

## Postbiyotikler ve İnsülin Direnci

### *Postbiotics and Insulin Resistance*

Betül Sarıdağ Devran\*<sup>1</sup>, Mendane Saka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

**Attf:** Devran SB, Saka M. (2023). Postbiyotikler ve insülin direnci. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(3), 268-274.

#### ABSTRACT

While the human body provides a nutrient-rich environment for living microorganisms, it provides a number of benefits for itself by these beneficial microorganisms or their metabolites. Probiotics are generally defined as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer health benefits to the host". Antimicrobial substances secreted by probiotic bacteria are considered postbiotics and prevent the growth of pathogenic bacteria in food, ensuring food safety and improving human health. Short-chain fatty acids (SCFA), microbial cell wall fragments, extracellular polysaccharides, cell lysates, cell-free supernatants, teichoic acid, enzymes, vitamins, etc. are examples of postbiotics. Examples of postbiotics such as microbial-derived SCFA or flavonoids can directly affect the host's nutritional behavior, energy metabolism, insulin secretion, and insulin sensitivity. To date, very little research has been done on the antidiabetic and therapeutic effects of postbiotics, and although there are some inconsistencies between research results, postbiotics seem to open the door to new therapeutic and preventive approaches for insulin resistance, diabetes mellitus (DM), and other metabolic diseases. More studies are needed on postbiotics for a specific dose adjustment that will reveal the therapeutic effect for human health.

**Keywords:** Probiotic, Postbiotic, Insulin resistance, DM

#### ÖZET

İnsan vücudu, yaşayan mikroorganizmalar için besin açısından zengin bir ortam sağlarken, kendisi için de bu yararlı mikroorganizmalar ya da onların metabolitleri tarafından bir dizi fayda sağlamaktadır. Probiyotikler genellikle "yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır. Probiyotik bakteriler tarafından salgılanan antimikrobiyal maddeler, postbiyotikler olarak kabul edilmekte ve gıdada patojen bakterilerin büyümesini engelleyerek, gıda güvenliğini sağlamakta ve insan sağlığını iyileştirmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), mikrobiyal hücre duvarı parçaları, hücre dışı polisakkaritler, hücre lizatları, hücresiz süpernatantlar, teikoik asit, enzimler, vitaminler vb. postbiyotiklere örnek olarak verilebilir. Mikrobiyal türevli KZYA veya flavonoidler gibi postbiyotik örnekleri, konakçının beslenme davranışını, enerji metabolizmasını, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını doğrudan etkileyebilmektedir. Bugüne kadar postbiyotiklerin antidiyabetik, terapötik etkileri üzerine çok az araştırma yapılmış ve araştırma sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar olmasına rağmen postbiyotiklerin insülin direnci, DM ve diğer metabolik hastalıklar için yeni terapötik ve önleyici yaklaşımlara kapı araladığı görülmektedir. İnsan sağlığı için terapötik etkiyi ortaya koyacak spesifik bir doz ayarlaması için postbiyotiklerin üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Probiyotik, Postbiyotik, İnsülin Direnci, DM

\* Sorumlu yazar: Betül Sarıdağ Devran. E-mail: [betulsaridag@hotmail.com](mailto:betulsaridag@hotmail.com).

ORCID: Betül Sarıdağ Devran: 0000-0003-4580-1998, Mednane Saka0000-0002-5516-426X

Geliş: 08.03.2023, Kabul: 26.10.2023 ve Basım: 30.12.2023



## GİRİŞ

İnsan vücudu, yaşayan mikroorganizmalar için besin açısından zengin bir ortam sağlarken, kendisi içinde bu yararlı mikroorganizmalardan ya da onların metabolitleri tarafından bir dizi fayda sağlamaktadır. Bu faydalar, bağışıklık sisteminin uyarılması, besinlerin daha iyi sindirilmesi ve emilmesi, patojenik floranın büyümesinin önlenmesi ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasını içermektedir. Mikrobiyota ile gastrointestinal sistem arasındaki etkileşimin bu yararlı etkileri, bağırsakta üretilen maddelerin ve hücrelerin sistemik dağılımı sayesinde sadece lokal olarak değil, uzak organlarda da gözlemlenebilmektedir. Bağırsak-beyin, bağırsak-deri, bağırsak-akciğer eksenini ayırt edebileceğimiz bu fenomene bağırsak-organ eksenini denmektedir (Zolkiewich ve ark., 2020).

İnsan bağırsak mikrobiyomunun gelişimi doğumdan önce başlar ve annenin ağız mikrobiyomu, doğum şekli, anne ve bebek beslenmesi, antibiyotik tedavisi ve stres dahil olmak üzere perinatal dönemden başlayarak kişinin mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilecek çeşitli faktörlerden oluşmaktadır (Brown ve ark., 2013; Edward ve ark., 2017). Hastalıklar veya yüksek doz, geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalma gibi mikrobiyomun erken yaşta önemli bozulmaları, allerji ya da otoimmün hastalıklarına (inflamatuvar barsak hastalığı, tip 1 diyabet gibi) ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik hastalıklara veya zihinsel bozuklukların gelişimine yol açabilir (Borre ve ark., 2014; Bastiaanssen ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası (BM), alınan besinlerin enerjiye dönüştürülmesine yol açan metabolik yolların düzenlenmesinde kilit bir unsurdur (Tenorio-Jiménez ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası polisakkaritlerin, polifenollerin parçalanması ve vitaminlerin sentezi gibi insan genomu tarafından kodlanmayan enzimlere katkıda bulunarak metabolizmaya önemli bir katkı sağlamaktadır (Rowland ve ark., 2018).

Probiyotikler genellikle "yeterli miktarlarda alındığında konakçıya sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanır. Geleneksel olarak, yoğurt, kefir, kimchi, lahana turşusu, tempel, miso ve kombucha gibi çok çeşitli fermente besinler, geleneksel probiyotik suşlar kaynağı olarak, farklı kültürler ve etnik kökenler arasında düzenli beslenmenin bir parçasıdır (Kothari ve ark., 2019). Fermente besin ve içecekler, bu besinlerde bulunan çok çeşitli probiyotik mikroorganizmaların ürettiği yüksek besleyici ve potansiyel terapötik etkileri nedeniyle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Diez-Gutiérrez ve ark., 2022). Probiyotik bakteriler tarafından salgılanan antimikrobiyal maddeler, postbiyotikler olarak kabul edilir ve besinde patojen bakterilerin daha az büyümesini sağlayarak gıda güvenliğini sağlar ve insan sağlığını iyileştirir (Moradi ve ark., 2020). Konakçı ve BM arasındaki etkileşimi, kolonda sindirilemeyen maddelerin

fermantasyonu ile üretilen postbiyotiklerin aracılık ettiği düşünülmektedir (Tenorio-Jiménez ve ark., 2020). Postbiyotikler, aktif mikroorganizmaların gücünü arttırır veya onları fonksiyonel bileşenlere dönüşmesini sağlayabilmektedir. Bunun yanı sıra postbiyotiklerin, kolonizasyona ilişkin bozuklukların üstesinden gelmeyi ve yararlı mikroorganizmaların sayısını arttırmayı, canlı ve stabil kalmalarını sağlayabildiği tespit edilmiştir (Wegh ve ark., 2019).

Postbiyotikler, prebiyotikler gibi organik besinlerin anaerobik fermentasyonu sırasında üretilen fonksiyonel biyoaktif bileşiklerdir. Postbiyotikler canlı mikroflora tarafından salgılanan veya mikrobiyal hücre parçalanmasından sonra salınan düşük moleküler ağırlıklı çözünür bileşiklerdir. Farklı mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen postbiyotikler, farklı aktiviteler gösterebilmektedir. Laboratuvarlarda hazırlanan postbiyotikler, organik asitler, kısa zincirli yağ asitleri, karbonhidratlar, antimikrobiyal peptitler, enzimler, vitaminler, kofaktörler, immün sinyal bileşikleri ve kompleks ajanlar gibi çeşitli biyoaktif metabolitler içermektedir (Moradi ve ark., 2020). Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Birliği tarafından 2021'de postbiyotikler; (i) "canlı bakteriler tarafından salgılanan enzimler, peptidler, teikoik asitler, peptidoglikan türevli muropeptitler, polisakkaritler, hücre yüzeyi proteinleri ve organik asitler gibi bakteriyel parçalanmadan sonra salınan çözünebilir faktörler (ürünler veya metabolik yan ürünler)"; (ii) "konaklar üzerinde biyolojik etkiler gösteren mikroorganizmalar tarafından üretilen cansız metabolitler"; (iii) "yeterli miktarlarda uygulandığında sağlığı ve refahı destekleyen cansız hücreler dahil olmak üzere besin bileşenlerinden veya mikrobiyal bileşenlerden salınan mikroorganizmalar tarafından üretilen bileşikler" şeklinde gruplandırılmıştır (Salminen ve ark., 2021). Yaygın olarak çalışılan birkaç postbiyotik örneği, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), mikrobiyal hücre duvarı parçaları, hücre dışı polisakkaritler (EPS), hücre lizatları, hücre dışı süpernatantlar, teikoik asit, enzimler, vitaminler vb.'dir (Vrzácková ve 2021; Thorakkattu ve ark., 2022). Postbiyotiklerden hücre dışı süpernatantlar, bağırsak epitel hücreleri üzerinde antioksidan ve anti-inflamatuar etki gösterebilmekte (anti-inflamatuar sitokin interlökin 10 (IL-10) sekresyonunu arttırmakta ve pro-inflamatuar tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sekresyonunu azaltmakta) ve ishal tedavisi için anti-enfeksiyon ajanları olarak umut vermektedir (De Marco ve ark., 2018) Hücre dışı polisakkaritler, besin endüstrisinde stabilize edici, emülsifiye edici ve su bağlayıcı madde özelliğinden dolayı farmasötik ürünlerde ve fonksiyonel besinlerde kullanılabilir (Zolkiewich ve ark., 2020). Postbiyotik enzimlerin (glutasyon peroksidaz, peroksit dismutaz, katalaz ve NADH-oksidad), reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı koruyucu mekanizmalar göstererek antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir (Izuddin ve ark., 2020).

Kısa zincirli yağ asitleri; diyet ile alınan sindirilemeyen karbonhidratlar, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilir ve asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA'a dönüştürülür (Aoki ve ark., 2017). Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsak homeostazının korunmasına katkı sağlamaktadır. Bağırsak epitel hücreleri için önemli bir yakıttır ve enteroendokrin hücrelerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını düzenler. Bağırsak hareketliliğini etkilemek ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını ve konakçı metabolizmayı güçlendirmek için farklı mekanizmalar yoluyla bağırsak epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemektedir (Martin-Gallausiaux ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar, KZYA'nin ve özellikle bütiratın önemli bağırsak ve immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir. Bütirat, enterositler için en önemli enerji kaynaklarından biridir. Bütirat aynı zamanda bağışıklık sistemini baskılayıcı etkiler de göstermektedir (Lee ve ark., 2017; Martin-Gallausiaux ve ark., 2021) Potansiyel mekanizması açısından KZYA'leri, G-protein bağlı reseptörleri (GPCR'ler) ve glukagon benzeri peptid 1'in (GLP-1) salgılanmasını uyararak enerji döngüsünü etkileyebilir. Asetat, merkezi bir hipotalamik mekanizma yoluyla iştahı azaltır ve pankreatik GPR43 sinyalini,  $\beta$ -hücre fonksiyonunu güçlendirir (Aoki ve ark., 2017). Tolhurst ve ark. (2012) bağırsak L-hücreleri üzerindeki GPR43'ün KZYA'leri tarafından uyarıldığını, tokluk ve glukoz homeostazını modüle ettiği bilinen bağırsaktan türetilen bir peptid olan GLP-1 salgılanmasını indüklediğini ortaya koymuştur (Tolhurst ve ark., 2012).

Postbiyotiklerden olan teikoik asitler ise, hücre şeklinin belirlenmesinde, hücre bölünmesinin düzenlenmesinde ve hücre fizyolojisinin diğer temel metabolik yönlerinde önemli roller üstlenmenin yanında, gram-pozitif bakterilere karşı patogenez ve antibiyotik direnci sağlamaktadır (Kattke ve ark., 2017; Sumrall ve ark., 2019). İnsanlar tarafından çoğu vitaminin biyosentezi yapılamadığı için vitaminlerin çoğunu supleman olarak almak gerekirken, sınırlı sayıda vitamin (tiamin, riboflamin, biotin, niasin, folik asit, kobalamin) komensal bağırsak bakterileri ve bazı probiyotikler tarafından sentezlenebilmektedir. İnsanlardaki vitamin eksikliğinin üstesinden gelmek için laboratuvar ortamında probiyotik bakteriler tarafından üretilen postbiyotik vitaminlerin besinlere eklenerek zenginleştirilmesi iyi bir uygulama olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır (Deptula ve ark., 2017; Nataraj ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotası tarafından dönüştürülen amino asit türevleri, potansiyel postbiyotik bileşiklerin bir sınıfını oluşturur. Örneğin, triptofandan türetilen indol, sıkı bağlantı mürin üretimini arttırırken, bağırsak epitel hücrelerinde inflamasyon göstergelerini, proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini ve patojen kolonizasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Bansal ve ark., 2010)

## Postbiyotikler ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, fizyolojik olarak, insülin hedefli dokularda yüksek fizyolojik insülin seviyelerine azalmış yanıt verme durumu olarak tanımlanır ve metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, ateroskleroz ve tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) dahil olmak üzere birçok hastalığın patojenik nedeni olarak kabul edilir (Lee ve ark., 2022).

Besin alımından sonra, plazma glukoz seviyeleri, pankreatik  $\beta$ -hücreleri tarafından insülin sekresyonunu uyaran bir eşik seviyesine ulaşır. Normal koşullar altında, bu insülin, karbonhidratların ve proteinlerin lipitler olarak depolandığı yağ dokusu ve iskelet kası gibi önemli depolama ve tüketim bölgelerinde karbonhidrat alımını teşvik eder. Ayrıca bu durum karaciğer glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe eder ve hepatik glukoz çıkışı engelleyerek plazma glukoz klirensini sağlamaktadır. İnsülinin bir diğer etkisi de spesifik protein gruplarının translasyonu ve protein parçalanmasının inhibisyonu yoluyla iskelet kası kütlelerinin korunmasını sağlamaktır. Aşırı ve dengesiz beslenme, hareketsiz yaşam tarzı bu sistemi bozar ve metabolik sendrom, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıkları içeren ciddi tıbbi sorunlara neden olabilir (Wilcox 2005; Barazzoni ve ark., 2018; Lee ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyotası, lipid birikimini, lipopolisakkarit içeriğini ve besin alımını, inflamatuvar tonusu veya insülin sinyalini etkileyen KZYA'nin üretimini modüle edebilir (Hur ve Lee, 2014). Ayrıca KZYA'leri, GPCR sinyalini yoluyla da lipid metabolizmasını, glukoz homeostazını ve insülin duyarlılığını düzenleyebilmektedir (Canfora ve ark., 2015) Bazı çalışmalarda gastrointestinal mikrofloranın bileşimindeki bir dengesizliğin, obezite ile ilişkili insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Turnbaugh ve ark., 2006; Bäckhed ve ark., 2007; Tenorio-Jiménez ve ark., 2020).

Matheus ve ark. (2017)'nin Tip 2 DM'li fare modeli üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere verilen bütirat diyet takviyesinin, metabolik parametreler ve doku/organ yapısı üzerindeki zararlı etkileri inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da endokrin-metabolik bozuklukların tedavisinde KZYA'nin potansiyel bir kullanıma sahip olduğunu düşündürmektedir. Bir başka çalışmada propiyonatın, insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını arttırıp, lipid metabolizmasını değiştirebildiği (Salminen ve ark., 2021), bütiratın ise anti obezite işlevi gösterdiği ve  $\beta$ -hücre işlevinin devamını sağlayarak inflamatuvar yanıtı azaltabildiği ve metabolik stresi hafifletebildiği belirlenmiştir (Li ve ark., 2013). Lin ve ark (2012) yürüttükleri bir çalışmada asetat, bütirat veya propiyonat içeren diyet takviyesinin farelerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezite ve insülin direncine karşı koruduğunu, sadece bütiratın değil propiyonatın da bağırsak hormonu salgılanmasını uyardığını ve besin alımını

baskıladığını belirtmişlerdir. Çalışmalar KZYA 'nin ratlarda, inflamasyonu azalttığı ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır (Hernández ve ark., 2019; Mandaliya ve ark., 2020).

Kısa zincirli yağ asitleri, bağırsakta hormon salgılayan L hücrelerinden peptit YY (PYY) ve GLP-1 salgılanmasını uyarmaktadır. PYY ve GLP-1 iştahı bastıran hormonlardır, bağırsaktan salınır ve beyne tokluk hissi veren sinyaller olarak işlev görürler (Park ve ark., 2022). Van der Beek ve ark (2016)'nın yaptıkları bir çalışma da; obez gönüllülerin distal kolonuna asetik asit enjekte edilmiş ve asetik asitin yağ oksidasyonunu teşvik ettiği ve plasebo alan bireylere kıyasla PYY konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Başka bir çalışmada da propiyonik asitin insan kolon hücrelerinde PYY ve GLP-1 ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (Pingitore ve ark., 2017). Mikrobiyal türevli KZYA veya flavonoidler gibi postbiyotik örnekleri, konakçının beslenme davranışını, enerji metabolizmasını, insülin sekresyonunu ve insülin duyarlılığını doğrudan etkileyebilmektedir (Cavallari ve ark., 2017).

Periyodik olarak postbiyotik alımının vücut ağırlığı regülasyonu ve obezite ile ilişkili hastalıklar üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* L-14 kaynaklı ekzopolisakaritin, Toll benzeri reseptör (TLR2) ve adozin monofosfat aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK) sinyal yolları yoluyla adipogenezini inhibe ettiği, serum triasilgliserol/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranını (bir insülin direnci belirteci) ve steatohepatiti önemli ölçüde azalttığı, obezite ve metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavi edilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Lee ve ark., 2021). Biyosümfaktanlar, hücre homeostazı için bir dizi hayati fonksiyona yardımcı olan düşük veya yüksek moleküler ağırlığa sahip yüzey aktif bileşiklerdir. *Lactobacillus rhamnosus* GG kültür süpernatantının etkilerini incelemek için yürütülen bir çalışmada, enerji harcamasını ve insülin duyarlılığını arttırdığı ve aralıklı hipoksiye maruz kalmış farelerde metabolik anormallikleri önlediği belirlenmiştir (Liu ve ark., 2020).

Bir başka postbiyotik olan, bakteri duvarı bileşeni muramil dipeptid metaboliti, obez farelere verildiğinde glukozu bağımlı insülin salınımını arttıran GLP-1 sekresyonunu modüle ettiği böylece insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz toleransını iyileştirdiği belirlenmiştir (Williams ve ark., 2020). Bir başka çalışma da triptofanın disimilasyonundan üretilen bir metabolit olan indolün, GLP-1 salgılanmasını modüle edebildiği bildirilmiştir (Chimerel ve ark., 2014). Kısa zincirli yağ asitleri, hidrojen sülfid ve sekonder safra asitleri dahil olmak üzere bakteriyel metabolitlerin, GLP-1 salgılanmasını in vitro ve/veya in vivo olarak uyardığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Tolhurst ve ark., 2012; Morimoto ve ark., 2016; Pichette ve ark., 2017).

Bir bakteri hücre duvarının ana bileşeni olan peptidoglikanların reseptörleri olan NOD1 ve

NOD2 sistemindeki aksaklıkların obezite sırasında insülin direncini şiddetlendirdiğini ayrıca peptidoglikan bağışıklık sensörü NOD2'nin metabolik inflamasyonu ve insülin duyarlılığını düzenlediği belirlenmiştir (Denou ve ark., 2015). Ratlar üzerinde yürütülen benzer bir çalışma da peptidoglikan için bir reseptör olan NOD1 ligandının insülin direncini indüklediği ama NOD2 ligandının yüksek yağlı diyetle beslenen fareler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Chan ve ark., 2017; Jastrz ve ark., 2021).

Hücre dışı polisakkarit (EPS) üreten *Bifidobacterium* suşunun, obez farelerde, glukoz, lipit metabolizması ve bağırsak mikrobiyal bileşimi üzerine etkisi incelendiğinde, serum insülin düzeyini azalttığı ve böylece EPS'lerin insülin duyarlılığı üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Salazar ve ark., 2019) Başka bir çalışmada *B. licheniformis*'ten elde edilen EPS'nin oksidatif strese karşı etkili olduğu, doku ve organları koruyarak diyabetik komplikasyonları önlediği belirlenmiştir (Dahech ve ark., 2011)

$\gamma$ -Aminobutyric asit (GABA), hücreler ve bazı bakteriler tarafından üretilen nörotransmitter ve nöromodulatördür. GABA açısından zengin bir yoğurtla beslenen Tip 2 DM kemirgen modellerinde, 2 g/L yoğurdun insülin duyarlılığını iyileştirebildiği, bir başka çalışmada Tip 1 DM gelişmiş ratlarda, GABA'nın insülin üretimini destekleyerek, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını arttırabildiği, antiinflamatuvar ve immünomodulatör etkiler gösterebildiği tespit edilmiştir (Soltani ve ark., 2011; Li ve ark., 2020; Cabello ve ark.,2021).

### Sonuç

Bağırsak mikrobiyotası türevli bazı metabolitler (safra asitleri, indol, KZYA, EPS, GABA) doğrudan veya dolaylı olarak enerji homeostazını ve glukoz metabolizmasını modüle edebilmektedir. Bugüne kadar çok az sayıda çalışmada, KZYA'lerin, fenolik bileşiklerin, vitaminlerin, peptitlerin veya bakteriyosinlerin antidiyabetik veya terapötik etkileri üzerine çalışılmıştır. Bu alandaki çalışmalar, hala oldukça sınırlı olmasına veya sonuçları arasında bazı tutarsızlıklar göstermesine rağmen, mevcut literatür, postbiyotiklerin insülin direnci, DM ve diğer metabolik hastalıklar için önleyici ve yeni terapötik yaklaşımlara kapı araladığını göstermektedir.

Ayrıca postbiyotikler ölü hücre durumunda oldukları, düşük reaktiviteye sahip olmaları, işlenmelerinin kolay (örneğin ısı ile işlemle), depolama, nakliye için uygun olmaları, canlı bakteriler içermemelerinden dolayı raf ömürlerinin daha uzun olması ve potansiyel sağlık etkileri gibi avantajlarından dolayı son yıllarda dikkatleri üzerine çekmektedir.

Özetle postbiyotikler, immünolojik veya metabolik sistemler ve mikrobiyom topluluğunu da hedefleyen evrimsel olarak optimize edilmiş bir mekanizmaya sahip umut verici aktif bir molekül

kaynağı olmakla birlikte, insan sağlığı için terapötik etkiyi ortaya koyacak spesifik bir doz ayarlaması için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Aoki R, Kamikado K, Suda W, Takii H, Mikami Y, Uganuma N, et al. (2017). A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Scientific Reports*, 7, 43522.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 104, 979–984.
- Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107, 228–233.
- Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23, 149–157.
- Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF (2019). Making sense of the microbiome in psychiatry. *International Journal Neuropsychopharmacol*, 22, 37–52.
- Brown J, de Vos WM, DiStefano PS, Dore J, Huttenhower C, Knight R. et al. (2013). Translating the human microbiome. *Nature Biotechnology*, 31, 304–308.
- Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20, 509–518.
- Cabello-Olmo M, Araña M, Urtasun R, Encio IJ, Barajas M (2021). Role of postbiotics in diabetes mellitus: current knowledge and future perspectives. *Foods*, 10, 1590.
- Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE (2015). Short-chain fatty acids in control of body. *Nature Reviews Endocrinology*, 11, 577–591.
- Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan BM, Foley KP, Denou E, Smith BK, et al. (2017). Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell Metabolism*, 25, 1063–1074.
- Chan KL, Tam TH, Boroumand P, Prescott D, Costford SR, Escalante NK, et al. (2017). Circulating NOD1 activators and hematopoietic NOD1 contribute to metabolic inflammation and insulin resistance. *Cell Reports*, 18, 2415–2426.
- 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 Reports*, 9, 1202–1208.
- Dahech I, Belghith KS, Hamden K, Feki A, Belghith H, Mejdoub H (2011). Antidiabetic activity of levan polysaccharide in alloxan-induced diabetic rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49, 742–746.
- De Marco S, Sichetti M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, et al. (2018). Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1756308.
- Denou E, Lolmède K, Garidou L, Pomie C, Chabo C, Lau TC, et al. (2015). Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet-induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*, 7, 259–274.
- Deptula P, Chamlagain B, Edelmann M, Sangsuwan P, Nyman TA, Savijoki K, et al. (2017). Food-like growth conditions support production of active vitamin B12 by *Propionibacterium freudenreichii* 2067 without DMBI, the lower ligand base, or cobalt supplementation. *Front Microbiology*, 8, 368.
- Diez-Gutiérrez L, Vicente LS, Sáenz J, Barron LJR, Chavarri M (2022). Characterization of the probiotic potential of *Lactiplantibacillus plantarum* K16 and its ability to produce the postbiotic metabolite  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Journal of Functional Foods*, 97, 105230.
- Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ (2017). The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 42(6), 310–317.
- Hernández MAG, Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE (2019). The short-chain fatty acid acetate in bodyweight control and insulin sensitivity. *Nutrients*, 11, 1943.
- Hur KY, Lee MS (2014). Gut microbiota and metabolic disorders. *Diabetes Metabolism Journal*, 39:198–203.
- Izuddin WI, Humam AM, Loh TC, Foo HL, Samsudin AA. (2020). Dietary postbiotic *Lactobacillus plantarum* improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*, 9, 250.

- Jastrzab R, Graczyk D, Siedlecki P (2021). Molecular and cellular mechanisms influenced by postbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 13475.
- Kattke M, Gosschalk J, Clubb R. (2017). Structural, biochemical, and cellular studies of TagA, the novel wall teichoic acid glycosyltransferase, for the discovery of gram-positive bacterial inhibitors. *FASEB Journal*, (31), 939.
- Kothari D, Patel S, Kim SK (2011). Probiotic supplements might not be universally effective and safe: A review. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 111 (2019) 537–547.
- Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS (2017). Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *International Immunopharmacology*, 51, 47–56.
- Lee J, Park S, Park J, Kwon M, Seo J, Roh S (2021). Oral intake of *Lactobacillus plantarum* L-14 extract alleviates TLR2- and AMPK-mediated obesity-associated disorders in high-fat-diet-induced obese C57BL/6J mice. *Cell Proliferation*, 54, e13039.
- Lee SH, Park SY, Choi CS (2022). Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metabolism Journal*, 46, 15-37.
- Li HP, Chen X, Li MQ (2013). Butyrate alleviates metabolic impairments and protects pancreatic beta cell function in pregnant mice with obesity. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6, 1574–1584.
- Li X, Chen L, Zhu X, Lu Z, Lu Y (2020). Effect of -aminobutyric acid-rich yogurt on insulin sensitivity in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Journal Dairy Science*, 103, 7719–7729.
- Liu Q, Liu Y, Li F, Gu Z, Liu M, Shao T, et al. (2020). Probiotic culture supernatant improves metabolic function through FGF21-adiponectin pathway in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 75, 108256.
- Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*, 7 (4), e35240.
- Mandaliya DK, Patel S, Seshadri S (2020). The Combinatorial effect of acetate and propionate on high-fat diet induced diabetic inflammation or metaflammation and T cell polarization. *Inflammation*, 44, 68–79.
- Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, Larraufie P, Lapaque N. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80, 37–49.
- Matheus VA, Monteiro L, Oliveira RB, Maschio DA, Collares-Buzato CB (2017). Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Experimental Biology and Medicine*, 242, 1214–1226.
- Moradi M, Kousheh SA, Almasi H, Alizadeh A, Guimarães JT, Yilmaz N, et al. (2020). Postbiotics produced by lactic acid bacteria: The next frontier in food safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19, 3390–3415.
- Morimoto K, Watanabe M, Sugizaki T, Irie J, Itoh H. (2016). Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 production in male mice. *Endocrinology*, 157, 1071–1081.
- Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, 19, 168.
- Park M, Joung M, Park JO, Ha SK, Park HY (2022). Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*, 14, 3701.
- Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J (2017). Hydrogen sulfide and sulfate prebiotic stimulates the secretion of GLP-1 and improves glycemia in male mice. *Endocrinology*. 158, 3416–3425.
- Pingitore A, Chambers ES, Hill T, Maldonado IR, Liu B, Bewick G, et al. (2017). The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes Obesity Metabolism*, 19, 257–265.
- Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*. 57:1–24
- Salazar N, Neyrinck AM, Bindels LB, Druart C, Ruas-Madiedo P, Coni PD, et al (2019). Functional effects of EPS-producing *Bifidobacterium* administration on energy metabolic alterations of diet-induced obese mice. *Front Microbiology*, 10, 1809.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of

- postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 649–667.
- Soltani N, Qiu H, Aleksic M, Glinka Y, Zhao F, Liu R, et al. (2011). GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 108, 11692–11697.
- Sumrall ET, Shen Y, Keller AP, Rismondo J, Pavlou M, Eugster MR, et al. (2019). Phage resistance at the cost of virulence: listeria monocytogenes serovar 4b requires galactosylated teichoic acids for InlB-mediated invasion. *PLoS Pathology*, 15, 1–29.
- Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Gil A, Gómez-Llorente C (2020). Effects of probiotics on metabolic syndrome: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 12, 124.
- Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A (2022). Postbiotics: current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods* 11, 3094.
- Tolhurst G, Heron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the g-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61, 364–371.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1131.
- Van der Beek CM, Canfora EE, Lenaerts K, Troost FJ, Damink S, Holst JJ, et al. (2016). Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clinical Science*, 130, 2073–2082.
- Vrzáčková N, Ruml T, Zelenka J (2021). Postbiotics, metabolic signaling, and cancer. *Molecules*, 26, 1528.
- Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C (2019). Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4673.
- Wilcox G (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical Biochemist Reviews*, 26.
- Williams L, Alshehri A, Robichaud B, Cudmore A, Gagnon J (2020). The role of the bacterial muramyl dipeptide in the regulation of glp-1 and glycemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5252.
- Zólkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W (2020). Postbiotics—a step beyond pre- and probiotics. *Nutrients*, 12, 2189.