

Düşük veya Yüksek Karbonhidratlı Diyetlerin Beyin, Beyin-Bağırsak Aksı ve Bilişsel İşlevler Üzerine Etkisi

Ezgi ERTAL*, Volkan ÖZKAYA**

Öz

İntestinal mikrobiyota sağlığın korunmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Mikrobiyota üzerine önemli etkileri olan beslenme, beyin-bağırsak aksındaki bozuklukları hafifletmek, nöroinflamasyonu ve bilişsel bozulmayı iyileştirmek için büyük önem taşımaktadır. Bağırsak bakterileri, diyetle alınan besin öğelerini kullanarak çeşitli metabolitleri (örn., kısa zincirli yağ asitleri, amino asitler, vitaminler) üretebilme yeteneğine sahiptir. Üretilen bu metabolitler, periferik sinir sistemi, enteroendokrin hücreler ve merkezi sinir sistemine sinyal gönderen immün hücreler aracılığıyla beyin fonksiyonlarını ve bilişsel davranış değişikliğini etkilemektedir. Karbonhidratlar, çoğu durumda intestinal mikrobiyota tarafından substrat olarak kullanılmakta ve fermente edilmektedir. Karbonhidratların bu etkileri kimyasal yapılarına, sindirilmeden kolona ulaşım ulaşımlarına ve konağın karbonhidratı enerji kaynağı olarak kullanabilme yeteneğine bağlıdır. Karbonhidratın türü ve miktarı mikrobiyota, beyin bağırsak aksı ve bilişsel işlevlerdeki etkiyi belirleyen ana faktörlerden biridir. Bu derlemede, düşük veya yüksek karbonhidrat içeren diyetlerin beyin-bağırsak aksı ve bilişsel fonksiyonlara olan etkilerinin güncel literatür verileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyet, karbonhidrat, bilişsel disfonksiyon, gastrointestinal mikrobiom, diyet posası.

Effect of Low- or High-Carbohydrate Diets on Brain, Brain-Gut Axis, and Cognitive Functions

Abstract

The intestinal microbiota plays a key role in maintaining health. Nutrition is of great importance for alleviating disorders in the gut-brain axis, improving neuroinflammation and cognitive impairment. Intestinal bacteria have the ability to produce various metabolites (eg, short-chain fatty acids, amino acids, vitamins) using dietary nutrients. These metabolites produced affect brain functions and cognitive behavior through the peripheral nervous system, enteroendocrine cells and immune cells that send signals to the central nervous system. Carbohydrates are, in most cases, used as substrate and fermented by the intestinal

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 05.07.2022 & Kabul / Accepted: 12.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1140592>

* Öğr. Gör., Biruni Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: eeartal@biruni.edu.tr ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6938-6787>

** Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye. E-posta: volkan.ozkaya@medipol.edu.tr ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7576-2083>

microbiota. These effects of carbohydrates depend on their chemical structure, whether they can reach the colon without digested, and the host's ability to use carbohydrates as an energy source. The type and amount of carbohydrate is one of the main factors determining the effect on microbiota, brain-gut axis and cognitive functions. The aim of this review is to evaluate the effects of low or high carbohydrate diets on gut-brain axis and cognitive functions in the light of current literature.

Keywords: Diet, carbohydrates, cognitive dysfunction, gastrointestinal microbiome, dietary fiber.

Giriş

İntestinal sistem, yaklaşık 10^{13} - 10^{14} mikroorganizmadan meydana gelen oldukça karmaşık bir ekosisteme sahiptir. Yetişkin bir insanın mikrobiyotasında, yaklaşık 500-1000 farklı türde bakteri bulunmaktadır¹. Mikrobiyota, maternal dönemde oluşmaya başlar ve doğum şekli, anne sütü ile beslenme, tamamlayıcı besinlere geçiş gibi etkenlere bağlı olarak yaşamın ilk yıllarında büyük değişikliklere uğrar. Üç yaşından sonra ise yetişkin mikrobiyotasına benzer bir şekilde stabilize olur². Ancak mikrobiyota beslenme, yaşam tarzı, yaş, genetik faktörler, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı (antibiyotikler) ve çevre gibi pek çok etkene bağlı olarak yaşam boyunca değişikliğe uğrar³. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerde çoğunlukla mikrobiyota bileşiminin %90'dan fazlasını *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* türleri oluşturmaktadır¹.

Beyin-bağırsak aksı; merkezi sinir sistemi, otonom sinir sisteminin ekstrinsik liflerini içeren sinir ağı, enterik sinir sisteminin intrinsik nöronları, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı ve intestinal mikrobiyotadan meydana gelir. Beyin ve bağırsak arasındaki hormonal, immünolojik ve nöral sinyallerin aracılık ettiği, karmaşık ve çift yönlü bir iletişim sistemidir⁴. Aynı zamanda, mikrobiyotanın nörogelişimsel süreçleri ve beyin fonksiyonlarını etkilediği yoldur. Gastrointestinal sistemin ekstrinsik sinir ağları; vagal ve spinal sinir lifleri aracılığıyla, bağırsak ve beyin arasında bağlantı kurar. Beyin ise, gastrointestinal sisteme eferent sempatik ve parasempatik sinir liflerini gönderir. Beyin-bağırsak aksının bir parçası ve stres yanıtının temel düzenleyicilerinden olan HPA aksı, salgıladığı kortikotropin salgılatıcı faktör ile intestinal hareketliliği, geçirgenliği ve inflamasyonu etkiler. Aynı zamanda HPA aksı, immün fonksiyonlar ve ruh hali üzerine de etki gösterir⁵.

İntestinal mikrobiyota, immün mediatörlerin ve vagal sinir sinyallerinin modülasyonu, nöroaktif metabolitlerin, endokrin salgıların (glukokortikoidler, nöropeptidler vb.) veya bunların reseptörlerinin sentezi gibi çeşitli mekanizmalarla HPA aksının işlevini düzenlemeye katkıda bulunur⁶. Mikrobiyota, immün ve nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesi, motilitenin sağlanması ve besin ögesi kullanımı gibi merkezi sinir sisteminin aracılık ettiği çeşitli mekanizmalar aracılığıyla homeostazı doğrudan etkiler⁵. Ayrıca, konağın nörofizyolojisi, sinir sistemi davranışı ve işlevi üzerinde de önemli etkilere sahiptir. İmmünomodülatör özellikleri göz

önüne alındığında, mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi içindeki ve dışındaki çeşitli immün yollar aracılığıyla, beyin fonksiyonlarını ve bilişsel davranışı etkilediği gösterilmiştir⁴. Mikrobiyota, mikroglia matürasyonu ve işlevini düzenleyerek beyindeki inflamatuvar reaksiyonları etkilemektedir. Mikrobiyotadaki bozulmanın (disbiyozis) ise, nöroinflamasyonun başlamasına ve ardından nöronal disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar, disbiyozisin mikroglia aktivasyonu yoluyla hipokampal nörogenezi ve beyin gelişimini etkilediğini bildirmiştir⁷. Probiyotikler ile yapılan çeşitli çalışmalarda da mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi ve bilişsel davranış üzerindeki etkisi gösterilmiştir⁸⁻¹⁰.

Probiyotikler, yararlı bakteri çeşitliliğini ve sayısını artırarak mikrobiyotayı doğrudan etkiler ve böylece mikrobiyotadaki metabolit üretiminin değişimine, inflamasyonda azalmaya, HPA aksında işlevsel etkilere ve intestinal bariyer bütünlüğünde değişikliklere neden olur. Mikrobiyotanın beyin-bağırsak aksı ile olan etkileşimi, bilişsel sağlığı değiştirmek için temel iletişim yoludur¹¹. Mikrobiyota, fiziksel ve duygusal strese yanıt olarak, serotonin, dopamin, gama aminobütirik asit ve norepinefrin gibi uyarıcı ve inhibe edici nörotransmitterleri düzenleyebilme yeteneğine sahiptir¹². Bu nörotransmitterlerin bilişsel işlev, anksiyete ve sosyal davranışlar üzerinde etkili olduğu bildirilse de etki mekanizması hala tam olarak belirlenememiştir¹¹.

Serotonin, triptofandan üretilen, biliş ve ruh hali üzerindeki rolüyle iyi bilinen bir monoamin nörotransmitterdir. Serotoninin %95'i bağırsakta, özellikle de enterik sinir sistemi nöronlarının sinir terminallerinde ve mukozanın enterokromafin hücreleri tarafından üretilir. Serotonin, gastrointestinal sistemin motilitesi, sekresyonu ve ağrı algısı üzerinde etkilere sahiptir. Bilişsel işlev ve ruh halinin düzenlenmesi, serotonin öncüsü olan triptofanın merkezi sinir sistemindeki mevcudiyetine bağlıdır⁵.

Gama aminobütirik asit (GABA), mikrobiyotada üretilen ve merkezi sinir sisteminde inhibitör etkiye sahip olması nedeniyle nörolojik hastalıklar üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilen bir nörotransmitterdir⁵⁻¹³. Bravo ve ark. (2011) yaptığı çalışmada, bir probiyotik olan *Lactobacillus rhamnosus*'un ratlarda kronik takviyesinin, beyindeki GABA reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirdiğini ve stresle ilişkili davranışta azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca, *L. rhamnosus* takviyesinin beyindeki glutamat, N-asetil aspartat ve GABA gibi metabolitlerde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada mikrobiyota ile beyin arasındaki iletişimin, kısmen lümeninden merkezi sinir sistemine bağlantı sağlayan vagus siniri aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir¹⁴. Bercik ve ark. (2011) ise yaptığı çalışmada, vagus sinirinin etkisinden bağımsız olarak, hipokampal bölgede beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunun artabildiğini göstermiştir¹⁵. Bu durum, vagus sinirinin beyin-bağırsak aksı iletişiminde yalnızca kısmi bir aracı olabileceğini düşündürmektedir¹¹.

Diyetin Mikrobiyota ve Beyin-Bağırsak Aksına Etkisi

Çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinen mikrobiyotada, genetiğin etkisinin yaklaşık %12 olduğu bildirilirken, beslenmenin etkisi %57 civarındadır¹⁶. Mikrobiyotada bulunan faydalı bakteriler; asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), K vitamini, folat, konjuge linoleik asit üretimi, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermantasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu gibi çeşitli biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol almaktadır¹². Yiyecek-içeceklerle alınan ve sindirilmeden kolona kadar ulaşabilen karbonhidratlar, proteinler ve lipidler bakteriler tarafından fermantasyona uğrarlar. Böylelikle kısa zincirli yağ asitleri, amino asitler, vitaminler ve metabolitler üretilir¹⁶. Sentezlenen bu besin ögeleri ve metabolitler, periferik sinir sistemi, enterokromafin ve enteroendokrin hücreler ile merkezi sinir sistemine sinyal gönderen immün hücreler aracılığıyla beyin fonksiyonlarını etkiler ve davranış değişikliğine neden olabilir¹⁷. Diyetin türüne göre mikrobiyota bileşimi üzerindeki etki önemli ölçüde farklılaşır. Bitkisel veya hayvansal temelli diyetler mikrobiyota bileşimini ve fonksiyonunu, 24 saat kadar hızlı bir sürede önemli ölçüde değiştirebilmektedir¹². Bitki temelli diyetlerin mikrobiyal çeşitliliği ve *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *E. rectale*, *Roseburia*, *F. prausnitzii* ve *Anaerostipes* türlerini arttırdığı, *Clostridium sensu stricto*, *C. perfringens*, *C. histolyticum* türlerini azalttığı bildirilmektedir¹⁸. Bitkisel proteinlerin tüketilmesiyle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türü bakterilerin sayısı artarken, *Bacteroides* ve *Clostridium perfringens* türlerinin azaldığı gösterilmektedir. Sağlığa yararlı bakterilerin sayısındaki artış ile birlikte, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artması, intestinal bariyer bütünlüğünün artmasına ve inflamasyonun azalmasına neden olmaktadır. Ancak, hayvansal kaynaklı proteinlerin tüketimi ile *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* ve *Ruminococcus* türlerinin arttığı, *Bifidobacterium* türlerinin ise azaldığı bildirilmektedir. Bunun sonucunda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin azaldığı belirtilmektedir¹⁹.

Mikrobiyota üzerine etkileri olduğu bildirilen diğer diyet türleri, yüksek yağlı veya yüksek lifli diyetlerdir¹². Lif ve antioksidan içeriği yüksek olan Akdeniz diyetinin intestinal mikrobiyomda toplam bakteri sayısını, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Prevotella*, *Eubacteria*, *Roseburia* ve *Bacteroides* türlerini arttırdığı gösterilmektedir¹⁹. Buna karşın, yüksek yağ ve düşük lif oranı ile karakterize olan Batı tarzı diyet, intestinal bariyer fonksiyonunu bozar ve mikrobiyal çeşitliliği değiştirerek disbiyozise yol açar. Batı tarzı diyet ile mikrobiyotada kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, toplam bakteri sayısı, *Bifidobacteria*, *Bacteroides* ve *Prevotella* türü bakteriler azalırken; *Firmicutes* türlerinin sayısı artış göstermektedir^{3,16}. Glutensiz diyetin de Batı tarzı diyetle benzer şekilde, polisakkarit alımının azalmasına paralel olarak, mikrobiyotada toplam bakteri sayısını ve *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Prevotella*, *Eubacteria* türlerini azalttığı belirtilmektedir¹⁹. Mikrobiyotada oluşan disbiyozisin, beyin-bağırsak aksı boyunca etki göstererek nöroinflamasyon,

anksiyete, depresyon, strese duyarlılık gibi duygudurum değişiklikleri, hipokampal işlev bozukluğu, hafıza ve dikkat azalması gibi bilişsel bozukluklara neden olabileceği düşünülmektedir^{3,5,16}. Beslenme, mikrobiyota üzerinde oluşturabildiği önemli değişiklikler nedeniyle, beyin-bağırsak aksındaki bozuklukları azaltmak, nöroinflamasyonu ve bilişsel bozulmayı iyileştirmek için büyük önem taşımaktadır³. Besinlerle alınan karbonhidratların, proteinlerin ve yağların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerine yönelik çok sayıda araştırma mevcuttur^{20,21}.

Yağlar, nöronların membran yapısına katılması nedeniyle beyin fonksiyonları için elzemdir²². Beyindeki tüm nöronlar ve organeller, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin olup membran fosfolipid bileşiminin yaklaşık %30'unu omega-3 yağ asitleri oluşturmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asit (DHA), membran akışkanlığı ve sinaptik bütünlüğün sağlanmasında rol oynar, ayrıca beyin kaynaklı nörotrofik faktörü etkileyen nöronal kaskadları aktive eder. Bu durum, uzun süreli potansiyasyonu ve bununla ilişkili hafıza süreçlerini etkilemektedir²³. Diyetteki yağ türünün etkisini inceleyen araştırmalar, yüksek miktarda doymuş yağ asidi alımını, toplam bakteri sayısı ve mikrobiyal çeşitlilikte azalma ile ilişkilendirmektedir. Doymamış yağ asitlerinin ise bütirat üreten bakteriler (örneğin, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* ve *Lachnospira*) dâhil olmak üzere faydalı bakterilerin sayısını arttırdığı bildirilmektedir¹⁸. Muralidharan ve ark., yaptığı çalışmada bitkisel yağların, pozitif metabolik etkilerle ilişkilendirilen *Bifidobacterium*, *Roseburia* ve *Faecilibacterium* türü bakterileri arttırdığını göstermiştir²⁴. Bilişsel etkiler açısından incelendiğinde ise, daha yüksek doymuş yağ alımının azalmış biliş, hafıza performansı ve artmış yaşa bağlı bilişsel bozulma riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek alımı ise, daha iyi semantik bellek ile ilişkilendirilmektedir²⁵. Diyetteki yağ miktarı da mikrobiyota kompozisyonunda ve bilişsel fonksiyonlarda değişikliklere neden olabilir²⁶. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, yüksek düzeyde yağ içeren diyetlerin hipokampal bölge ile ilişkili olarak bilişsel performansı bozabildiğini göstermektedir^{27,28}. Camer ve ark., yüksek yağlı diyet (enerjinin %40'ı) verdikleri obez ratlarda, beynin hipokampusunda nöroinflamasyonun ve nöroinflamasyon ile sinaptik bozulma arasında önemli bir aracı olan protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) seviyelerinin artış gösterdiğini bildirmiştir²⁹.

Proteinler; katekolaminler, glutamat, aspartat, taurin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin üretimi için amino asit kaynağı olması nedeniyle bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli bir role sahiptir²². Amino asitler içerisinde triptofan, ruh hali ve bilişsel işlevlerde rol oynayan serotonin hormonunun öncüsü olması sebebiyle ön plana çıkmaktadır. Fenilalanin ise, tirozin öncüsü olması nedeniyle, tirozinden dopamin ve norepinefrin nörotransmitterlerinin sentezi için önemlidir^{23,30}. Jakobsen ve ark., sağlıklı yetişkin erkeklerde yaptığı araştırmada, kontrol grubuna üç hafta süreyle alışılmış düzeyde protein (1,5 g/kg protein) ve müdahale grubuna üç hafta süreyle

yüksek miktarda protein içeren (3 g/kg protein) diyetler uygulayarak bilişsel fonksiyon testleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Müdahale grubundaki bireylerin bilişsel testlerde reaksiyon süresinin azaldığı, bu olumlu etkinin plazma düzeyi artan dallı zincirli amino asit (DZAA) ve fenilalanin düzeyine bağlı olduğu düşünülmüştür³¹. Ancak uzun süre uygulanan yüksek proteinli diyetlerin, kolonda aminler, hidrojen sülfür ve amonyak dahil olmak üzere toksik metabolitler üreterek intestinal hastalıklar, Tip 2 diyabet, obezite, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmektedir³².

Karbonhidratların Mikrobiyota ve Bilişsel Fonksiyonlardaki Rolü

Mikrobiyota sağlığın korunmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Önemli bir enerji ve lif kaynağı olan karbonhidratlar çoğu durumda mikrobiyota tarafından substrat olarak kullanılmakta ve fermente edilebilmektedir^{2,33}. Kolonda bulunan bakteriler, sindirilmeden kolona ulaşan besin bileşenlerini enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Kolona sindirilmeden ulaşan karbonhidrat bileşenleri temel olarak nişasta olmayan polisakkaritler, dirençli nişasta ve oligosakkaritlerdir^{34,35}. Polisakkaritler, mikrobiyota için fermente edilebilir substrat olarak kullanılır ve patojenlerin çoğalmasını önler³³. Karbonhidratların mikrobiyotaya etkileri kimyasal yapılarına, sindirilmeden kolona ulaşıp ulaşamamalarına ve konağın karbonhidratı enerji kaynağı olarak kullanabilme yeteneğine bağlıdır. Sindirilmeden kolona ulaşan karbonhidratların, bakteriler tarafından fermentasyonu sonucunda KZYA'lar ortaya çıkmaktadır^{34,35}. İntestinal mikrobiyota bileşiminin anahtar modülatörleri olarak bildirilen diyet lifleri, KZYA'ların üretimi ile çeşitli biyolojik süreçleri ve homeostazı doğrudan etkilemektedir³³.

Diyetteki karbonhidratın türü, mikrobiyota kompozisyonunu değiştiren önemli bir etkidir. Yüksek lifli ve bitkisel polisakkaritlerden zengin beslenmenin, çoğunlukla KZYA üretimi ve mikrobiyal çeşitlilikte artış sağladığı bildirilmektedir³⁶. Frukto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen, prebiyotik olarak tanımlanan diyet lifleri, intestinal bakteriler tarafından birincil besin kaynağı olarak kullanılmaktadır³⁷. Fruktanlar, inülin ve FOS'ların, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin çoğalmasını desteklediği, *Enterococcus* ve *Clostridium* miktarını azaltıcı yönde etki ettiği gösterilmiştir¹⁹. Walker ve ark. yaptığı çalışmada, diyete dirençli nişasta takviye edilmesi ile *Ruminococcus* ve *Eubacterium rectale* miktarında artış meydana geldiğini bildirmiştir³⁸. Yüksek miktarda basit ve rafine karbonhidrat içeren diyetlerin ise, mikrobiyota bileşimini ve KZYA üretimini desteklemediği belirtilmektedir. Bu tür diyetlerin, obezite ve ilişkili diğer metabolik hastalıklarda gözlenen nörobilişsel eksikliklere katkı sağladığı bildirilmektedir^{5,39,40}. Uzun süre boyunca yüksek miktarda glukoz tüketiminin, sinaptik plastisitenin azalmasına ve yüksek düzeyde inflamasyona neden olabileceği, bu durumun da bilişsel sorunları arttırabileceği öne sürülmektedir²³.

Sindirilmeden kolona ulaşan karbonhidratlar, mikrobiyota üzerindeki olumlu etkileri aracılığıyla beyin-bağırsak aksını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Karbonhidratların diyetle yeterli miktarda alınması beynin temel enerji kaynağının glukoz olması nedeniyle, beyin fonksiyonları için oldukça önemlidir²³. Kompleks karbonhidratların tüketimi hem kısa hem de uzun dönemde, beyin yaşlanması ve hafıza üzerindeki olumlu etkiler ile ilişkilendirilmektedir. Shi ve ark., mikrobiyotaya erişebilen lifin bilişsel davranış üzerine etkilerini incelediği çalışmada ratları üç gruba ayırmış, birinci gruba (kontrol) bitkisel polisakkaritlerden zengin tahıl bazlı yem (ağırlıkça %15 lif), ikinci gruba yüksek yağlı ve mikrobiyotaya erişilebilirliği düşük lif içeren yem (ağırlıkça %5 lif, selüloz), üçüncü gruba ise yüksek yağlı ve mikrobiyotaya erişebilen lif içeren yem (ağırlıkça %10 lif, bitkisel polisakkaritler) vermiş ve 15 hafta uygulama sonrasında bilişsel davranışını incelemiştir. Kontrol grubuna kıyasla, ikinci grupta toplam fekal bakteri yükü yaklaşık 10 kat azalmıştır. Üçüncü grupta yapılan mikrobiyotaya erişebilen lif takviyesi ile *Bacteroidetes* türleri artmış ve disbiyozis önlenmiştir. Üçüncü grup, ikinci gruba kıyasla bilişsel davranış testinde daha yüksek bir skor elde etmiş ve ikinci grupta meydana gelen nöroglia aktivasyonunu ve inflamasyonunu baskılamıştır³. Sun ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) verilerini kullanarak 2692 yaşlı bireyde diyet lifi alımı ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, toplam lif alımının, özellikle de sebze ve meyvelerden alınan lifin yaşlılarda bilişsel işlev ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir⁴¹. Çin'de 7-14 yaşları arasındaki 778 çocukla yapılan kesitsel bir çalışmada, maternal obezitenin çocuklarda daha düşük biliş ve sosyallik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin mekanizmasını ve diyet lifinin etkilerini araştırmak için ratlarda yapılan araştırmalar sonucunda maternal obezitenin yavru ratlarda mikrobiyotayı ve davranışını bozduğu gösterilmiştir. Maternal ratlara verilen yüksek lifli diyet ise, KZYA üretimini artırarak bağırsak-beyin aksı üzerine etki göstermiş ve böylece yavrularda gelişen sinaptik bozuklukları ve mikrogliyal matürasyon defektlerini iyileştirerek maternal obeziteye bağlı davranış bozukluklarını düzeltmiştir⁴². Basit şekerler ile diyet lifi gibi sindirilmeyen karbonhidratlar arasındaki denge; sağlık, mental kapasite, bilişsel gelişim ve davranış üzerinde önemli bir etkiye sahiptir¹².

Düşük veya Yüksek Karbonhidratlı Diyetlerin Etkileri

Karbonhidratların türüne bağlı olarak, mikrobiyota ve bilişsel davranış üzerinde farklı etkiler oluşturabildiği görülmüştür. Ancak, yalnızca tür açısından incelemek karbonhidratların mikrobiyota ve bilişsel fonksiyonlardaki etkilerini anlamak için yetersizdir. Düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler, mikrobiyota ve bilişsel fonksiyonlardaki etkileri son on yılda giderek daha fazla çalışılmaya başlanan önemli diyet türüdür. Bu bölümde, literatürde yer alan düşük ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin mikrobiyota ve bilişsel işlevler üzerindeki rolünü inceleyen araştırmalara yer verilmiştir.

Russell ve ark., obez bireyler üzerinde dörder hafta uygulanan orta düzey karbonhidrat (%35 karbonhidrat, %28 protein, %37 yağ) ve düşük karbonhidrat (%5 karbonhidrat, %29 protein, %66 yağ) diyetinin intestinal mikrobiyotaya etkisi üzerine yaptıkları çalışmada, düşük karbonhidratlı diyetin *Roseburia* ve *Eubacterium rectale* türlerini azalttığını bulmuştur. Ayrıca, dışkıda toplam KZYA, bütirat ve kanserden koruyucu metabolitlerin azaldığını ve zararlı metabolit konsantrasyonlarının arttığını belirtmiştir⁴³. Obez yetişkinlerde yapılan bir başka çalışmada, katılımcılara üç gün boyunca önerilen seviyede karbonhidrat içeren diyet (%52 karbonhidrat, %13 protein, %35 yağ), dörder hafta orta karbonhidrat (%35 karbonhidrat, %30 protein, %35 yağ) ve düşük karbonhidrat (%4 karbonhidrat, %30 protein, %66 yağ) içeren diyetler uygulanmıştır. Araştırmada, toplam karbonhidrat alımında azalmaya bağlı olarak KZYA, fekal bütirat miktarı, *Bifidobacteria*, *Roseburia* ve *Eubacterium rectale*'de azalma olduğu bildirilmiştir⁴⁴. Akansel'in, sağlıklı kadın bireylere altı hafta boyunca Akdeniz diyetine benzetilen ketojenik diyet (≤ 20 g karbonhidrat, 1 g/kg protein, ≥ 70 yağ) uyguladığı çalışmada, fekal KZYA miktarının azaldığını ve bağırsak geçirgenliğini yansıtan serum zonulin düzeyinin arttığını bildirmiştir⁴⁵. Iacovides ve ark., ketojenik diyetin (%15 karbonhidrat, %60 yağ, %25 protein) ve yüksek karbonhidratlı (%55 karbonhidrat, %20 yağ, %25 protein) diyetin bilişsel fonksiyona etkisini incelemiş, ancak her iki diyet türünün de bilişsel fonksiyon üzerine etkisini net bir şekilde gösterememiştir⁴⁶. Benzer şekilde, Makris ve arkadaşlarının, 47 obez yetişkin bireyde yaptığı çalışmada da düşük (Atkins diyeti) ve yüksek (%55 karbonhidrat, %15 protein, %30 yağ) karbonhidratlı diyetlerin bilişsel etkileri incelenmiş, ancak gruplar arasında bilişsel test sonuçları açısından fark bulunmamıştır⁴⁷.

Obez yetişkinlerde ketojenik diyetin vücut ağırlığı, fiziksel performans, bilişsel fonksiyon ve metabolik profil üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada; katılımcılardan ilk 2 haftada düşük enerjili (1200-1500 kkal) ketojenik diyet uygulamaları istenmiş, 2 haftadan sonra ise diyetle makro besin ögesi oranlarına dikkat edilerek (%5-10 karbonhidrat, %20 protein ve en az %75 yağ) herhangi bir enerji kısıtlaması yapılmamıştır. Çalışma belleği ve işlem hızı bilişsel fonksiyon testlerinde, 12 haftalık ketojenik diyet uygulaması sonrasında başlangıca göre iyileşme olduğu görülmüştür. Ayrıca, diyetin ikinci haftasında ketozis ile ilişkili olarak, beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyesinde önemli bir artış olduğu, ancak sonrasında başlangıç düzeyine döndüğü saptanmıştır. Beyin kaynaklı nörotrofik faktördeki geçici artışın metabolik stabilizasyon sağlanıncaya dek koruyucu bir reaksiyon olabileceği bildirilmiştir⁴⁸. Krikorian ve ark. ise, yaptıkları çalışmada, hafif bilişsel bozukluğu olan yaşlı bireylere düşük (enerjinin %5-10'u) ve yüksek (enerjinin %50'si) karbonhidratlı diyetler uygulamış ve kısa süreli karbonhidrat kısıtlamasının sözel hafıza performansını arttırdığını bildirmiştir. Ancak, bu çalışmada düşük karbonhidratlı diyet uygulanan grupta, diğer gruba kıyasla diyetle enerji alımı daha düşük olduğundan etkinin nedeni net olarak anlaşılamamıştır⁴⁹. Alzheimer hastalığı riski olan 20 bireyde yapılan bir çalışmada, altı hafta süreyle uygulanan Akdeniz diyeti tarzında modifiye edilmiş ketojenik diyetin (%5-10 karbonhidrat, %30 protein, %60-65 yağ) ve Amerikan Kalp

Derneği'nin önerdiği diyetin (%55-65 karbonhidrat, %20-30 protein, %15-20 yağ), bilişsel fonksiyon testlerine ve hastalığın patogeneğinde anahtar rol oynadığı gösterilen amiloid beta-42 peptidi ile tau proteini üzerine etkisi incelenmiştir. Akdeniz diyeti tarzında modifiye edilmiş ketojenik diyetin, beyin omurilik sıvısında (BOS) amiloid beta-42 seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, her iki diyetin de BOS tau seviyelerinde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Her iki diyetin de altı hafta uygulanmasını takiben, serbest ve seçici hatırlatma bilişsel fonksiyon testi skorunda başlangıca göre iyileşme olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, Alzheimer riski taşıyan yetişkinlerde ketojenik diyetin bilişsel gerilemenin önlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir⁵⁰. Akdeniz diyeti ve ketojenik diyet ile Alzheimer'a bağlı bilişsel bozulmanın yaygınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen, 2000-2020 yılları arasındaki araştırmaların dâhil edildiği bir derlemede ise, ketojenik diyetin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri görünse de, insanlar ile yapılan çalışmaların yetersiz olduğu ve ketojenik diyetin uzun süreli kullanımına bağlı olası riskler düşünüldüğünde, yalnızca belirli durumlarda ve sınırlı bir süre için kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır⁵¹.

Sonuç ve Öneriler

Beslenme, intestinal mikrobiyotayı etkileyen oldukça önemli ve değiştirilebilir bir faktördür. Mikrobiyota diyetten gelen besin öğelerini kullanarak çeşitli metabolitleri üretir ve böylece sinir sistemi aracılığıyla beyni etkileyerek bilişsel işlevleri modüle edebilir. Özellikle sindirilemeyen karbonhidratlar mikrobiyotada kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini, bakteri çeşitliliğini artırır, mikrobiyota fonksiyonu ve yapısını düzenler. Mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler, beyin-bağırsak aksı aracılığıyla merkezi sinir sistemini etkiler, böylelikle bilişsel işlevler ve ruh hali üzerinde olumlu etkiler oluşturabilir. Bu nedenle, diyetle yeterli lif alımının (14 g/1000 kkal veya 25-35 g/gün) sağlanması, diğer sağlık etkilerinin yanı sıra, beyin-bağırsak aksının düzenlenmesi ve nörobilişsel fonksiyonların iyileşmesi adına da katkıda bulunacaktır. Öte yandan, düşük karbonhidratlı diyetlerin mikrobiyota üzerinde olumsuz etkilere yol açabileceği, ancak düşük veya yüksek karbonhidratlı diyetlerin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerine dair kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu tür diyetler kullanılacaksa, mutlaka kısa süreli olarak ve tıbbi gözetim altında kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, Ramirez-Jirano LJ, Morales JA, Bitzer-Quintero OK. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients*. 2019;11(4):890-911. doi:10.3390/nu11040890.

2. Cheng X, Zheng J, Lin A, et al. A review: Roles of carbohydrates in human diseases through regulation of imbalanced intestinal microbiota. *Journal of Functional Foods*. 2020;74:104197. doi:10.1016/j.jff.2020.104197.
3. Shi H, Wang Q, Zheng M, et al. Supplement of microbiota-accessible carbohydrates prevents neuroinflammation and cognitive decline by improving the gut microbiota-brain axis in diet-induced obese mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(77):1-21. doi:10.1186/s12974-020-01760-1.
4. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 2017;7:124-136. doi:10.1016/j.ynstr.2017.03.001.
5. Agustí A, García-Pardo MP, López-Almela I, et al. Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:155. doi:10.3389/fnins.2018.00155.
6. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mammalian Genome*. 2014;25(1):49-74. doi:10.1007/s00335-013-9488-5.
7. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-932. doi:10.1016/j.cell.2016.10.027.
8. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8:256. doi:10.3389/fnagi.2016.00256.
9. Hwang YH, Park S, Paik JW, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2019;11(2):305. doi:10.3390/nu11020305.
10. Lv T, Ye M, Luo F, et al. Probiotics treatment improves cognitive impairment in patients and animals: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;120:159-172. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.10.027.
11. Eastwood J, Walton G, Van Hemert S, Williams C, Lamport D. The effect of probiotics on cognitive function across the human lifespan: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;128:311-327. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.06.032.
12. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: A systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2016;13(1):1-21. doi:10.1186/s12970-016-0155-6.

13. Çimen F, Polat H, Ekici L. Polifenollerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyici ve nöroprotektif etkileri. *Akademik Gıda*. 2020;18(2):190-208. doi:10.24323/akademik-gida.758838.
14. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(38):16050-16055. doi:10.1073/pnas.1102999108.
15. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052.
16. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: Diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research*. 2017;179:223-244. doi:10.1016/j.trsl.2016.10.002.
17. Ezra-Nevo G, Henriques SF, Ribeiro C. The diet-microbiome tango: how nutrients lead the gut brain axis. *Current Opinion in Neurobiology*. 2020;62:122-132. doi:10.1016/j.conb.2020.02.005.
18. Berding K, Vlckova K, Marx W, et al. Diet and the microbiota–gut–brain axis: sowing the seeds of good mental health. *Advances in Nutrition*. 2021;12(4):1239-1285. doi:10.1093/advances/nmaa181.
19. Singh RK, Chang HW, Yan DI, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):73. doi:10.1186/s12967-017-1175-y.
20. Gibson EL, Barr S, Jeanes YM. Habitual fat intake predicts memory function in younger women. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013;7:838. doi:10.3389/fnhum.2013.00838.
21. Jones EK, Sünram-Lea SI, Wesnes KA. Acute ingestion of different macronutrients differentially enhances aspects of memory and attention in healthy young adults. *Biological Psychology*. 2012;89(2):477-486. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.12.017.
22. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: Micronutrients. *Journal of Nutrition Health and Aging*. 2006;10(5):377-385.
23. Wahl D, Cogger VC, Solon-Biet SM, et al. Nutritional strategies to optimise cognitive function in the aging brain. *Ageing Research Reviews*. 2016;31:80-92. doi:10.1016/j.arr.2016.06.006.

24. Muralidharan J, Galiè S, Hernández-Alonso P, Bulló M, Salas-Salvadó J. Plant-based fat, dietary patterns rich in vegetable fat and gut microbiota modulation. *Frontiers in Nutrition*. 2019;6:157. doi:10.3389/fnut.2019.00157.
25. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: A population-based CAIDE study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;23(7):741-747. doi:10.1002/gps.1969.
26. Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*. 2020;8(4):527. doi:10.3390/microorganisms8040527.
27. Leigh SJ, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(6):165767. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165767.
28. Spencer SJ, D'Angelo H, Soch A, Watkins LR, Maier SF, Barrientos RM. High-fat diet and aging interact to produce neuroinflammation and impair hippocampal-and amygdalar-dependent memory. *Neurobiology of Aging*. 2017;58:88-101. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.014.
29. Camer D, Yu Y, Szabo A, Fernandez F, Dinh CH, Huang XF. Bardoxolone methyl prevents high-fat diet-induced alterations in prefrontal cortex signalling molecules involved in recognition memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;59:68-75. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.01.004.
30. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of Nutrition*. 2007;37(6):1539S-1547S. doi:10.1093/jn/137.6.1539S.
31. Jakobsen LH, Kondrup J, Zellner M, Tetens I, Roth E. Effect of a high protein meat diet on muscle and cognitive functions: A randomised controlled dietary intervention trial in healthy men. *Clinical Nutrition*. 2011;30(3):303-311. doi:10.1016/j.clnu.2010.12.010.
32. Cai J, Chen Z, Wu W, Lin Q, Liang Y. High animal protein diet and gut microbiota in human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021:1-13. doi:10.1080/10408398.2021.1898336.
33. Kumar J, Rani K, Datt C. Molecular link between dietary fibre, gut microbiota and health. *Molecular Biology Reports*. 2020;47:6229-6237. doi:10.1007/s11033-020-05611-3.

34. Chassard C, Lacroix C. Carbohydrates and the human gut microbiota. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2013;16(4):453-460.
doi:10.1097/MCO.ob013e3283619e63.
35. İpek KD, Yılmaz HÖ. Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018;3(2):29-39.
36. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: Dietary fibre–microbiota interactions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(2):158-179. doi:10.1111/apt.13248.
37. Liu L, Huh JR, Shah K. Microbiota and the gut-brain-axis: Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*. 2022;77:1-11.
doi:10.1016/j.ebiom.2022.103908.
38. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal*. 2011;5(2):220-230.
doi:10.1038/ISMEJ.2010.118.
39. Hawkins MA, Keirns NG, Helms Z. Carbohydrates and cognitive function. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21(4):302-307.
doi:10.1097/MCO.0000000000000471.
40. Muth AK, Park SQ. The impact of dietary macronutrient intake on cognitive function and the brain. *Clinical Nutrition*. 2021;40(6):3999-4010. doi:10.1016/j.clnu.2021.04.043.
41. Sun W, Li S, Chen C, Lu Z, Zhang D. Dietary fiber intake is positively related with cognitive function in US older adults. *Journal of Functional Foods*. 2022;90:104986.
doi:10.1016/j.jff.2022.104986.
42. Liu X, Li X, Xia B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metabolism*. 2021;33(5):923-938. doi:10.1016/j.cmet.2021.02.002.
43. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, et al. High-protein, reduced carbohydrate weight loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93(5):1062-1072.
doi:10.3945/ajcn.110.002188.
44. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007;73(4):1073-1078. doi:10.1128/AEM.02340-06.

45. Akansel MG. Sağlıklı bireylerde ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. [doktora tezi]. İstanbul, Türkiye: Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
46. Iacovide S, Goble D, Paterson B, Meiring RM. Three consecutive weeks of nutritional ketosis has no effect on cognitive function, sleep, and mood compared with a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy individuals: A randomized, crossover, controlled trial, *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2019;110(2):349–357. doi:10.1093/ajcn/nqz073.
47. Makris A, Darcey VL, Rosenbaum DL, et al. Similar effects on cognitive performance during high-and low-carbohydrate obesity treatment. *Nutrition & Diabetes*. 2013;3(9):e89. doi:10.1038/nutd.2013.29.
48. Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, et al. Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutrition Research*. 2019;62:64-77. doi:10.1016/j.nutres.2018.11.007.
49. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(2):419-425. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006.
50. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer’s disease: A pilot study. *Neurobiology of Aging*. 2020;86:54-63. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015Get.
51. Vinciguerra F, Graziano M, Hagnäs M, Frittitta L, Tumminia A. Influence of the mediterranean and ketogenic diets on cognitive status and decline: A narrative review. *Nutrients*. 2020;12(4):1019. doi:10.3390/nu12041019.