings obtained from the studies on the intestinal microbiota composition, it has been determined that 57% of the microbiota diversity is affected by dietary change and only 12% of it is related to genetic difference. This marked microbiota change in healthy and obese individuals may offer new avenues for therapeutic interventions aimed at preventing or treating obesity and associated metabolic disorders. Studies have shown that the Mediterranean diet establishes a symbiotic relationship with the microbiota. Mediterranean diet decreases intestinal permeability, endotoxemia, proinflammatory markers and increases the production of short-chain fatty acid thus it supports weight loss by positively affecting intestinal health. In addition, it is a nutritional model that is poor in saturated fat and animal protein, which negatively affects intestinal health, and is rich in antioxidants, phytosterols, probiotics, fiber and monounsaturated fats that positively affect the microbiota. As a result of the data obtained, an increase in the level of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Prevotella* of the Mediterranean diet; it has been shown to improve obesity, lipid profile and inflammation by reducing *Clostridium* and *Firmicutes* levels. In this study, the effects of obesity and the Mediterranean diet on intestinal microbiota and the effects of the Mediterranean diet on weight loss with changes in microbiota composition will be discussed.


Keywords: Mediterranean diet, Intestinal microbiota, Nutrition, Weight loss, Obesity


*Sorumlu yazar (Corresponding author): Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 55139, Samsun, Türkiye


E mail: kivrakdalsadiye@gmail.com (Ş. KIVRAKDAL)

Alper TOKAY  <https://orcid.org/0000-0002-2394-5555>

Şadiye KIVRAKDAL  <https://orcid.org/0000-0002-8783-7721>

Büşra KAYALARLI  <https://orcid.org/0000-0003-2635-4440>

Aleyna ARTAR  <https://orcid.org/0000-0002-2777-7624>

Şennur GANİMET  <https://orcid.org/0000-0003-4947-7187>

Gönderi: 05 Mayıs 2021

Kabul: 11 Mart 2022

Yayınlanma: 01 Mayıs 2022

Received: May 05, 2021

Accepted: March 11, 2022

Published: May 01, 2022

Cite as: Tokay A, Kivrakdal Ş, Kayalarlı B, Artar A, Ganimet Ş. 2022. The effect of Mediterranean diet in obesity on the intestinal microbiota and reflections of weight loss. *BSJ Health Sci*, 5(2): 333-343.

1. Giriş

Bağırsak mikrobiyotası, 1000’den fazla bakteri çeşidini içermesi, immün sistemi etkilemesi, sindirimde görev

alması gibi çeşitli işlevlerde görevli bir organ olarak tanımlanmıştır. Mikrobiyota çeşitliliğinin oluşumunda fiziksel aktivite, genetik, beslenme, yaş gibi faktörlerin



belirleyici olduğu düşünülmektedir (Ayyıldız ve Yıldırım, 2019). Bununla beraber mikrobiyota çeşitliliğinin %57'sinin diyet değişimi ile ilişkili olduğu sadece %12'lik bölümünün genetik farklılık ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Ayyıldız ve Yıldırım 2019; Demirel ve Karabudak, 2019). Beslenme alışkanlığı ve mikrobiyota arasındaki bu kolektif ve güçlü ilişkinin her geçen gün daha iyi anlaşıldığı görülmektedir (Özdemir ve Demirel, 2017).

Bağırsak mikrobiyal çeşitlilik düzeyi sağlıklı kişiler açısından zengin iken, obezite ve inflamasyon gibi sağlık sorunları olan kişilerde bu çeşitliliğin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Le Chatelier ve ark., 2013). Mikrobiyota da meydana gelen bu dengesizlik sadece sağlık sorunlarını değil aynı zamanda kiloyu da etkileyebilmektedir (Lyra ve ark., 2010; Flint, 2011). Obezite oluşum nedenleri arasında son zamanlarda mikrobiyota bileşimindeki olumsuz değişikliklerin de eklendiği görülmektedir (Erkul ve Alphan, 2020).

Akdeniz diyeti (AD), obezitenin önlenmesi ve vücudun tüm fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde idame ettirilmesi için bilimsel literatürde en çok önerilen diyet modellerinden birisi olarak görülmektedir (Schwingshackl ve ark., 2020). Çalışmalar, Akdeniz tarzı beslenmenin mikrobiyota ile simbiyotik ilişki kurduğunu göstermiştir (Cotillard ve ark., 2013; De Filippis ve ark., 2016; Nagpal ve ark., 2019; Mitsou ve ark., 2017; Fava ve ark., 2013). AD, bağırsak geçirgenliğini, endotoksemiye, proinflamatuvar belirteçleri azaltır, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırarak bağırsak sağlığını olumlu yönde etkiler ve kilo kaybını desteklemektedir (Özsoy, 2019). Bu nedenlerle, obez bireyler başta olmak üzere kronik hastalıkları olan kişilerde uygulanabileceği bildirilmiştir (Esposito ve ark., 2011).

Bu çalışmada, obezite ve AD'nin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi ve AD'nin mikrobiyota kompozisyonu değişimiyle ağırlık kaybına katkısı tartışılacaktır.

2. Sağlıklı ve Obez Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası trilyonlarca mikroorganizmanın konakçı ile simbiyotik ilişki içinde yaşadığı mikroorganizma topluluğudur. Bağırsak mikroflorasında arkeler, virüsler, mantarlar ve bakteriler yer almaktadır. Bakteriler mikrobiyotanın baskın türüdür ve kolonizasyonları intestinal proksimalden distale doğru artış göstermektedir (Taşkırmaz ve ark., 2017; Aksu ve Aksu, 2020). Sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *Clostridium*, *Eubacterium* gibi gram pozitif cinsleri kapsayan *Firmicutes*; *Bacteroides*, *Proteobacteria* gibi gram negatif bakterileri kapsayan *Bacteroidetes*; *Enterobacteriaceae* gibi gram negatif türleri barındıran *Proteobacteria*; *Bifidobacterium* cinsini kapsayan *Actinobacteria*; *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* yer almaktadır. Bu bakteri kümelerinin %90'unu *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria* grubu bakterilerinin oluşturduğu bildirilmiştir (Aksu ve Aksu,

2020). Belirtilen bakteri topluluklarının yanında metanojenik arkeler, özellikle *Methanobrevibacter smithii* de mevcuttur (Karlsson ve ark., 2013). Metagenomik çalışmaların verilerinde *Methanobrevibacter smithii* insan bağırsağı mikrobiyotasındaki baskın, metanojenik arkeon türleri olarak tanımlanmıştır. Angelakis ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada, bağırsak mikrobiyotasındaki *M. smithii* prevalansını %95,5, *Methanosphaera stadtmaniae* prevalansını %29,4 olarak bulmuşlardır.

Bağırsak mikrobiyotası bileşimleri bebeklik dönemi (doğum zamanı, doğum şekli, beslenme yöntemleri, süten kesme dönemi) ve antibiyotik kullanımı gibi dış etkenlere bağlı olarak erken yaşamda şekillenmektedir (Penders ve ark., 2006). Bağırsak florası yetişkinlikte nispeten sabit kalmasına karşın enterotipler, beden kütle indeksi (BKİ), egzersiz sıklığı, yaşam tarzı, kültürel ve diyet alışkanlıkları bireyin florasında değişikliğe neden olabilmektedir. Bu konuda obez ve ideal BKİ aralığını koruyan sağlıklı bireyler arasında yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasında belirgin farklılıklar ortaya koyulmuştur (Valsecchi ve ark., 2016). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyota bileşiminin obez ve obez olmayan insanlar arasında ne ölçüde farklılık gösterdiğine dair çelişkili kanıtlar olduğu bildirilmiştir (Flint, 2011). Klinik araştırmalar sonucunda farklı *Firmicutes/Bacteroidetes (F/B)* oranları bulunmuştur. Bazı veriler obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *F/B* oranını yüksek gösterirken bazıları da bunun tam tersini göstermiştir. Obezler üzerinde yapılan bir çalışmada, *Firmicutes* oranında anlamlı bir fark bulunmazken, daha düşük oranda *Bacteroidetes* ve daha yüksek oranda *Actinobacteria* olduğu bulunmuştur (Million ve ark., 2013). Türkiye Bilimler Akademisi Mikrobiyota ve İnsan Sağlığı Sempozyum Raporu çalışma verilerine göre, obez bireylerin mikrobiyotasında *Firmicuteslerin (Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus ve Ruminococcus) Bacteroideteslere* kıyasla görülme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Demirel, 2017). İnsan Mikrobiyom Projesi'nden alınan örnekler üzerinde yapılan çalışmada obezite, BKİ ile *F/B* arasında bir ilişki bulunamamıştır (Finucane ve ark., 2014). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da BKİ ile *F/B* arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Million ve ark., 2013). Aksine, başka bir çalışmada ise *F/B* oranının BKİ ile birlikte değiştiği gözlemlenmiştir. Çalışmada, *F/B* oranının 33 kg/m² BKİ'ye kadar yükseldiği, 33 kg/m² üstünde azaldığı tespit edilmiştir (Haro ve ark., 2016).

Bazı çalışmalar *Lactobacillus* türlerini obezite ile ilişkilendirmiştir (Thuny ve ark., 2010; Million ve ark., 2012). Çalışmada *L. reuteri* yüksek seviyeleri obezite ile *B. animalis*, *L. paracasei* ve *L. Plantarum* yüksek seviyeleri ideal kiloyla ilişkilendirilmiştir (Million ve ark., 2012). Yapılan başka çalışmalarda ise *Laktobasil* ile obezite arasında bir bağlantı kurulmamıştır (Schwiertz ve ark., 2010; Tiihonen ark., 2010). Bazı çalışmalarda ise *M. Smithii* yoğunluğunun obez kişilerde düşük olduğu görülmüştür (Schwiertz ve ark., 2010; Million ve ark., 2012). Tüm bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir (Zoetendal

ve ark., 2006; Angelakis ve ark., 2012; Rosenbaum ve ark., 2015). Obezite ve neden olduğu metabolik bozukluklar, insan bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve işlevindeki spesifik değişikliklerle karakterizedir. Çalışmalar, obez ve zayıf bireylerin farklı bağırsak florasına sahip olduğunu göstermektedir. Aşırı kilolu / obez bireyler, düşük dışkı bakteri çeşitliliği, daha belirgin genel steatoz ve

dislipidemi, bozulmuş glikoz homeostazı ve daha yüksek düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (Davis, 2016). Sağlıklı ve obez bireylerdeki bu belirgin mikrobiyota değişikliğinin, obeziteyi ve ilişkili metabolik bozuklukları önlemeyi veya tedavi etmeyi amaçlayan terapötik müdahaleler için yeni yollar sunabileceği ifade edilmiştir (Wang ve ark., 2017).

Tablo 1. Obez ve normal ağırlıktaki bireylerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonlarının karşılaştırılması (Angelakis ve ark., 2012).

	İdeal Ağırlıktaki Bireyler (BKİ=18,50-24,99 kg/m ²) Bulunma Oranları	Obez Bireyler (BKİ ≥30,00 kg/m ²) Artıp/Azalma Durumu
Firmucutes		-
Enterococcus		↑
Clostridium		↑
Lactobacillus	%60-65 (Rosenbaum, ve ark., 2015) %64	↑
Eubacterium		↑
Feacalibacterium Prausnitzii		-
Roseburia		-
Staphylococcus		-
Actinobacteria		↓
Bifidobacterium	%3 (Rosenbaum ve ark., 2015)	-
Coriobacteriaceae		-
Bakteriler		
Bacteroidetes	%23	↓
Xylanibacter		-
Bacteroides	%20-25 (Rosenbaum ve ark., 2015)	-
Prevotella		-
Proteobacteria		↑
Esherichia Coli	%5-10 (Rosenbaum ve ark., 2015)	-
Shigella	%8	↑
Methanobrevibacter	-	↓
Akkermansia muciniphilae	%1,3 (Zoetendal ve ark., 2006)	↓

BKİ= beden kütle indeksi.

3. Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite ve Vücut Ağırlığı Üzerine Etkisi

Bağırsak mikrobiyotası enerji homeostazının bir düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir (Totan ve ark., 2019). Mikrobiyotadaki fonksiyonel çeşitliliğin azalması ve bozulması ile oluşan disbiyozis, bağırsak geçirgenliğinde artışa ve kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretiminde değişime neden olmaktadır (Tekin ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki bu değişiklikler; daha fazla enerji emilimi ve ekstraksiyonuna, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY) ve leptin gibi

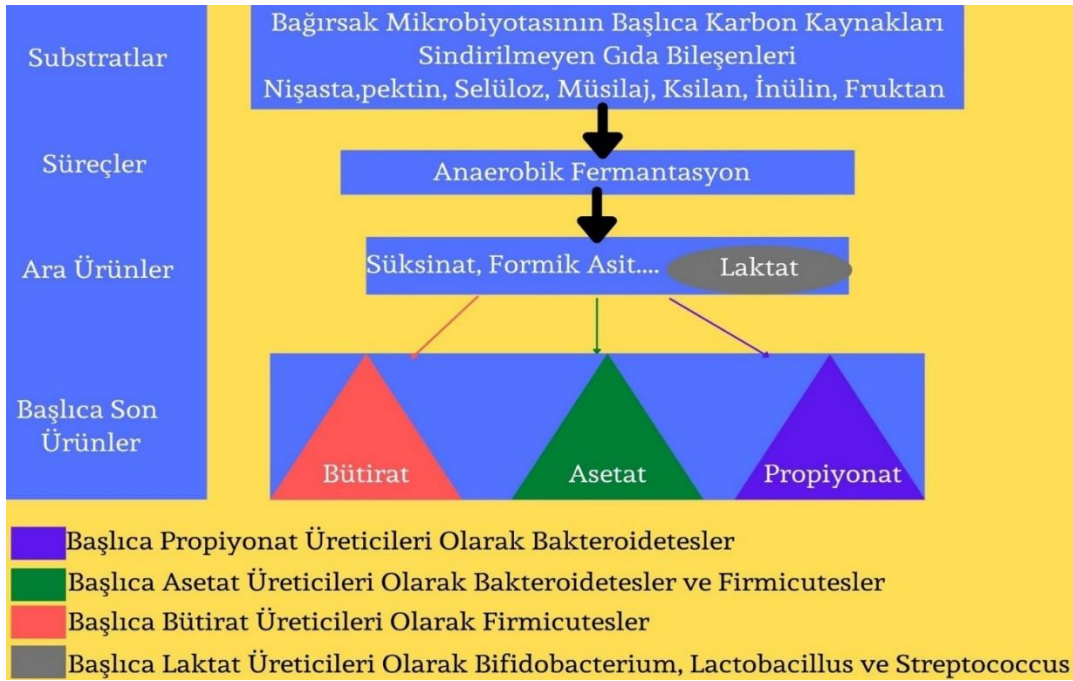
anoreksijenik hormonların salgılanmasında azalmaya ve buna bağlı olarak da toklukta bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, yağ dokusunda yağ depolamasında artışa neden olduğu, lipopolisakkarit translokasyonuna ve inflamasyona katkıda bulunan bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırdığı ifade edilmiştir (Crovesy ve ark., 2020). Bu disbiyozis durumu nedeniyle oluşan KZYA sentezindeki değişim, metabolik endotoksemite ve inflamasyonla ilişkilendirilerek obeziteye neden olduğu düşünülmektedir (Tekin ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotasının enerji regülasyonunu,

besin emilimini ve obeziteyi etkilediği aynı zamanda vücut ağırlığı kontrolünde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (Totan ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası diyet lifi, protein ve peptitlerin anaerobik parçalanmasını içeren kolonik fermantasyonu ile KZYA (propionat, asetat, bütirat) üretimi yoluyla enerji metabolizmasına katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (Baothman ve ark., 2016). Gao ve ark. (2009) bütirat diyet takviyesinin farelerde muhtemelen enerji tüketimini ve mitokondri fonksiyonunu artırarak diyetle indüklenen insülin direncini azalttığını göstermiştir. Propiyonat ve asetat ise, obeziteye katkıda bulunan artan yağ deposu ve iştah ile ilişkilendirilmiştir (Magne ve ark., 2020). Schwartz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, obez bireylerin bağırsaklarında üretilen KZYA miktarının zayıf

bireylere kıyasla %20 daha fazla olduğu bulunmuştur (Schwartz ve ark., 2010).

En bol bulunan KZYA türleri asetat, propiyonat ve bütirat olduğu ifade edilmiştir. Asetat ve propiyonat çoğunlukla *Bacteroidetes* filumu tarafından üretilirken, bütirat *Firmicutes* filumu tarafından üretilmektedir (Şekil 1) (Chimerel ve ark., 2014). Benzer bir çalışmada *Bacteroidetes*lerin esas olarak asetat ve propiyonat ürettiğini, *Firmicutes*'in ise daha fazla bütirat ürettiğini bildirmiştir. Obez bireylerde artan F/B oranı, bu deneklerde daha yüksek bir bütirat ile daha düşük propiyonat ve asetat üretimine neden olduğu rapor edilmiştir. Bu da KZYA'ların anti-obezojenik ve obezojenik etkileri ile kısmen çeliştiği ifade edilmiştir (Magne ve ark., 2020).

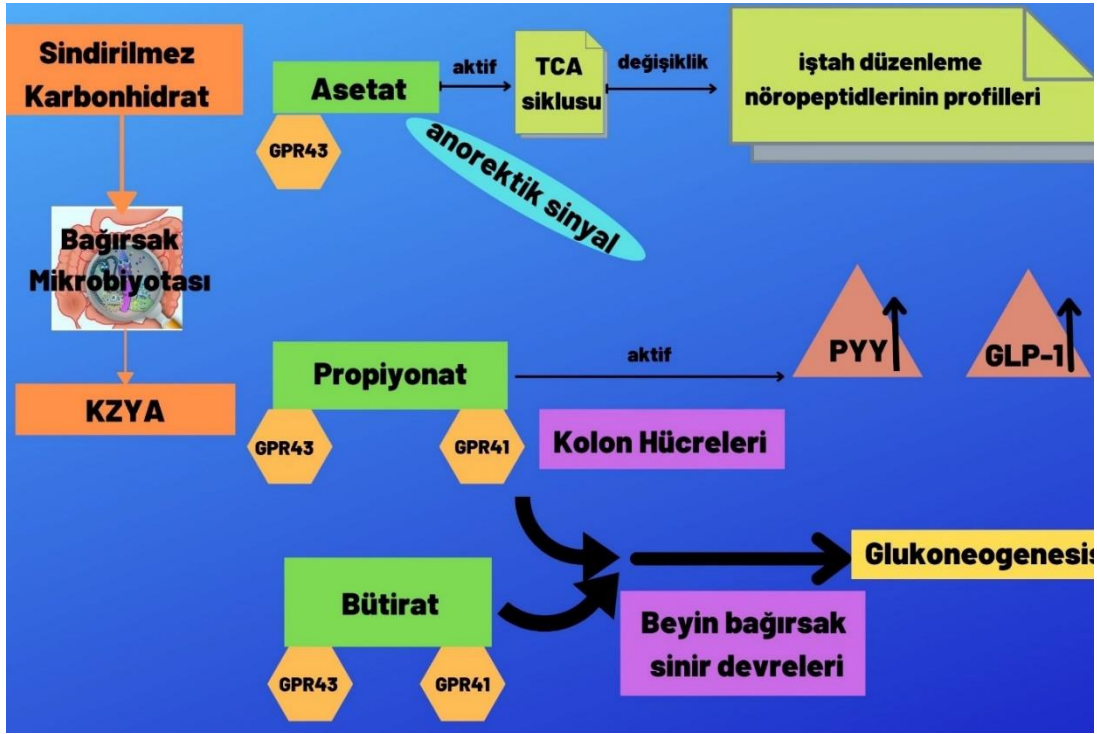


Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotası ile karbonhidrat fermantasyonunun ana hatları (Angelakis ve ark., 2012).

KZYA'lar, bağırsak epitel hücrelerinin iki G-protein-bağlı reseptörünü (GPR 41 ve GPR 43) bağlayabilir ve aktive edebilmektedir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, bağırsak hareketliliğini baskılayan ve bağırsak geçişini geciktiren PYY sekresyonunu indüklemektedir. Böylece artan besin alıma ve birikmesine önemli ölçüde katkıda bulunarak metabolik bozuklukların gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (Erejuwa ve ark., 2014). GPR 41 sinyalinin kaybı ve PYY'nin serum seviyelerinin azalması ile bağırsak peristaltizminin teşvik edildiği ve bunların gıdalardan enerji tedarikini azalttığı ifade edilmiştir (Şekil 2) (Zhi ve ark., 2019). Ayrıca ortaya çıkan KZYA'lar; sinyal 2 protein, karbonhidrata duyarlı eleman bağlayıcı protein ve sterol düzenleyici eleman bağlayıcı transkripsiyon faktör 1'in mekanizmaları ile konakçıda hepatik lipojenez indüklediği bildirilmiştir (Schwartz ve ark., 2010). Mikrobiyotanın vücut ağırlığı üzerine etki mekanizmalarından biri de iştah üzerine olduğu bildirilmiştir (Alagözlü, 2016). KZYA'ların intestinal

mukozadan serbest yağ asidi reseptörü-2 (FFAR-2) ve serbest yağ asidi reseptörü-3 (FFAR-3) aracılığıyla; GLP-1, GLP-2, PYY ve leptin sentezini uyardıkları ifade edilmiştir (Durmaz, 2019; Erkul ve Alphan, 2020). KZYA'lar tarafından aktive olan GPR 43'ün ise lipolizin baskılanması ve adipoz hücre sayısında artışa neden olduğu ifade edilmiştir (Alagözlü, 2016).

Bir diğer faktör ise, obezitede bağırsak epitel hücresinden ve yağ dokusundan salgılanan açlığa bağlı yağ faktörü (FIAF)'nin baskılanmasıdır (Alagözlü, 2016; Demirel ve Karabudak 2019). FIAF lipoprotein lipaz (LPL) sentezini baskılayarak yağ depolanmasını ve oluşumunu önlediği bildirilmiştir (Alagözlü, 2016). Bağırsak mikrobiyotasındaki yüksek gram negatif bakteri (özellikle *Bacteroides Thetaiotaomicron*) seviyelerinin, LPL'nin etkinliğini artırdığı ve yağ dokusunda artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (Alagözlü, 2016; Tekin ve ark., 2018).



Şekil 2. KZYA'ların konakçı metabolizması ve iştahı üzerine etkisi (Zhi ve ark., 2019). KZYA= kısa zincirli yağ asitleri, GLP-1= glukagon benzeri peptit-1, PYY= peptit YY3-36, GPR41= G protein reseptörü 41 GPR43= G protein reseptörü 43, adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz, TCA= trikarboksilik asit.

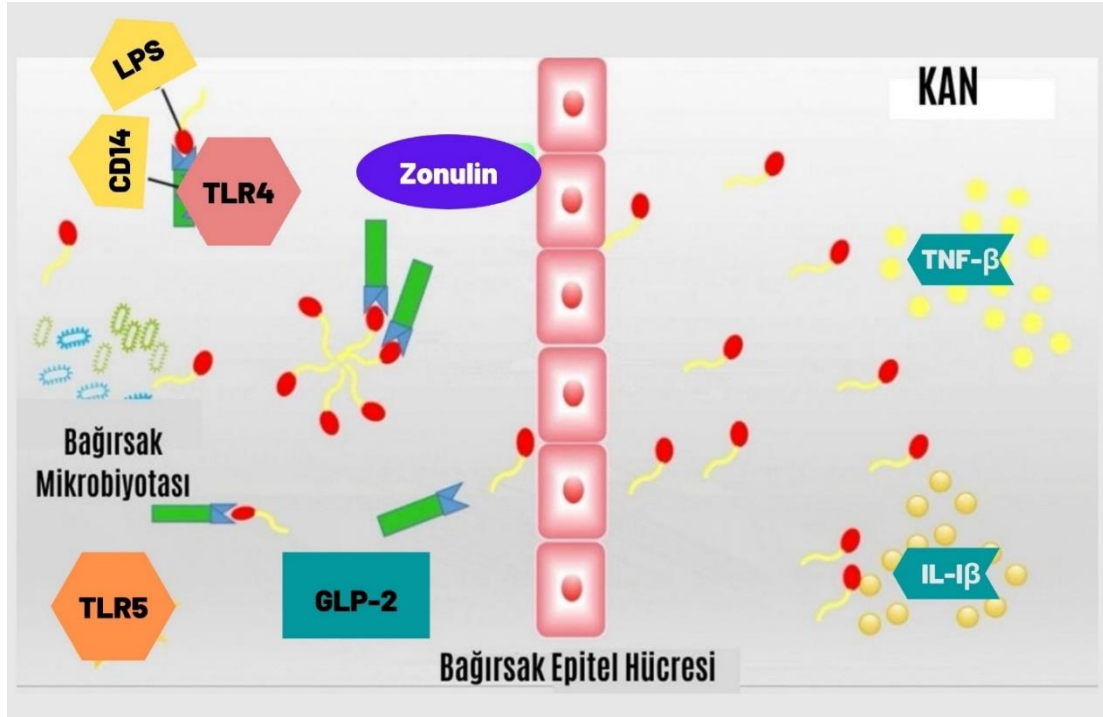
Bir diğer hücrel enerji kontrol eden adenozin monofosfat ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK) enziminin baskılanmasının metabolik strese artma, trigliserit ve lipogenez sentezinde artma, yağ oksidasyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Alagözlü, 2016; Durmaz, 2019; Totan ve ark., 2019). Backhed ve ark. mikrop içermeyen farelerin kas ve karaciğerinde yüksek düzeyde fosforile AMPK sergilediğini göstermişlerdir (Bäckhed ve ark., 2004). Obezite ve mikrobiyotaya arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, enerji metabolizmasının yanı sıra inflamasyonla da bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası kaynaklı lipopolisakaritin (LPS) inflamasyon gelişimi ve metabolik hastalıkların meydana gelmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Totan ve ark., 2019). LPS'lerin reseptörü olan CD14'le bağlanması inflamasyonu tetiklemektedir. Bu bağlanmanın koreseptörü olan Toll Like Reseptör-4, inflamatuvar yolda nükleer faktör κB 'yi aktive etmektedir (Şekil 3). Ayrıca, LPS'ler pro-inflamatuvar etki gösteren tümör nekroz faktör alfa, interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8 ve interlökin-12 sentezinde artışa da neden olmaktadır (Erkul ve Alphan, 2020). LPS'de artış endotoksemi ile ilişkilendirilerek adipozitlerde hiperplazi ve hiperfajiye neden olmaktadır (Alagözlü, 2016; Totan ve ark., 2019). Obezlerdeki endotoksin seviyelerinin, zayıf bireylere kıyasla %20 daha yüksek olduğu görülmüştür (Boulangé ve ark., 2016). LPS'lerdeki artış aynı zamanda endokannabinoid sistemin (eCBS) reseptörlerinden olan CB1 ve CB2'nin homeostazının bozulmasında etkin rol

oynadıkları bildirilmiştir. LPS'ler, CB1 'de artış sonucu bağırsak geçirgenliğine; CB2'de ise adipoz dokudan inflamatuvar sitokinlerin sentezine neden olmaktadır (Patterson ve ark., 2016). Obezlerde yağ doku ve kolonda eCBS'nin aşırı aktif olduğu gösterilmiştir (Cani, 2012; Sun ve Chang, 2014).

Bağırsak bakterilerinin, karaciğerde primer safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürdüğü bilinmektedir. Bazı safra asitleri bağırsak mikrobiyotası tarafından dekonjuge edilir, bu nedenle bağırsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri bulunmaktadır (Üçok ve ark., 2010). Safra asitleri, konağın lipid homeostazında görevli olan Farnesoid X reseptörü için ligand rolü oynamasıyla bu reseptörün artışına sebep olmaktadır. Bu durumda; yağdan zengin bir diyetin neden olduğu obezitede, karaciğerde trigliserit birikiminin arttığı bildirilmiştir (Tseng ve Wu, 2019).

4. Mikrobiyota ve Obezite Gelişiminde Akdeniz Diyeti

Beslenme farklılıklarının mikrobiyota üzerindeki etkisi sağlığı olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilir. Beslenmenin farklı diyet modelleri (Batı tarzı beslenme, AD vb.), diyet bileşenleri (karbonhidrat, protein, yağ, posa içerikleri), bazı spesifik besinler (tam tahıllar, sebze-meyveler, kurubaklagiller, balık vb.) ve mikroorganizma içeren besinler (fermente besinler, probiyotik kaynakları) yoluyla bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bildirilmiştir (Özdemir ve Demirel, 2017).



Şekil 3. Lipopolisakkarit aracılı inflamasyonun şeması (Zhi ve ark., 2019). LPS= lipopolisakkaritler, TLR4= toll like reseptör-4, TLR5= toll like reseptör-5, GLP-2= glukagon benzeri peptid-2, TNF-β= tümör nekroz faktör-β, IL-1β= interlökin-1β, CD14= lipopolisakkaritlerin reseptörü.

Diyet ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda yağ açısından zengin, kırmızı et ve rafine karbonhidrat tüketimi yüksek; balık, bitki bazlı yiyecekler ve meyve bakımından fakir bir diyetin bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz oluşturabileceği gösterilmiştir (El Kaoutari ve ark., 2013). Yağdan gelen enerjiyi % 44'ten fazla içeren diyetlerin bağırsak disbiyozuna yol açabildiği ve *F/B* oranını arttırdığı gözlemlenirken, karbonhidratların ise *F/B* oranını düşürdüğü bulunmuştur (Yang ve ark., 2020). Ayrıca, Batı diyetinin temelini oluşturan aşırı yağ, kırmızı et ve şeker tüketiminin; mukus tabakasının azalmasına, *Helicobacter Pylori* ile *Entamoeba Histolytica*'nın bağırsakta üremesine yol açtığı belirtilmiştir (Wasielewski ve ark., 2016). Batı diyetinin yüksek miktarda doymuş ve trans yağ içermesinden dolayı anaerobik mikroflora ve *Bakteriyotların* sayısını artırdığı gösterilmiştir (Şekil 4) (Singh ve ark., 2017). Batı diyetinin aksine düşük karbonhidrat alımıyla karakterize Ketojenik diyetle, polisakkarit içeriğinin azalmasına bağlı olarak *Bifidobacteria* gibi bağırsak mikrobiyotası bakterilerinde azalma gözlenmiştir (Paoli ve ark., 2019).

Yang ve arkadaşları yaptıkları sistematik incelemede, yeterli karbonhidratların sağlığa yararlı mikroorganizmaların ana modülatörü oluşturduğunu doğrulamışlardır (Yang ve ark., 2020). Bitki bazlı diyetler ise sadece *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus spp* üretimindeki artışla değil, aynı zamanda bütirat ve metan üreten faydalı bakteri türlerinin büyümesinin düzenlenmesiyle de ilişkilendirilmiştir (Fava ve ark.,

2013). Danimarka'da yapılan bir araştırma, daha yüksek meyve ve sebze alımının, optimal bakteri zenginliğini belirleyen yüksek sayıda bağırsak mikrobiyal geni ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cotillard ve ark., 2013). Mikrobiyal sistemin daha çeşitli olmasını sağladığı bu bitkisel kaynaklı besinlerden oldukça zengin olan beslenme modellerini Vejeteryan diyet çeşitleri veya AD olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (Ayyıldız ve Yıldırım, 2019; Tomova ve ark., 2019). Vejeteryan diyetler üzerine yapılan bazı çalışmalar, diyetin bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olabileceğini iddia ederken, bazı çalışmalar önemli bir değişiklik olmadığını desteklemektedir (Özdemir ve Demirel, 2017). Ancak posa açısından zengin ve yüksek polifenol içeriğine sahip olan AD; vejeteryan, vegan ve alışımlı omnivor beslenmeye göre fekal KZYA'yı, *Prevotella* ve *Firmicutes* sayısını daha fazla artırdığı gözlemlenmiştir (De Filippis ve ark., 2016). Nagpal ve ark, AD'ye bağlı kalan bireylerde mikrobiyom çeşitliliğinin ve *Bacteroidetes*, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Roseburia*, *Ruminococci*, *Clostridium cluster XIVa* sayılarının arttığını; *Firmicutes* ve *Proteobacteria* sayılarının ise azaldığını ifade etmişlerdir. Bu durumun KZYA ve bağırsak homeostazında artış, bağırsak disbiyozisi, patojenler ve bağırsak geçirgenliğinde ise azalmayla sonuçlandığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki tüm bu değişiklikler oksidatif stres, inflamasyon ve kronik hastalık riskinde azalma, insülin duyarlılığı ve immün fonksiyonlarda artış ile ilişkilendirilmiştir (Nagpal ve ark., 2019).



Şekil 4. Yağların bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri (Singh ve ark., 2017). *Laktik asit bakterileri arasında *Lactobacillus* ve *Streptococcus* bulunmaktadır.

Mitsiu ve ark. daha yüksek AD skorlarına sahip bireylerin, düşük uyum gösterenlere kıyasla *Escherichia coli* seviyelerinin daha düşük; *Bifidobacteria/E. coli* oranının, *Candida albicans* düzeylerinin ve prevalansının, asetat molar oranının daha yüksek olduğunu bulmuştur (Mitsou ve ark., 2017).

AD'nin mikrobiyota ile ilişkisinin doymuş yağ yerine tekli doymamış yağ (zeytinyağı), yüksek düzeyde bitkisel gıda (tahıllar, meyveler, sebzeler, baklagiller, ağaç yemişleri ve tohumlar), kırmızı et ve diğer et ürünlerinin nispeten sınırlı kullanımıyla dengelenen, orta düzeyde balık, deniz ürünleri ve süt ürünleri ve düşük ila orta düzeyde alkol (çoğunlukla kırmızı şarap) tüketiminden kaynaklı olduğu bildirilmiştir (De Filippis ve ark., 2016; Klement ve Paziienza, 2019; Lăcătuşu ve ark., 2019).

Besinsel olarak AD doymuş yağlar ve hayvansal protein bakımından düşük, antioksidanlar, fitosteroller, probiyotikler, lif ve tekli doymamış yağlar bakımından yüksektir ve yeterli bir omega-6/omega-3 yağ asidi dengesi sergilemektedir (De Filippis ve ark., 2016; Lăcătuşu ve ark., 2019). AD'de sıkça yer verilen besinler yoluyla alınan lifler mikrobiyotanın fibrolitik fermentasyonu ile parçalanarak kolonda KZYA dönüşmekte ve antiinflamatuvar özellik göstermektedir (Ochoa-Repáraz ve Kasper, 2016; Wasielewski ve ark., 2016). AD'de yer alan besin örüntüsünün *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Prevotella* seviyesindeki artış, *Clostridium*'da azalışla obeziteyi, lipid profilini ve inflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Fava ve ark., 2013).

Şekil 5'te AD'nin besin örüntüsünün mikrobiyota içeriğindeki değişikliği gösterilmiştir (Zmora ve ark., 2019). AD'nin obeziteden koruyucu etkilerinin olduğu

bilinmektedir (Barbaros ve Kabaran, 2014). Panagiotakos ve ark. yaptıkları çalışmada; AD skorunun, bel-kalça oranı ve BKİ arasında ters bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Çalışmada yüksek AD skoru, obezite (%51) ve abdominal obezite (%59) olasılığının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Panagiotakos, Chrysohoou, Pitsavos ve Stefanadis, 2006). İtalya'da obez bireyler (n=23) üzerinde yapılan çalışmada, Akdeniz tarzı beslenmenin (%55 karbonhidrat, %25 lipit, %20 protein, 25 gr/gün lif) vücut ağırlığında ve yağ kütlelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca, AD bağırsak mikrobiyotasındaki *Bacteroidetes* filumunda (*Sphingobacteriaceae*, *Sphingobacterium*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella stercorea*) yükselme ve *Firmicutes* filumunda (*Lachnospiraceae* üyeleri, *Ruminococcaceae* ve *Ruminococcus*, *Megionococcus*, *Veillonellaceae*) azalma sağladığı bildirilmiştir. Ek olarak, *Proteobacteria* filumunda artış gözlenirken, aynı filumdaki *Sutterella* cinsinin müdahaleden sonra azaldığı gösterilmiştir (Pisanu ve ark., 2020). İspanyol bireyler (n=10.376) üzerinde yapılan araştırmada ise düşük AD skoruna (≤ 3 puan) sahip katılımcıların ortalama yıllık ağırlığında en yüksek artış olduğu, yüksek AD skoruna (≥ 6 puan) sahip katılımcıların ise yıllık ortalama düşük ağırlık artışı olduğu bulunmuştur. Çalışmada AD'ye bağlılık, kilo alınımının azalmasıyla önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (Marranzano ve ark., 2018). Randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta-analizde; özellikle enerji kısıtlaması ve artmış fiziksel aktiviteyle bağlantılı olarak 6 aydan uzun süre uygulanan AD'nin vücut ağırlığını azaltmak için yararlı bir araç olabileceği ifade edilmiştir. Ek olarak AD'nin kilo alınımına sebebiyet vermeyeceği de eklenmiştir (Esposito ve ark., 2011).

Diyet Bileşeni	Polifenoller			Lif	Fermente Edilebilir Lif
	Kafeik Asit	Resveratrol	Üzüm Ve / Veya Kızılcık Özü		
Bakteri	↑ Akkermansia	↓ Prevotella	↑ Akkermansia	Clostridiales ↑ Actinobacteria ↑ Bacteroidetes Prevotella	↑ Bifidobacterium ↑ Akkermansia Bifidobacterium

- Konakçı sağlığı için zararlı bakteri topluluğu.
 - Konakçı sağlığı için faydalı bakteri topluluğu.
- Bakteri üzerindeki oklar, besin tüketimini takiben bollukta artış veya azalma gözlemlendiğini gösterir.
Bakterinin önünde ok bulunmaması, besin bu bakteri varlığında hastalık risklerinin gözlemlendiğini gösterir.

Şekil 5. Akdeniz diyet bileşenlerinin bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkisi (Zmora ve ark, 2019)

Yüksek polifenol içeriğine sahip olan AD'deki sebze, meyve ve kırmızı şarap gibi bazı besinlerin vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Ersoy ve Günay, 2010; Barbaros ve Kabaran, 2014). Yüksek polifenol (900 mg) içeren diyetin obez bireyler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, polifenol alan grubun plasebo grubuna göre önemli ölçüde daha fazla kilo kaybettiği, abdominal obezite ve kalça çevresinde anlamlı bir azalma sağladığı bulunmuştur (Cases ve ark., 2015). Bir kohort çalışmasında toplam flavonoid alımı ile fazla kilo (BKİ ≥ 25 kg/m²) arasında ters ilişki bulunmuştur. Bireysel flavonoid sınıfları arasında sadece flavanonların aşırı vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, diyet faktörleri için ayarlama düşünüldüğünde (AD'ye bağlılık), ilişkilerin artık önemli olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak obeziteyi ele alırken (BKİ ≥ 30 kg/m²), toplam flavonoid ve flavonol alımının yüksek olduğu bireylerin, karıştırıcı faktörlerin ayarlamasından sonra bile obez olma olasılığının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Marranzano ve ark., 2018). Vücut ağırlığı ile alkol tüketimi arasındaki bağlantının çok kompleks olduğu bildirilmiştir (Ersoy ve Günay, 2010). Kırmızı şarabın ana bileşenlerinden resveratrolün obez hayvanların kahverengi yağ dokularında termojenez geliştirdiği ileri sürülmesine rağmen, resveratrolün obez hayvanların beyaz yağ dokularında anti-adipojenik ve anti-inflamatuvar etkileri hakkında herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere kıyasla, %0.4 resveratrol takviyeli diyet ile beslenen fareler, önemli ölçüde daha düşük vücut ağırlığı artışı (%48), visseral yağ yastığı ağırlıkları (%58), serbest yağ asitleri ve plazma trigliserid seviyeleri gösterdiği bulunmuştur (Kim ve ark., 2011). Bu etkilerin enerji alımındaki azalmadan kaynaklı olabileceği düşünülmekle

birlikte, kırmızı şaraptaki özel bileşenlerin tokluk mekanizmasını etkileyip etkilemediği sorusuna henüz cevap bulunamamıştır (Ersoy ve Günay, 2010). Ayrıca resveratrolün mikrobiyota üzerine etkilerinde ise kırmızı şarap polifenolleri tüketen deneklerde *Bacteroides*'in nispi bolluğunun arttığı da bildirilmiştir (Singh ve ark., 2017).

AD ile meyve, sebze, kuruyemişler ve kurubaklagillerin tüketimi posa alımı artmaktadır. AD'nin posa içeriğinin çiğneme süresini uzatması, doygunluğu artırması, mide boşalmasını geciktirmesi, kolesistokininin salınımını artırması gibi etkileri nedeniyle obeziteden koruyucu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Barbaros ve Kabaran, 2014). Bir çalışmada, çözünür diyet lifinin yüksek yağlı diyet kaynaklı obez farelerde vücut ağırlığı artışını ve aşırı beyaz yağ dokusu birikimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kontrollerle karşılaştırıldığında çözünebilir diyet lifi, filum seviyesinde F/B oranının azalmasına ve *Roseburia* cinsinin nispi bolluğunun artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018). Aşırı kilolu veya obezitesi olan 53 yetişkinle 12 haftalık, tek merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada katılımcılar rastgele olarak bir bezelye lifi (gofret formunda 15 gr/gün; n=29) veya kontrol (izokalorik gofret miktarı; n=24) grubuna atanmıştır. Mikrobiyota, bezelye lifi grubunda KZYA üreticisi *Lachnospira*'da bir artış ve kontrol grubunda azalma dahil olmak üzere iki grupta farklı şekilde modüle edilmiştir. Katılımcıların vücut ağırlığındaki değişim, *Lachnospira* bolluğundaki değişim negatif bir korelasyonla ilişkilendirilmiştir (Mayengbam ve ark., 2019). Başka bir çalışmada yüksek yağlı diyetin; darı, mısır, yulaf, soya fasulyesi ve mor patates çok ince öğütülmüş, karıştırılmış ve ardından şişirilmiş karma iri tahılların farelerde obezite ve bağırsak mikrobiyotası

üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, karışım iri taneli tahılların diyetle alınmasının vücut ağırlığı artışını ve yağ birikimini azaltabileceğini, serum lipid düzeylerini iyileştirebileceğini, sistemik inflamasyonu azaltabileceğini ve hepatik lipojenik genlerin ekspresyonunu azaltabileceğini göstermiştir. Ek olarak, KZYA seviyeleri ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimi araştırılmıştır. Sonuçlar, karışık iri tahılların KZYA'ların salınımını teşvik edebileceğini ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırabileceğini, göstermiştir (Ji ve ark., 2021). Tüm bulgular incelendiğinde, çözünür diyet lifinin enerji dengesini iyileştirdiğini ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve faydalı bakterilerin kolonizasyonunu artırarak obeziteyi önlediğini göstermektedir (Wang ve ark., 2018).

AD'de yemeklerin yanında salata yeme alışkanlığı da doyumluk sağlamakta ve bu durum, ana yemeklerin porsiyon miktarının küçülmesine yardım etmektedir. Bunlara ek olarak sebze yemekleri, kurubaklagiller ve salataya zeytinyağının eklenmesi ile lezzetleri artmakta böylece posa alımının artmasını sağlayarak daha düşük enerji alımı ile birlikte doyumluk sağlamaktadır (Barbaros ve Kabaran, 2014). Luisi ve ark. (2019) 18 aşırı kilolu/obez (BKİ ≥ 25 kg/m²) vaka ve 18 normal kilolu (BKİ 18,5-24,9 kg/m²) kontrol grubuna tipik bir AD (%55-60 karbonhidrat, çoğunlukla kompleks olanlar, %25-30 çoklu doymamış ve tekli doymamış yağlar, %15-20 proteinler) uygulamıştır. Çalışma sonunda vaka grubunda BKİ'de önemli bir düşüş (30.2-28.8 kg/m²) gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise BKİ'de anlamlı bir değişiklik (21.6-21,7 kg/m²) saptanmamıştır. Yüksek kaliteli sızma zeytinyağı bakımından zengin AD'nin, aşırı kilolu/obez kişilerde bağırsak mikrobiyotasındaki oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerini azalttığı, adiponektin, ve interlökin-10 konsantrasyonunun yanı sıra, laktik asit bakterilerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir.

5. Sonuç

Hastalık ve mikrobiyota arasındaki kuvvetli bağlantının anlaşılmasının ardından son on yılda mikrobiyota üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının vücut ağırlığı üzerinde etkili bir faktör olduğu günümüzde daha iyi anlaşılmıştır. Çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar olsa da genel kanı *Firmicuteslerin* obez bireylerde arttığı, *Bacteroideteslerin* ise azaldığı yönündedir. Bu farklılıkların bir dizi mekanizmalar yoluyla obeziteye yol açtığı ya da obezitenin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında, obezite tedavisinde yer alabilecek bağırsak mikrobiyotasını iyileştirme ve çeşitlendirme yönündeki müdahalelerin daha iyi değerlendirilmesi gereklidir.

Mikrobiyal çeşitliliğin oluşumunda etkili birçok faktör bilinmektedir. Araştırmalar, diyetin mikrobiyal çeşitliliği arttırmada etkili rol oynadığını ve kolay regüle edilen faktör olduğunu göstermiştir. Obezitede AD'ye uyumun kilo kaybına yardımcı olmasının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasına da olumlu etkileri olduğu görülmektedir.

AD'nin bu olumlu etkisinin doymuş yağlar ve hayvansal protein bakımından düşük, antioksidanlar, fitosteroller, probiyotikler, lif ve tekli doymamış yağlar bakımından zengin ve yeterli bir omega-6/omega-3 yağ asidi dengesine sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ancak, sadece kişinin beslenme tarzı değil aynı zamanda yaşı, cinsiyeti, yaşadığı coğrafya, genetik özellikleri, doğum şekli, beslenme şekli, fiziksel aktivite düzeyi, alkol ve sigara kullanımı gibi birçok faktörün de bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceği unutulmamalıdır. Gelecekte yapılacak kapsamlı ve nitelikli çalışmalar, AD dahil farklı diyetlerin bağırsak mikrobiyotası ve vücut ağırlığına etkilerini daha iyi anlamamıza yardım edebilir.

Yazar Katkıları

Tüm yazarlar, kavram ve tasarıma, verilerin elde edilmesine veya verilerin analizine ve yorumlanmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Makalenin taslağının hazırlanmasında veya önemli entelektüel içerik açısından eleştirel olarak revize edilmesinde yer almış; mevcut dergiye göndermeyi kabul etmiş; yayınlanacak versiyonun nihai onayını vermiş ve işin tüm yönlerinden sorumlu olmayı kabul etmişlerdir.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Aksu D, Aksu B. 2020. İnsan mikrobiyotası. Anadolu Univ Sci Technol-C: Life Sci Biotechnol, 9(1): 146 -154.
- Alagözlü H. 2016. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics, 9(2): 28-33.
- Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. 2012. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. Future Microbiol, 7(1): 91-109.
- Ayyıldız F, Yıldıran H. 2019. Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. Beslenme Diyet Derg, 47(2): 77-86.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proceed Nat Acad Sci, 101(44): 15718-15723.
- Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. 2016. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. Lipids Health Disease, 15(1): 1-8.
- Barbaros B, Kabaran K. 2014. Akdeniz diyeti ve sağlığı koruyucu etkileri. Beslenme Diyet Derg, 42(2):140-147.
- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. 2016. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity and metabolic disease. Genome Med, 8(1): 1-12.
- Cani PD. 2012. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. Clin Microbiol Infect, 18: 50-53.
- Cases J, Romain C, Dallas C, Gerbi A, Cloarec M. 2015. Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. Inter J Food Sci Nutri, 66(1): 120-125.
- Chimerel C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM,

- Reimann F. 2014. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine l cells. *Cell Rep*, 9(4): 1202-1208.
- Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. 2013. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464): 585-588.
- Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. 2020. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European J Clin Nutri*, 74(9): 1251-1262.
- Davis CD. 2016. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutri Today*, 51(4): 167-174.
- De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L et al. 2016. High-level adherence to a mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11): 1812-1821.
- Demirel MD, Karabudak E. 2019. Diyetin mikrobiyotaya etkisi ve obeziteye yansimalari. *ACU Sağlık Bil Derg*, 10: 1-7.
- Demirel Z. 2017. Beslenme ve mikrobiyota. tüba-mikrobiyotaya ve insan sağlığı sempozyum raporu. 10 Nisan 2017, Ankara, Türkiye, 37-60.
- Durmaz B. 2019. Bağırsak mikrobiyotasi ve obezite ile ilişkisi. *Türk Hijyen Deney Biyol Derg*, 76(3):353-360.
- El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JL, Raoult D, Henrissat B. 2013. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nature Rev Microbiol*, 11(7): 497-504.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. 2014. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Inter J Molec Sci*, 15(3): 4158-4188.
- Erkul C, Alphan ME. 2020. Bağırsak Mikrobiyotasi ve Obezite Arasındaki İlişki. *İzmir Kâtip Çelebi Üniv Sağlık Bilim Fak Derg*, 5(1): 35-39.
- Ersoy G, Günay Ö. 2010. Akdeniz diyetinin sağlığa yararları. *Türkiye Klinik Cardiovas Sci*, 22(1): 75-84.
- Espósito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. 2011. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabol Syndrome Related Disord*, 9(1): 1-12.
- Fava F, Gitau R, Griffin B, Gibson G, Tuohy K, Lovegrove J. 2013. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Inter J Obesity*, 37(2): 216-223.
- Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. 2014. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the Guts of the Matter. *Plos One*, 9(1): e84689.
- Flint HJ. 2011. Obesity and the gut microbiota. *J Clin Gastroenterol*, 45: S128-S132.
- Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. 2009. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7): 1509-1517.
- Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. 2016. Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *Plos One*, 11(5): e0154090.
- Ji Y, Ma N, Zhang J, Wang H, Tao T, Pei F, et al. 2021. Dietary intake of mixture coarse cereals prevents obesity by altering the gut microbiota in high-fat diet fed mice. *Food Chem Toxicol*, 147: 111901.
- Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, Bäckhed F. 2013. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases. *Diabetes*, 62(10): 3341-3349.
- Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. 2011. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol*, 81(11): 1343-1351.
- Klement RJ, Paziienza V. 2019. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina*, 55(4): 84.
- Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. 2019. The Mediterranean diet: from an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Inter J Environ Res Pub Health*, 16(6): 942.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500 (7464): 541-546.
- Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M, et al. 2019. Effect of mediterranean diet enriched in high quality extra virgin olive oil on oxidative stress, inflammation and gut microbiota in obese and normal weight adult subjects. *Frontiers in Pharmacol*, 10(1366): 1-9.
- Lyra A, Lahtinen S, Tiihonen K, Ouweland A. 2010. Intestinal microbiota and overweight. *Beneficial Microbes*, 1(4): 407-421.
- Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. 2020. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*, 12(5): 1474.
- Marranzano M, Ray S, Godos J, Galvano F. 2018. Association between dietary flavonoids intake and obesity in a cohort of adults living in the Mediterranean area. *Inter J Food Sci Nutri*, 69(8): 1020-1029.
- Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Nicolucci AC, Han J, et al. 2019. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. *The J Nutri Biochem*, 64: 228-236.
- Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. 2013. Gut Bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(4): 305-313.
- Million M, Maraninchi M, Henry M, Armougom F, Richet H, Carrieri P, et al. 2012. Obesity-Associated gut microbiota is enriched in lactobacillus reuteri and depleted in bifidobacterium animalis and methanobrevibacter smithii. *Inter J Obesity*, 36(6): 817-825.
- Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, et al. 2017. Adherence to the mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *British J Nutrition*, 117(12): 1645-1655.
- Nagpal R, Shively CA, Register TC, Craft S, Yadav H. 2019. Gut microbiome-mediterranean diet interactions in improving host health. *F1000Research*, 8.
- Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. 2016. The second brain: is the gut microbiota a link between obesity and central nervous system disorders? *Current Obesity Reports*, 5(1): 51-64.
- Özdemir A, Demirel ZB. 2017. Beslenme ve mikrobiyotaya ilişkisi. *J Biotechnol Strat Health Res*, 1: 25-33.
- Özsoy S. 2019. Polifenoller, mikrobiyotaya ve diyabet. *Beslenme Diyet Derg*, 47: 102-109.
- Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Stefanadis C. 2006. Association between the prevalence of obesity and adherence to the mediterranean diet: the attica study. *Nutrition*, 22(5): 449-456.
- Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. 2019. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes*, 10(7): 534.
- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. 2016. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Med J*, 92(1087): 286-300.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. 2006. Factors influencing the composition of the intestinal

- microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2): 511-521.
- Pisanu S, Palmas V, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. 2020. Impact of a moderately hypocaloric mediterranean diet on the gut microbiota composition of italian obese patients. *Nutrients*, 12(9): 2707.
- Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. 2015. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metabol*, 26(9): 493-501.
- Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed FE, Manchester JK, et al. 2008. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding g protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceed National Acad Sci*, 105(43): 16767-16772.
- Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. 2010. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18(1): 190-195.
- Schwingshackl L, Morze J, Hoffmann G. 2020. Mediterranean diet and health status: active ingredients and pharmacological mechanisms. *British J Pharmacol*, 177(6): 1241-1257.
- Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. 2017. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Translational Med*, 15(1): 1-17.
- Sun, J. and E. B. Chang. 2014. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. *Genes Diseases*, 1(2): 132-139.
- Taşkırmaz RN, Çakıroğlu FP, Meseri R, Küçükerdönmez Ö. 2017. Süper organ mikrobiyota ve obezite. *İzmir Katip Çelebi Üniv Sağlık Bilim Fak Derg*, 2(1): 45-49.
- Tekin T, Çiçek B, Konyalıgil N. 2018. İntestinal mikrobiyota ve obezite ilişkisi. *Sağlık Bilim Derg*, 27(1): 95-99.
- Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. 2010. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *Plos One*, 5(2): e9074.
- Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. 2010. Effect of overweight on gastrointestinal microbiology and immunology: correlation with blood biomarkers. *British J Nutri*, 103(7): 1070-1078.
- Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. 2019. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Frontiers Nutri*, 6: 47.
- Totan B, Yıldırım H, Ayyıldız F. 2019. Bağırsak mikrobiyotasi vücut ağırlığını etkiler mi? *Selcuk Med J*, 35(3): 210-216.
- Tseng C-H, Wu CY. 2019. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*, 118: S3-S9.
- Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. 2010. Biliary system physiology/safra sistemi fizyolojisi. *J Surgical Arts*, 3(1): 1-8.
- Valsecchi C, Tagliacarne C, Castellazzi A. 2016. Gut microbiota and obesity. *J Clinical Gastroenterol*, 50: S157-S158.
- Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. 2017. The human microbiota in health and disease. *The Human Microbiota Health Disease. Engin*, 3(1): 71-82.
- Wang H, Hong T, Li N, Zang B, Wu X. 2018. Soluble dietary fiber improves energy homeostasis in obese mice by remodeling the gut microbiota. *Biochem Biophysical Res Commun*, 498(1): 146-151.
- Wasielewski H, Alcock J, Aktipis A. 2016. Resource conflict and cooperation between human host and gut microbiota: implications for nutrition and health. *Annals New York Acad Sci*, 1372(1): 20-28.
- Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. 2020. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*, 12(2): 381.
- Zhi C, Huang J, Wang J, Cao H, Bai Y, Guo J, et al. 2019. Connection between gut microbiome and the development of obesity. *European J Clin Microbiol Infect Diseases*, 38(11): 1987-1998.
- Zmora N, Suez J, Elinav E. 2019. you are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*, 16(1): 35-56.
- Zoetendal EG, Vaughan EE, De Vos WM. 2006. A microbial world within us. *Molec Microbiol*, 59(6): 1639-1650.