

# Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite, İnsülin Direnci ve Diyabetteki Rolü

## The Role of Intestinal Microbiota in Obesity, Insulin resistance and Diabetes

**Fatih KUZU**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,  
DPÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

Kuzu F. Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite, İnsülin Direnci ve Diyabetteki Rolü  
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue): 68-80

### Özet

Diyabetes mellitus ve obezite çok sık görülen bir sağlık sorunudur. Bu metabolik hastalıklar tüm dünyada küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş ve pek çok ülkede çocukluk ve adolesan çağdan başlayarak tüm yaş dönemlerinde hızla artmaya başlamıştır. Bugüne kadar kalori kısıtlaması ve medikal tedavi ile istenilen başarıya ulaşılamamıştır. Son çalışmalar obezitenin ve diyabetin gelişimi ile ilgili biyokimyasal yolları anlamaya yönelik yeni hedefler sağlamıştır. Yakın geçmişte biriken kanıtlar da bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci, tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabet (T2D) gibi metabolik bozuklukların patogenezinde potansiyel yeni bir katkıda rol oynadığını ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotasına ait kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), safra asiti ve biyoaktif lipidler gibi spesifik metabolitler, enteroendokrin L hücrelerinde eksprese olan reseptörlerini aktive ederek inkretin hormon sekresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu inkretin hormon peptidleri gastrointestinal sistem, beyin, yağ dokusu ve karaciğer gibi geniş bir organ ve doku yelpazesini etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünün anlaşılması ile prebiyotikler, probiyotikler ve fekal transplantasyon gibi yeni tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Bağırsak mikrobiyota modifikasyonu, obezitenin ve diyabetin önlenmesi veya sürecin tersine çevrilmesi için potansiyel bir terapötik strateji olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tip1 diyabet(T1D); tip2 diyabet(T2D); insülin direnci; obezite; mikrobiyota

### Abstract

Diabetes mellitus and obesity are very common health problems. These metabolic diseases have become a global health problem all over the world and have begun to increase rapidly in all ages, starting with childhood and adolescence in many countries. Until today, the desired success has not been achieved with calorie restriction and medical treatment. Recent studies have provided new targets for understanding the biochemical pathways involved in the development of obesity and diabetes. Recent evidence has also shown that intestinal microbiota plays a potential new role in the pathogenesis of metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D). Specific metabolites such as short chain fatty acids (SCFA), bile acid and bioactive lipids of the intestinal microbiota contribute to the regulation of incretin hormone secretion by activating receptors that are expressed on enteroendocrine L cells. These incretin hormone peptides affect a wide spectrum of organs and tissues such as the gastrointestinal tract, brain, fat tissue and liver. Understanding the role of intestinal microbiota in the pathophysiology of metabolic diseases has led to new therapeutic options such as prebiotics, probiotics and fecal transplantation. Intestinal microbiota modification may be a potential therapeutic strategy for the prevention of obesity and diabetes or the reversal of the process.

Keywords: Type1 diabetes (T1D); type2 diabetes (T2D); insulin resistance; obesity; microbiota



Geliş Tarihi / Received : 15.08.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 06.09.2017

\*Corresponding Author:

**Dr. Fatih KUZU**

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,  
DPÜ Kütahya Evliya Çelebi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kütahya

E-mail: drfkuzu@hotmail.com

## Giriş

Toplumların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanları daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. Son çeyrek yüzyılda doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek beslenme tarzı obezite ve diyabet prevalansında hızlı bir artışa yol açmıştır. Bu metabolik hastalıklar tüm dünyada küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş ve pek çok ülkede çocukluk ve adölesan çağdan başlayarak tüm yaş dönemlerinde hızla artmaya başlamıştır. Bu hızlı artış insan sağlığına yaptığı tehditlerin yanında ekonomik kaynakların da boşuna harcanmasına yol açmaktadır.

Diyet ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişiklikleri kilolu bireylerin tedavisi için köşe taşıdır. Ancak, yaşam tarzı değişiklikleri kalıcı kilo kaybı sağlamada etkili olamamıştır. Araştırmalar, kalori alımının azaltılmasının ve günlük fiziksel aktivite artışının ilk altı aylık süreçte toplam % 5-10'luk ağırlık kaybına neden olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak verilen kiloların üçte bir ile üçte ikilik kısmı tedavi sonlandırıldıktan bir yıl sonrasında, yaklaşık tamamı ise beş yıllık süreçte geri alınmaktadır. Bugüne kadar ilaçlar, obezitenin tedavisi için özellikle etkili olmamışken, son çalışmalar obezitenin gelişimi ile ilgili biyokimyasal yolları anlamaya yönelik yeni hedefler sağlamıştır.<sup>1,2</sup> Bu yeni hedeflere yönelik giderek artan kanıtlar, artan obezite ve diyabet prevalansının sadece insan genomundaki değişiklikler, beslenme alışkanlıkları veya günlük yaşantımızda ki fiziksel aktivitenin azalmasıyla bağlantılı olamayacağı fikrini desteklemektedir. Yakın geçmişte biriken kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci, tip 1 ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların patogeneğinde potansiyel yeni bir katkıda rol oynadığını ortaya koymuştur.<sup>1,3,4</sup>

Bu derlemede, obezite, insülin direnci, tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabet (T2D)'de ki bağırsak mikrobiyota değişiklikleri üzerine veriler sunulmuş, bağırsak mikrobiyotasının bu metabolik bozukluklar ile etkileşime geçebileceği olası mekanizmalar özetlenmiştir.

## Bağırsak Mikrobiyotası

Fetüsün intestinal mikrobiyotası doğum anında, anneden ve çevreden kaynaklanan bakteriler ile oluşmaktadır. Bu mikrobiyota kişiye özgüdür, doğumla beraber ekzojen ve endojen bir çok faktörden et-

kilenmektedir. İlk maruziyet olan doğumda dahi doğumun şekli floranın farklı bakterilerce kolonize olmasına yol açar.<sup>5,6</sup> Vajinal yolla doğan bebeklerde *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Sneathia* spp'den oluşan mikrobiyota maternal vajinal traktustan gelmektedir. Sezer-yan doğan bebekler ise maternal cilt bakterilerine maruz kaldığı için bağırsak mikrobiyotaları farklı yönde şekillenir ve ağırlıklı olarak *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium*'dan oluşan mikrobiyota rol oynar. Bebeğin beslenmesi de bu mikrobiyota yapısının şekillenmesinde önemli rol oynamaktadır. Formül mama ile beslenen bebeklerde emzirilen bebeklere göre farklı bir bağırsak mikrobiyota yapısı oluşmaktadır. Erken çocukluk döneminde anne sütüyle beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına *Actinobacteria*'lar ve özellikle *Bifidobacterium* cinsi hakimdir. Aynı zamanda mikrobiyota, katı gıdaların beslenmeye girişi ile diyetteki değişikliklerden etkilenerek çeşitli yeni suşlara zemin hazırlar ve zamanla yavaş yavaş yetişkin mikrobiyotası oluşur.<sup>7,8,9</sup> Dört yaşından sonra erişkin bağırsak florası yerleşir. Sonrasında ise genetik faktörler, yaşlanma, beslenme alışkanlıkları, coğrafik köken, yaşam tarzı, düzenli kullanılan ilaçlar ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ayrıca fiziksel egzersiz de bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebilir, artan fiziksel aktivite yararlı mikrobik türlerin konsantrasyonunu artırabilir.<sup>10</sup>

Solunum yolları, oral, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sisteme yayılmış olan floranın sayısal açıdan en yoğun olduğu organ ise kolondur. Sadece kolonda, bir insan vücuduna ait tüm hücre sayısı kadar bakteri bulunmaktadır.<sup>11,12</sup> Kalın bağırsak içeriğinin her gramı için 10<sup>11</sup>'den fazla bakteri içermektedir ve intestinal sistemin en yüksek bakteri sayısını içerir. Ağız 10<sup>12</sup>, ardından ileum 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> bakteri içerirken, diğer yandan jejunum 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup>, mide ise 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> ile en az bakteri sayısına sahiptir.<sup>13</sup>

İnsan bağırsak mikrobiyotası bakterileri, mantarları, virüsleri ve diğer ökaryotik türleri de içeren 100 trilyon (10<sup>14</sup>) hücreden oluşmaktadır. Bu karmaşık, farklı topluluklar muazzam enzimatik yeteneğe sahiptir ve böylece ana fizyolojinin düzenlenmesinde temel bir rol oynarlar. Bugüne kadar filum olarak bilinen yaklaşık 100 büyük bakteri grubu tanımlanmıştır ve her biri farklı biyokimyasal yeteneklere sahiptir. Yetişkin sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotası altı bakteri filumunun hakimiyeti altındadır: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verru-

microbia. Firmicutes ve Bacteroidetes birlikte % 90'dan daha fazla bir orana ulaşabilirken, diğer filum temsilcilerinin oranı % 2 ile % 10 arasında değişir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası karbonhidrat fermantasyonu, besin emilimi, patojen bakterilerden korunma ve metabolik bozuklukların düzenlenmesi için vazgeçilmezdir. Yerleşik bağırsak mikrobiyotası hem doğal hem de adaptif immun yanıtları aktive edebilen bir takım bileşenler de içermektedir.<sup>10,11,14</sup>

### Metabolitlerin Mikrobiyal Regülasyonu

Bağırsak mikrobiyotasının önemli bir rolü, diyet polisakaritlerini hidrolize ve fermente ederek monosakkaritler ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretmektir. Bu yağ asitleri bağırsakta absorpsiyona uğrayarak enerji için kullanılır. Asetat, propiyonat ve butirat gibi KZYA'lar insan enerji kaynaklarına yaklaşık % 5 ile % 10 düzeyinde katkıda bulunur. KZYA'lar, enerji substratı rollerine ek olarak, gıda veya enerji alımı ve inflamatuvar süreçlerde düzenleyici olarak da işlev görür. KZYA'ların tokluk artışı ve besin alımının azalması ile ilişkili olduğu da iyi bilinmektedir.<sup>1</sup> Aynı zamanda periferik kan mononükleer hücrelerde, kolon epitel hücrelerinde ve özellikle adipositlerde eksprese olan G proteine bağlı reseptör 41(GPR41) ve GPR43 aktivasyonu ile sinyal verme eylemlerine katılırlar. Asetat tercihen GPR43'ü in vitro olarak aktive eder, butirat ise GPR41 üzerinde güçlü bir etki gösterir. Propiyonat hem GPR41 hem de GPR43 için seçicidir. En önemlisi GPR41 ve GPR43'in enerji düzenleyici etkileri mikrobiyota bağımlıdır.<sup>5,6,8</sup> GPR41'in aktiflenmesinin leptin seviyesinin artmasına, nöropeptit Y'nin azalmasına ve glukagon like peptid -1 (GLP1) artışına, GPR43'ün aktiflenmesinin ise propionat ve asetat üzerinden adipogenezin artmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>15,16,17</sup>

Safra asitleri, karaciğerdeki kolesterolden sentezlenen ve çoğunlukla diyet yağının ve yağda çözünen vitaminlerin sindirim ve emilimini kontrol etmek için bağırsağın lümenine salınan steroid asit ailesidir. Primer safra asitleri kenodeoksikolik asit ve kolik asit karaciğerde sentez edildikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilerek safraya atılırlar. Konjuge edilen primer safra asitleri intestinal mikrobiyota yardımı ile dekonjuge ve dehidrolize edilirler. Bu reaksiyonlar sonucunda sekonder safra asitleri, litokolik asit ve deoksikolik asit oluşur. Ancak son dönemlerdeki çalışmalarda safra asitlerinin metabolizma basamaklarında hormon benzeri

etkiler gösterdiği saptanmıştır.<sup>18</sup> Yapılan bir hayvan çalışmasında antibiyotik ile tedavi edilen germ-free farelerde taurin konjuge safra asitlerinin baskın olduğu bildirilmesine rağmen, yakın tarihli başka bir çalışmada kontrol farelerinin bağırsak ve serumundaki safra asit profillerinin germ-free farelerin safra asit profillerinden oldukça farklı olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>19,20</sup> Dahası, probiyotiklerin uygulanması, bağırsak mikrobiyota yapısının değişmesi ve artmış safra asidi dekonjügasyonu ile sonuçlanmıştır. Özellikle, artmış probiyotik bakteri uygulanması, farnesoid X reseptörü (FXR) yoluyla hepatik safra asidi sentezinin indüksiyonu ile ilişkilendirildi. Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda G-protein ile birleştirilmiş safra asidi reseptör 1'i (TGR5) regule etmektedir. Ek çalışmalar, safra asidi-TGR5-cAMP sinyal yolağının yağ dokusunda enerji harcamasını arttırdığını ileri sürmüştür. Sonuç olarak, spesifik kommensal mikrobiyota safra asit sentezi modülasyonu, reabsorpsiyonu, FXR ve TGR5 gibi reseptörlerle etkileşim yoluyla metabolik olayların gelişimini düzenleyebilir.<sup>18-21</sup> Safra asitleri ile metabolik olaylar arasındaki ilişkide en çok üzerinde durulan konu ise insülin direnci ve diyabettir. İntestinal L hücrelerindeki TGR5 reseptörünün uyarılması ile inkretin peptitlerden GLP1 salınımının uyarıldığı gösterilmiştir. GLP1 glukoz homeostazında önemli bir yere sahip olup, pankreas B hücrelerinden insülin salınımını uyarırken, glukagon salınımını baskılamaktadır. Bu bulgu ise safra asiti ve diyabet ilişkisinin somut bir kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>18,22</sup> Safra asitlerinin metabolik yollar için sinyal molekülleri olarak hareket ettiği açıkça görülmektedir. Spesifik kommensal bakterilerin ilave olarak verilmesinin obezite ve T2D gibi metabolik hastalıklarda bu değişmiş safra asitlerinin potansiyel rolünü düzenleyip düzenlemeyeceği konusunda temel sorunlar hala varlığını sürdürmektedir.<sup>18</sup>

Bağırsak mikrobiyotasında ki spesifik değişiklikler aynı zamanda N Oleoyl ethanolamide (OEA) ve 2-oleoyl glycerol (2-OG) düzeyinde artışa yol açar. Bu biyoaktif lipitler endokannabinoid ailesine aittir ve GPR119 reseptörünün ligandları olarak görev yaparlar. Yapılan bir çalışmada Akkermansia muciniphila uygulamasının, endokannabinoid sisteme ait olan biyoaktif lipid 2-OG'ün bağırsak düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür.<sup>23</sup>

### Metabolik Endotoksemi

Bağırsak bariyerinin bozulması çeşitli patolojik durumlarda gözlen-

miş ve birden fazla hastalığın patofizyolojik sürecinde yer almıştır. Obezite, insülin direnci ve diyabet intestinal lümeninden bağırsak bakterileri veya bağırsak bakteri bileşenlerinin kan dolaşımı ve dokulara anormal translokasyonuna yol açan artmış bağırsak permeabilitesi ile ilişkilidir. Lipopolisakkarit (LPS) isimli gram-negatif bakteri hücre duvarı bileşenlerinin plazma seviyesinde ki artışı, bağırsak bariyer aktivitesinde ki bu değişikliklere yol açmaktadır. Metabolik endotoksemi olarak tanımlanan plazma LPS düzeyindeki artışın, insülin direnci, obezite ve T2D ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon ve metabolik bozuklukları tetiklediği gösterilmiştir. Bu metabolik inflamasyon, interlökin (IL) -6, IL-1 veya tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'yı da içeren sitokinlerin orta derecede üretimine katkıda bulunarak sellüler insülin sinyalizasyonuna zarar verir. Sonuç olarak insülin direnci ve diyabete yol açar.<sup>18-25</sup>

Obezite ve T2D'de bağırsak bariyer işlevindeki değişikliklerle ilgili temel oyuncuların biri bağırsak mikrobiyotasıdır. Nitekim, obezitenin de bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bağırsak bariyerinde ki değişikliklerin metabolik endotoksemi başlangıcı, inflamasyon, obezite ve T2D ile ilişkili metabolik bozukluklara etkileri göz önüne alındığında, bu patolojiden sorumlu alttaki mekanizmaları ve bağırsak permeabilitesindeki artışı tersine çevirebilecek potansiyel fırsatları belirlemek son derece önemlidir.<sup>23,25</sup>

İntestinal Mikrobiyotanın Diyabet ve Obezite ile İlişkili Mekanizması  
GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) glukoz homeostazının düzenlenmesinde görev alan iki önemli bağırsak kökenli inkretin hormondur. GLP-1 öğünlerden sonra, kan dolaşımına salınarak GLP-1R reseptörü aracılığıyla, glukoz bağımlı insülin salınımını ve pankreas beta hücrelerinde insülin biyosentezini stimüle eder. İnsülinotropik faaliyetin dışında, GLP-1 glukagon salınımını baskılar, beta hücre kütesini artırır, gastrik boşalmayı inhibe eder ve gıda alımını azaltır. Peptid YY (PYY), dolaşıma yemeklere ve lümendeki yağ varlığına cevaben distal intestinal L hücreleri tarafından salınır. PYY3-36, PYY'nin dolaşımdaki major formu, hipotalamik NPY-Y2 reseptörlerine bağlanır ve gıda alımını azaltır. Obez kişiler, obez olmayan kişilere göre test öğünü sonrası daha düşük PYY düzeyine sahiptir.<sup>26,27</sup>

Günümüze değin, bağırsak bariyer fonksiyonlarına karıştığı ve enteroendokrin hücreler tarafından üretildiği bilinen ana enteroendokrin peptid GLP-2'dir. Bu peptid L hücreleri tarafından üretilir; beslenme durumuna göre salınımı düzenlenir ve intestinal besin absorpsiyon kapasitesini artırır. Önemlisi, GLP-2 farklı mekanizmalar yoluyla bağırsak bariyer işlevlerini sürdürür. Birincisi, GLP-2'nin bağırsak üzerine trofik etkisinden dolayı epitel hücre proliferasyonunu başlattığı gösterilmiştir. İkincisi, GLP-2 epitel hücrelerini birbirine bağlayan proteinlerin yani sıkı bağlantı proteinlerinin (zonula occludens (ZO)-1, occludin) ekspresyonunu arttırmaktadır. Üçüncü olarak da GLP-2'nin Paneth hücreleri tarafından üretilen antimikrobiyal peptidlerin sentezlenmesini kontrol ederek doğal bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde yer aldığı kısa süre önce tespit edilmiştir.<sup>18-25</sup>

Bağırsak mikrobiyotasına ait KZYA, safra asiti ve biyoaktif lipidler gibi spesifik metabolitler, enteroendokrin L hücrelerinde eksprese olan GPR41, GPR43, GPR119 ve TGR5 gibi reseptörleri aktive ederek inkretin hormon sekresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Uyarılmış enteroendokrin L hücreleri, insülin salınımını uyarır ve kan şekerini regüle eden GLP-1, GLP-2, GIP ve PYY gibi inkretin hormon peptidleri salgılar. Bu peptidler gastrointestinal sistem, beyin, yağ dokusu ve karaciğer gibi geniş bir organ ve doku yelpazesini etkilemektedir. Sonuç olarak, bağırsak bariyeri fonksiyonu düzenlenmesi, glukoz ve enerji homeostazındaki iyileşmeler ile obezite ve T2D gibi metabolik bozukluklara karşı koruma sağlanmaktadır.<sup>18,23,25</sup>

### **Obezite, İnsülin Direnci ve Bağırsak Mikrobiyotası**

İnsan bağırsak mikrobiyotası, obezite ve insülin direnci patogenezinde önemli araçlardan biridir. Mikrobiyota, metabolik regülasyonda koruyucu işlevlere sahiptir. Glikoz ve lipid metabolizmasında aktif rol oynamaktadır. Birtakım ekstrinsik ve intrinsik faktörler bağırsak mikrobiyotasında bozulmalara yol açabilir. Mikrobiyotada ki bozulmalar ve fonksiyonel çeşitliliğin azalması ile disbiyoz dediğimiz sağlıksız bir flora oluşur. Günümüzde, intestinal disbiyozis obezite ve diyabet patofizyolojisini anlamak için çok önemlidir. Bağırsak mikrobiyotasında, yağ depolarının düzenlenmesi ve obezite ile ilişkili hastalıkların gelişimi arasındaki karışıklığı açıklamak için önerilen mekanizmalardan biri metabolik endotoksemi'dir.

Özellikle, anormal bağırsak mikrobiyota yapısı, konakçıyı sistemik LPS maruziyetine duyarlı hale getiren kronik düşük dereceli bir inflamasyonu tetikleyebilir. Gram-negatif bakterilerin dış zarından türetilen bu büyük glikolipid molekül yağlanma, insülin direnci ve trigliseridlerin de novo sentezi ile bağlantılı doğal bağışıklık sistemi tepkisinin indükleyicisidir. LPS, TLR4'e ve onun yardımcı reseptörlerine bağlanarak bir dizi tepkime başlatır ve sonuçta, glikoz ve insülin metabolizmasının modülasyonuna müdahale eden proinflamatuar moleküllerin salınmasına neden olur.<sup>10</sup>

Yüksek yağlı diyetin bağırsak mikrobiyotasında gram-negatif türlerin oranını artırması ve böylece LPS gibi bakteri fragmanlarının artmış bir bağırsak emilimine katkıda bulunması da varsayılan mekanizmalar arasındadır. Ancak, metabolik endotoksemi olarak tanımlanan dolaşımdaki artmış LPS seviyesi, septik şokta gözlenen LPS seviyesinden daha düşük düzeydedir. Farelerde deneysel olarak indüklenen endotoksemi, yüksek yağlı beslenen farelerde gözlemlenene benzer vücut ağırlığı artışı, açlık hiperglisemisi ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır.<sup>33</sup> Özellikle yağlı beslenme, obezite, T2D ve LPS arasındaki ilişki, insan deneklerde yapılan sayısız çalışmalarda gösterilmiştir.

Hem insanlarda hem de hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyota çalışmaları, obezitenin patogeneziindeki rolünü netleştirmeye yardımcı olmuştur. Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin hepatik steatoz ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes oranını artırdığı gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotası ile metabolik hastalıklar arasında ki ilişkiyi gösteren ilk çalışmalardan biri Gordon laboratuvarında Ley ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışma aşırı iştah ve aşırı obezitesi ile dikkati çeken leptin eksik farelerin, kontrol farelerden daha az Bacteroidetes ve daha fazla Firmicutes içerdiğini göstermiştir.<sup>18,28</sup> Aynı zamanda zayıf ve obez hayvanlardaki mikrobiyota farklılıklarının ilk doğrudan kanıtını sağlamıştır. Bu bulguyu desteklemek amacıyla, Gordon laboratuvarından yapılan bir takip çalışmasında ise obez insan deneklerinde, zayıf olanlardan daha az bakteroidetes ve daha fazla Firmicutes gözlenmiştir. Bacteroidetes oranı, yağ ve karbonhidrat kısıtlı diyetle ve kilo kaybıyla birlikte artmıştır.<sup>18,29</sup> Obezite ve insülin direncinde Firmicutes/Bacteroidetes oranının artışı gösteren çalışmalar olmasına rağmen, vücut kitle indeksi ile

Firmicutes/Bacteroidetes oranı arasında ilişki olmadığını veya ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>30-32</sup>

Sağlıklı mikrobiyotanın diyet polisakkaritlerinden ürettiği KZYA'lar ile mevcut yolları aktive ederek, insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu özelliğinden dolayı izole butirat uygulaması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bütiratın deneysel çalışmalarında insülin sensitivitesinde ve kahverengi yağ dokusu birikiminde düzelmeye sağladığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Eubacterium Hallii, Firmikutes flimunun Lachnospiraceae familyasına ait anaerobik, Gram pozitif, katalaz negatif ve butirat üreten bir bakteridir. İlginç olarak, monosakkaritlerden butirat üreten Roseburia ve Faecalibacterium gibi diğer bağırsak bakteriyel izolatlarının aksine, E. hallii proksimal ince bağırsak gibi düşük bir pH ortamında laktat ve asetatın butirat üretme kapasitesine sahiptir. Son yıllarda yapılan birkaç deneysel çalışmada E. Hallii'nin oral olarak uygulanması sonucu insülin sensitivitesi üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>35,36</sup> Duncan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, obez insanlar için karbonhidrat alımının azaltılması, dışkılarında bütirat seviyelerinin azalmasına, Roseburia spp. ve Eubacterium rectale gibi bütiratı üreten bakterilerin bolluğunun azalmasına da neden olmuştur.<sup>32,37</sup> Lin ve arkadaşları da farelerde bütirat ve propiyonatin oral yoldan verilmesinin plazma GLP-1 ve GIP seviyelerini önemli ölçüde artırdığını gözlemledi. PYY seviyelerinde ılımlı bir artış ile birlikte düzelmiş oral glikoz toleransı, azalmış açlık insülini ve azalmış leptin seviyeleri eşlik etmekteydi. Bu fenomen insülin duyarlılığında gözlenen iyileşmelerle tutarlıdır.<sup>38</sup> Bir fare deneyinde yüksek yağlı diyet alan farelerden gaita alınarak normal diyet uygulanan farelerin bağırsaklarına nakledilmiştir. Normal diyetle beslenen farelerin bağırsak duvarı devamlılığında bozulma, dolaşımdaki endotoksinlerde artma, TLR-2 ve TLR-4 düzeylerinde artma, nöroinflamasyonda artma, serebrovasküler homeostaziste bozulma ve davranış değişiklikleri saptanmıştır. Obez tip barsak mikrobiyotasının daha obezite oluşmadan immünojenik ve davranışsal değişikliklere neden olması ilginç bir bulgudur.<sup>39</sup> Bağırsak mikrobiyota modifikasyonu, obezitenin önlenmesi veya tersine çevrilmesi için potansiyel bir terapötik strateji olabilir. Çünkü çalışmalar, sağlıklı mikrobiyotanın ikinci bir konakçıya transferinin de metabolik sendromu tersine çevirebileceğini ve önleyebileceğini göstermiştir.



Obez olan hastalarda cerrahi olarak midenin küçültülmesi veya bağırsakların bir kısmının by-pass edilmesi son yıllarda önem kazanmış bir yöntemdir. Şimdiye kadar kilo kaybı için en etkili tıbbi müdahalenin Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) cerrahisi olduğu bulunmuştur; bu da obez hastalarda T2D riskini ve kardiovasküler hastalık riskini azalmaktadır. Bu cerrahi işlem gastrik remnantta ve proksimal ince bağırsakta asit maruziyetinde değişikliklere yol açar. Alınacak besin tipini, miktarını ve absorpsiyonunu sınırlamakta, bağırsak dismotilitesine neden olmaktadır. Bunların hepsi de bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere katkıda bulunacaktır. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir insan çalışmasında, RYGB cerrahisinden sonra saptanan bağırsak mikrobiyotasının, normal kilolu veya obez bireylerden farklı olduğu bulunmuştur. Özellikle Firmicutes, kilolu ve obez bireylerde egemendir ancak gastrik by-pass sonrası belirgin şekilde azalmıştır. Gammaproteobakteriler ise orantısız olarak artmıştır.<sup>40</sup> Liou ve arkadaşları da fare modelleri üzerinde yaptıkları bir hayvan çalışmasında RYGB operasyonu sonrası Gammaproteobakterilerin ve Verrucomicrobia'nın (Akkermansia müsiniphila) hızlı ve sürekli bir artış gösterdiğini doğrulamışlardır. RYGB sonrası konakçıdan alınan bağırsak mikrobiyotası germ free farelere transfer edildiğinde kilo kaybı ve azalmış yağ kitlesi ile sonuçlanmaktadır. Placebo cerrahisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar alınmamıştır. Sonuç olarak, bu transfer deneyleri, bağırsak mikrobiyotasının obezite indüksiyonunda ve düzenlenmesinde nedensel bir belirteç görevi görebileceği yönündeki öneriyi kuvvetle desteklemektedir.<sup>41</sup> Son zamanlarda RYGB cerrahisi ve mikrobiyota üzerine yapılan çalışmalarda cerrahi öncesi azalmış Bacteroides / Prevotella oranının cerrahi sonrasında arttığı, kilo kaybı ve insülin duyarlılığında iyileşmeler ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, kilo kaybının ve genel inflamatuvar durum değişikliklerinin de bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceğini göstermektedir.<sup>42,43</sup>

## Tip 2 Diyabet ve Bağırsak Mikrobiyotası

Genetik yatkınlık, obezite, visseral adipozite, kronik inflamasyon, insülin direnci, metabolik sendrom, hücre defekti T2D'in patogenezi içindeki temel öğelerdir. Yüksek kalorili gıda alımındaki artış ve fiziksel aktivitedeki azalma ise hastalığın ortaya çıkışındaki ana unsurlardır. Son zamanlarda giderek artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının T2D gelişiminde kritik bir rol oynadığını göstermiştir.

Metabolik endotoksemi, inkretin salgılamasındaki değişiklikler ve bütirat üretimi, mikrobiyotanın insülin direnci ve T2D üzerindeki etkisini açıklamak için önerilmiş mekanizmalardır.<sup>10,24,25</sup>

Sindirilemeyen karbonhidratların fermantasyonu sadece bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirmekle kalmaz aktivitesini de artırır, aynı zamanda dolaşıma ulaşabilen biyoaktif metabolitlerin modülasyonuna katkıda bulunur. Prebiyotik fermantasyonun KZYA üretimini desteklediği göz önüne alındığında, muhtemelen prebiyotikle ilişkili fizyolojik etkilerin bazıları doğrudan bu tür metabolitler tarafından düzenlenmektedir. KZYA'lar, prebiyotiklerin fermantasyonu ile üretilmelerine ek olarak, kompleks karbonhidratların sindirimi sonucunda oluşturulabilmektedir. Bu metabolitlerin insülin hassasiyetini ve enerji metabolizmasını, santral sinir sistemi de dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik yollar üzerinden etkilediği gösterilmiştir. Aslında, bu metabolitler glukoz ve enerji metabolizması ile ilgili GLP-1, GLP-2, GIP ve NPY gibi birkaç bağırsak hormonu seviyesini değiştirerek insülin salgılanmasını uyarmakta, kan glukoz seviyesini düşürmektedir.<sup>16,18,25,27</sup>

Bugüne kadar, ürettiği metabolitler ile bu bağırsak hormonları üzerinde biyoaktif etkileri olan spesifik bakteri türlerinin rollerini belirleyen çok az çalışma yapılmıştır. İlginçtir, mukus katmanında bulunan ve müsin degrade eden gram negatif bakteri Akkermansia müsiniphila, obez ve diyabetik farelerde sağlıklı farelere göre daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Dört hafta boyunca günlük Akkermansia müsiniphila uygulaması ile yüksek yağlı diyet indüklü obezite ve diyabetin tersine döndüğü gösterilmiştir. Akkermansia müsiniphila'nın bağırsak bariyer işlevinde özel bir rol oynadığını gösteren güçlü kanıtlar vardır. Yakın tarihli bir çalışmada, Akkermansia muciniphila'nın yüksek yağlı beslenmiş farelerde bağırsak mukozal bariyer fonksiyonunu iyileştirerek metabolik endotoksemi ve inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bağırsak mukozal bariyerinde ki iyileştirici etkisini enteroendokrin L hücreleri vasıtasıyla yapabileceği önerilmiştir.<sup>23,25</sup>

Bacteroides acidifaciens ile yapılan çalışmada ise adipoz dokuda PPAR aracıyla yağ oksidasyonu yaparak ve GLP-1 yarı ömrünü uzatarak konakçı adipozitesini ve insülin direncini düzenlediği gösterilmiştir. Bacteroides acidifaciens tarafından salgılanan metabolit-

lerin, bağırsak epitel hücrelerinden dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enziminin daha düşük seviyede salgılanmasına neden olması, bu etkiye kritik bir rol oynayabilir. Ayrıca GLP-1 yarı ömrünü uzatması ve DPP-4 enzimini düşük seviyelerde tutmasından dolayı, T2D'ye yönelik potansiyel bir tedavi adayıdır.<sup>44</sup> Bir insan metagenom çapraz ilişki çalışmasında, T2D hastalarında spesifik bağırsak mikroorganizmaları ile bakteri genleri ve metabolik yollar arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu hastalar da diyabetik olmayanlara kıyasla *Lactobacillus spp* daha yüksek seviyede gösterildi. *Lactobacillus spp* yoğunluğu açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken, *Clostridium spp* yoğunluğu açlık glikoz, HbA1c, insülin, C-peptid ve plazma trigliseridleri ile negatif olarak ilişkiliydi. *Clostridium spp* adiponektin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ile de pozitif ilişkiliydi.<sup>10,45</sup> Son zamanlarda yapılan iki çalışma bağırsak mikrobiyotasının T2D gelişimine önemli katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Her iki çalışmada, diyabetik bağırsak mikrobiyotasında düşük konsantrasyon da *Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii* (bütirat üreten bakteriler) gösterilirken, daha yüksek seviyelerde *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* ve *Clostridiales* üyeleri gösterilmiştir.<sup>10,46,47</sup>

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise denekler T2D, prediyabet (preDM) ve normal glikoz toleransı(NGT) olarak üç gruba ayrılmış ve her grubun bağırsak mikrobiyotasının farklı olduğu ortaya konmuştur. NGT grubunda, preDM gruba göre bütirat üreten *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* daha yoğun saptanmış. *Verrucomicrobia* hem preDM hem de T2D gruplarında, NGT grubuna kıyasla daha düşük yoğunlukta idi. Bu sonuçlar açık bir şekilde göstermektedir ki, T2D hastalarının bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerden farklı olmasının yanında, mikrobiyotada ki değişiklikleri glikoz intoleransının ilerlemesiyle de ilişkilidir.<sup>48</sup>

Son zamanlar da, endokannabinoid (eCB) sistemin de inflamasyon ve diyabet ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Prebiyotik beslemeye bağlı bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler, obez farelerde bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır. Obez farelerde CB1 reseptörünün bloke edilmesi bağırsak bariyer işlevini geliştirir. Bu, eCB sisteminin sıkı bağlantılı proteinlerin dağılımı ve lokalizasyonu

yoluyla bağırsak permeabilitesini modüle ettiğini göstermektedir. Bermudez-Silva ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cannabinoid CB2 reseptör aktivasyonunun farelerde glikoz toleransını iyileştirdiğini, CB1 reseptör blokajının ise CB2 reseptör agonist etkisini taklit ettiğini göstermişlerdir. Veriler, eCB sisteminin CB1 ve CB2 reseptörlerinin etkileşimi yoluyla glikoz homeostazını modüle ettiğini önermektedir. CB2 reseptör ekspresyonundaki değişiklikler, *Lactobacillus takviyesi* ile pozitif ve *Clostridium takviyesi* ile negatif korelasyon gösterir.<sup>49</sup>

Bağırsak mikrobiyotası ve spesifik ilişkili metabolitlerin, glikoz ve enerji homeostazının kontrolünde kilit ortaklar olduğu açıkça görülmektedir. Bu düzenlemenin altında yatan mekanizmalar halen belirsiz olsa da, bağırsak mikrobiyotası obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisinde önemli bir potansiyel hedef oluşturmaktadır.

### Tip 1 Diyabet ve Bağırsak Mikrobiyotası

T1D çevresel uyarılma sonucu genetik olarak yatkın bireylerde, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin immün hücre aracılı yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Pankreatik -hücreleri ile immün hücreleri arasındaki etkileşim, T1D'nin gelişimine yol açar. Bağışıklık sistemi hücrelerini veya sinyal yollarını hedefleyen stratejilerin T1D'yi önlemede ve tersine çevirmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, son yıllarda gelişmiş ülkelerde, özellikle küçük çocuklarda, T1D insidansında % 3-4'lük bir artış olmuştur. Çevresel faktörlerin T1D gelişiminde önemli olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, çevresel faktörler T1D'nin doğal seyrinin çeşitli aşamalarında etkili olmasının yanı sıra ortaya çıkmasında da etkilidir. T1D'nin öngörülen çevresel tetikleyicileri enfeksiyonlar ve beslenme faktörleridir. Enterovirüsler ve Cocksackie B virüsü ile yapılan çalışmalar viral enfeksiyonun adacık otoimmünitesini tetikleyebileceğini göstermektedir. Virüse ek olarak, inek sütü ve gluten gibi çeşitli gıdaların veya gıda bileşenlerinin T1D gelişimini etkilediği de gösterilmiştir. İnek sütünde bulunan kazein gibi bileşenler bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir ve potansiyel olarak T1D insidansını artırabilir. Gıda kaynaklı gluteninde barsak geçirgenliğini değiştirerek T1D gelişimini etkilediği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, glutensiz bir diyet ile tedavi edilen farelerin bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler görülmüş ve T1D'den korunma

sağlanmışır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile T1D patogenezinde, özellikle bağırsak mikrobiyotasının etkisi gösterilmiştir.<sup>50-53</sup>

İnsanlarda T1D için yapılan ilk bağırsak mikrobiyota çalışmasında, T1D'li dört Finlandiyalı çocuk ile yaş ve HLA-DQ uyumlu dört sağlıklı çocuk arasında ki mikrobiom karşılaştırılmış. 16S rRNA sekanslama yöntemini kullanarak, sağlıklı kontrollere kıyasla, T1D'li çocukların fekal mikrobiyomunda daha düşük çeşitlilik ve stabilize saptanmıştır. İnsan Mikrobiyom Projesi'ndeki son verilerde, bağırsak mikrobiyomunun daha yüksek çeşitlilik ve stabilitesinin sağlıklı ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, takip çalışmasında, T1D gelişen çocuklarda, Bacteroidetes oranının adacık spesifik otoantikor pozitif çocuklarda otoantikor negatif çocuklardan daha fazla bulunduğu saptanmıştır.<sup>54,55</sup> Bağırsaktaki hücresel ve moleküler değişikliklerden bağırsak mikrobiyotasının sorumlu olduğuna işaret eden çok fazla kanıt bulunmamaktadır. Yine de, bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının butirat gibi anti-inflamatuar metabolitlerinin, bağırsak bariyer fonksiyonunu arttırarak bağırsak permeabilitesini etkileyebildiği gösterilmiştir. Beta hücre otoimmünitesi olan çocuklarda, butirat üreten Clostridium kümeleri XIVa ve IV bakterilerinin bolluğu azalmıştı. Butirat laktattan metabolize edilebilir. T1DM'li çocuklar Bifidobacterium adolescentis gibi düşük sayıda laktat üreten bakteriye sahiptir. Bu çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri yoluyla bağırsak permeabilitesini etkileyebileceğine dair destekleyici deliller sağlamıştır.<sup>54,55</sup>

Streptokok ve T1D arasındaki ilişki çocuk yaş grubun da yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Streptokok prevalansı Bacteroidetes ile negatif korelasyona sahip olsa da, genç diyabetik çocuklarda daha yaygın görülmüştür. Bacteroides ile streptokoklar arasındaki muhtemel benzerlik, T1D gelişimindeki rolleridir. İkisi de moleküler taklit yoluyla GAD otoimmünitesinin tetikleyici olabilecek glutamat dekarboksilaz üretmektedir. İki veya daha fazla diyabetle ilgili otoantikor pozitif olan çocuklarda Bacteroides'in bolluğunun GAD otoimmünitesi ile sıkı bağlantısı vardır.<sup>55</sup>

Mevcut kanıtlar, azalmış bakteriyel ve fonksiyonel çeşitlilik de dahil olmak üzere, T1D gelişiminde disbiozisin rolü olduğunu önermiştir. Buna Treg indüksiyonundaki azalmadan dolayı bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu ve artmış enflamasyon da eşlik etmek-

tedir. Bağırsak mikrobiyotasının otoimmünitedeki rolünden dolayı, T1D'nin gelişimini önlemek üzere bağırsak bağışıklığını hedefleyen tedaviler geliştirilebilir. Yaşamın erken evrelerinde bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan küçük değişiklikler, erişkin dönemde normal bağırsak bağışıklığı homeostazında derin etkilere sahip olacaktır. Bu nedenle, antimikrobiyal vankomisin ile erken yaş tedavisi Akkermansia müsiniphila konsantrasyonunu artırabilir ve non-obez diyabetik (NOD) faresinde diyabet insidansını düşürebilir. Yine farelerle yapılan bir çalışmada, gram negatif bakterileri hedef alan antibiyotiklerle tedavi edilen NOD annelerinden alınan yavrularda, T1D gelişiminin azaldığı ve geciktiği görülmüştür. Erken dönemde probiyotik bileşik VSL 3'ün uzun süreli uygulanması, NOD farelerinde IL-10 veya TGF'ye bağımlı mekanizma ile T1D gelişimini önlemiştir. Korunan farelerde insülin azalması ve beta hücre yıkımında azalma görülmüştür. Dahası, genetik olarak değiştirilmiş bağırsak bakterilerinin uygulanması diyabeti tersine çevirebilir. Genetik olarak modifiye edilmiş Lactococcus lactis'in tek başına veya düşük dozda, sistemik anti-CD3 ile kombinasyon halinde oral olarak verilmesi, NOD farelerinde yeni başlayan T1D'yi tersine çevirebilir. Erken yaşlardaki bu tedaviler bağırsak bariyer fonksiyonu, sitokin üretimi ve diyabet hastalığının gelişimi üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyota uygulaması, T1D'yi başarıyla önleyip süreci tersine çevirse de, insanlarda bu terapötik stratejinin uygulanması henüz test edilmemiştir. En önemli engel, iyi tanımlanmış genetik içerik ve metabolik ürüne sahip mikrobiyal karışımların üretiminin olmamasıdır.<sup>56-60</sup>

### **Obezite ve Diyabet için Tedavi Stratejileri**

Prebiyotikler sindirime dirençli inülin, fruktooligosakaritler, galaktooligosakaritler veya laktüloz gibi fermente edilebilir polisakaritlerdir. KZYA üretimini, Bifidobakteri ve Lactobacillus gibi yararlı bakterilerin büyümesini teşvik eden, yapay olarak bu liflerle zenginleştirilen besinler prebiyotikler olarak tanımlanır. Sağlıklı insanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar prebiyotik tüketiminin açlığı azalttığı ve tokluğu artırdığını ortaya koymuştur. Prebiyotiklerin mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek metabolik belirteçlere olan bu olumlu katkısı, KZYA'nın indüklediği değişikliklerden kaynaklanmaktadır.<sup>24,61,62</sup>

Probiyotikler, uygun miktarda verildiğinde insan sağlığı üzerinde



roorganizmaları ile bakteri genleri ve metabolik yollar arasında anlamlı korelasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu hastalar da diyabetik olmayanlara kıyasla *Lactobacillus* spp daha yüksek seviyede gösterildi. *Lactobacillus* spp yoğunluğu açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterirken, *Clostridium* spp yoğunluğu açlık glikoz, HbA1c, insülin, C-peptid ve plazma trigliseridleri ile negatif olarak ilişkiliydi. *Clostridium* spp adiponektin ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ile de pozitif ilişkiliydi.<sup>10,45</sup> Son zamanlarda yapılan iki çalışma bağırsak mikrobiyotasının T2D gelişimine önemli katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Her iki çalışmada, diyabetik bağırsak mikrobiyotasında düşük konsantrasyon da *Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii* (bütiyat üreten bakteriler) gösterilirken, daha yüksek seviyelerde *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* ve *Clostridiales* üyeleri gösterilmiştir.<sup>10,46,47</sup>

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise denekler T2D, prediyabet (preDM) ve normal glikoz toleransı (NGT) olarak üç gruba ayrılmış ve her grubun bağırsak mikrobiyotasının farklı olduğu ortaya konmuştur. NGT grubunda, preDM gruba göre bütiyat üreten *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii* daha yoğun saptanmış. *Verrucomicrobia* hem preDM hem de T2D gruplarında, NGT grubuna kıyasla daha düşük yoğunlukta idi. Bu sonuçlar açık bir şekilde göstermektedir ki, T2D hastalarının bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrollerden farklı olmasının yanında, mikrobiyotada ki değişiklikleri glukoz intoleransının ilerlemesiyle de ilişkilidir.<sup>48</sup>

Son zamanlar da, endokannabinoid (eCB) sistemin de inflamasyon ve diyabet ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Prebiyotik beslemeye bağlı bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler, obez farelerde bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır. Obez farelerde CB1 reseptörünün bloke edilmesi bağırsak bariyer işlevini geliştirir. Bu, eCB sisteminin sıkı bağlantılı proteinlerin dağılımı ve lokalizasyonu yoluyla bağırsak permeabilitesini modüle ettiğini göstermektedir. Bermudez-Silva ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cannabinoid CB2 reseptör aktivasyonunun farelerde glukoz toleransını iyileştirdiğini, CB1 reseptör blokajının ise CB2 reseptör agonist etkisini taklit ettiğini göstermişlerdir. Veriler, eCB sisteminin CB1 ve CB2 reseptörlerinin etkileşimi yoluyla glukoz homeostazını modüle etti-

ğini önermektedir. CB2 reseptör ekspresyonundaki değişiklikler, *Lactobacillus* takviyesi ile pozitif ve *Clostridium* takviyesi ile negatif korelasyon gösterir.<sup>49</sup>

Bağırsak mikrobiyotası ve spesifik ilişkili metabolitlerin, glikoz ve enerji homeostazının kontrolünde kilit ortaklar olduğu açıkça görülmektedir. Bu düzenlemenin altında yatan mekanizmalar halen belirsiz olsa da, bağırsak mikrobiyotası obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisinde önemli bir potansiyel hedef oluşturmaktadır.

### Tip 1 Diyabet ve Bağırsak Mikrobiyotası

T1D çevresel uyarılma sonucu genetik olarak yatkın bireylerde, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin immün hücre aracılı yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Pankreatik -hücreleri ile immün hücreleri arasındaki etkileşim, T1D'nin gelişimine yol açar. Bağışıklık sistemi hücrelerini veya sinyal yollarını hedefleyen stratejilerin T1D'yi önlemede ve tersine çevirmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, son yıllarda gelişmiş ülkelerde, özellikle küçük çocuklarda, T1D insidansında % 3-4'lük bir artış olmuştur. Çevresel faktörlerin T1D gelişiminde önemli olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, çevresel faktörler T1D'nin doğal seyrinin çeşitli aşamalarında etkili olmasının yanı sıra ortaya çıkmasında da etkilidir. T1D'nin öngörülen çevresel tetikleyicileri enfeksiyonlar ve beslenme faktörleridir. Enterovirusler ve Cocksackie B virüsü ile yapılan çalışmalar viral enfeksiyonun adacık otoimmünitesini tetikleyebileceğini göstermektedir. Virüse ek olarak, inek sütü ve gluten gibi çeşitli gıdaların veya gıda bileşenlerinin T1D gelişimini etkilediği de gösterilmiştir. İnek sütünde bulunan kazein gibi bileşenler bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir ve potansiyel olarak T1D insidansını arttırabilir. Gıda kaynaklı gluteninde barsak geçirgenliğini değiştirerek T1D gelişimini etkilediği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, glutensiz bir diyet ile tedavi edilen farelerin bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler görülmüş ve T1D'den korunma sağlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile T1D patogeneğinde, özellikle bağırsak mikrobiyotasının etkisi gösterilmiştir.<sup>50-53</sup>

İnsanlarda T1D için yapılan ilk bağırsak mikrobiyota çalışmasında, T1D'li dört Finlandiyalı çocuk ile yaş ve HLA-DQ uyumlu dört sağlıklı çocuk arasında ki mikrobiom karşılaştırılmış. 16S rRNA se-

kanslama yöntemini kullanarak, sağlıklı kontrollere kıyasla, T1D'li çocukların fekal mikrobiyomunda daha düşük çeşitlilik ve stabilite saptanmıştır. İnsan Mikrobiyom Projesi'ndeki son verilerde, bağırsak mikrobiyomunun daha yüksek çeşitlilik ve stabilitesinin sağlıklı ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, takip çalışmasında, T1D gelişen çocuklarda, Bacteroidetes oranının adacık spesifik otoantikor pozitif çocuklarda otoantikor negatif çocuklardan daha fazla bulunduğu saptanmıştır.<sup>54,55</sup> Bağırsaktaki hücresel ve moleküler değişikliklerden bağırsak mikrobiyotasının sorumlu olduğuna işaret eden çok fazla kanıt bulunmamaktadır. Yine de, bir çalışmada bağırsak mikrobiyotasının butirat gibi anti-inflamatuar metabolitlerinin, bağırsak bariyer fonksiyonunu arttırarak bağırsak permeabilitesini etkileyebildiği gösterilmiştir. Beta hücre otoimmünitesi olan çocuklarda, butirat üreten Clostridium kümeleri XIVa ve IV bakterilerinin bolluğu azalmıştı. Butirat laktattan metabolize edilebilir. T1DM'li çocuklar Bifidobacterium adolescentis gibi düşük sayıda laktat üreten bakteriye sahiptir. Bu çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri yoluyla bağırsak permeabilitesini etkileyebileceğine dair destekleyici deliller sağlamıştır.<sup>54,55</sup>

Streptokok ve T1D arasındaki ilişki çocuk yaş grubun da yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Streptokok prevalansı Bacteroidetes ile negatif korelasyona sahip olsa da, genç diyabetik çocuklarda daha yaygın görülmüştür. Bacteroides ile streptokoklar arasındaki muhtemel benzerlik, T1D gelişimindeki rolleridir. İkisi de moleküler taklit yoluyla GAD otoimmünitesinin tetikleyici olabilecek glutamat dekarboksilaz üretmektedir. İki veya daha fazla diyabetle ilgili otoantikor pozitif olan çocuklarda Bacteroides'in bolluğunun GAD otoimmünitesi ile sıkı bağlantısı vardır.<sup>55</sup>

Mevcut kanıtlar, azalmış bakteriyel ve fonksiyonel çeşitlilik de dahil olmak üzere, T1D gelişiminde disbiozisin rolü olduğunu önermiştir. Buna Treg indüksiyonundaki azalmadan dolayı bozulmuş bağırsak bariyer fonksiyonu ve artmış enflamasyon da eşlik etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının otoimmünitedeki rolünden dolayı, T1D'nin gelişimini önlemek üzere bağırsak bağışıklığını hedefleyen tedaviler geliştirilebilir. Yaşamın erken evrelerinde bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan küçük değişiklikler, erişkin dönemde normal bağırsak bağışıklığı homeostazında derin etkilere sahip olacaktır. Bu nedenle, antimikrobiyal vankomisin ile erken yaş teda-

visi Akkermansia müsiniphila konsantrasyonunu artırabilir ve non-obez diyabetik (NOD) faresinde diyabet insidansını düşürebilir. Yine farelerle yapılan bir çalışmada, gram negatif bakterileri hedef alan antibiyotiklerle tedavi edilen NOD annelerinden alınan yavrularda, T1D gelişiminin azaldığı ve geciktiği görülmüştür. Erken dönemde probiyotik bileşik VSL 3'ün uzun süreli uygulanması, NOD farelerinde IL-10 veya TGF'ye bağımlı mekanizma ile T1D gelişimini önlemiştir. Korunan farelerde insülit azalması ve beta hücre yıkımında azalma görülmüştür. Dahası, genetik olarak değiştirilmiş bağırsak bakterilerinin uygulanması diyabeti tersine çevirebilir. Genetik olarak modifiye edilmiş Lactococcus lactis'in tek başına veya düşük dozda, sistemik anti-CD3 ile kombinasyon halinde oral olarak verilmesi, NOD farelerinde yeni başlayan T1D'yi tersine çevirebilir. Erken yaşlardaki bu tedaviler bağırsak bariyer fonksiyonu, sitokin üretimi ve diyabet hastalığının gelişimi üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Hayvan modellerinde bağırsak mikrobiyota uygulaması, T1D'yi başarıyla önleyip süreci tersine çevirse de, insanlarda bu terapötik stratejinin uygulanması henüz test edilmemiştir. En önemli engel, iyi tanımlanmış genetik içerik ve metabolik ürüne sahip mikrobiyal karışımların üretiminin olmamasıdır.<sup>56-60</sup>

### **Obezite ve Diyabet için Tedavi Stratejileri**

Prebiyotikler sindirime dirençli inülin, fruktooligosakaritler, galaktooligosakaritler veya laktüloz gibi fermente edilebilir polisakaritlerdir. KZYA üretimini, Bifidobakteri ve Lactobacillus gibi yararlı bakterilerin büyümesini teşvik eden, yapay olarak bu liflerle zenginleştirilen besinler prebiyotikler olarak tanımlanır. Sağlıklı insanlarda ve farelerde yapılan çalışmalar prebiyotik tüketiminin açlığı azalttığı ve tokluğu artırdığını ortaya koymuştur. Prebiyotiklerin mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek metabolik belirteçlere olan bu olumlu katkısı, KZYA'nın indüklediği değişikliklerden kaynaklanmaktadır.<sup>24,61,62</sup>

Probiyotikler, uygun miktarda verildiğinde insan sağlığı üzerinde faydalı etkileri olan, patojen olmayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Bir hayvan araştırmasında, araştırmacılar probiyotik bakteri içeren fermente bir süt ürününün, yüksek fruktoz konsantrasyonu ile indüklenen diyabetik sıçanlarda glukoz intoleransı, hiperglisemi ve hiperinsülinemi başlangıcını önemli ölçüde geciktirdiğini gözlemlemişlerdir.<sup>61,62</sup> Bazı probiyotik suşların, özellikle

Lactobacillus ve Bifidobacterium cinslerinin, obezite ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği gösterilmiştir. 108 CFU / mL Lactobacillus acidophilus, 108 CFU / mL Bifidobacterium bifidum ve 2 g oligofruktoz içeren 200 mL simbiyotik bir içeceğin 30 gün üzerinde tüketimi sonrası yaşlı T2D hastalarında, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde anlamlı bir artış ve açlık glisemisinde belirgin bir azalma saptanmıştır. Önerilen mekanizmalar, bağırsak mukozasına patojen mikroorganizmaların yapışmasının engellenmesi, mikrobiyotanın stabilizasyonu, mukozal bütünlüğün ve bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesini içermektedir.<sup>60-67</sup> Başka bir çalışmada, 6 hafta boyunca L. acidophilus La5 ve Bifidobacterium lactis Bb12 içeren 300 g / gün probiyotik yoğurt tüketen T2D hastalarının açlık glisemi ve hemogloblin A1c düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>63</sup> Bağırsak mikrobiyotasının tek bir türü ile metabolik hastalıkları kontrol etmek için yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Böyle bir strateji, yararlı bakterilerin prebiyotik veya probiyotik olarak tüketilmesidir. Örneğin, münisin degrade eden bakteri olarak bilinen Akkermansia muciniphila, obezite ve diyabet olasılığını azaltmak için prebiyotik olarak uygulanabilir. Bu mikrop genellikle insan bağırsak mikrobiyotasının % 3-5'ini oluşturur ve sağlıklı bireylerde obez / diyabetik hastalara veya hayvanlara kıyasla daha fazladır. Bir çalışmada, yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin metformin ile tedavisi sonrasında glisemik profil düzelmiş ve Akkermansia muciniphila'nın konsantrasyonu artmıştır.<sup>18</sup> Farklı bir çalışma da ise metformin veya Akkermansia muciniphila uygulanmasından sonra benzer şekilde münisin üreten goblet hücrelerinin sayısında artış görülmüştür. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin visseral adipoz dokusunda ki azalmış Treg hücre sayıları ve artmış interlökin 1 (IL-1) veya IL-6 mRNA ekspresyonu, metformin veya Akkermansia muciniphila uygulanmasından sonra benzer şekilde tersine çevrilmiştir. Münisin'in fiziksel bir bariyer olan klasik rolü dışında, galektin-3-dectin-1-Fc RIIB kompleksi oluşturarak bağırsak epiteline tolerojenik immun düzenleyici sinyaller gönderilmesini artırdığı da gösterilmiştir. Bu çalışma metforminin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek terapötik etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>64,65</sup>

Son zamanlarda, literatürde ki fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) ile ilgili makaleler bu tedavi yöntemine güçlü bir ilgi uyanırdı. FMT'nin nükseden Clostridium difficile enfeksiyonu için son derece başarılı bir tedavi olduğu bilinmektedir. Bu sonuçlar,

FMT'nin metabolik sendrom veya T2D'de potansiyel terapötik bir etkisi olabileceğini düşündürdü. Yapılan bir araştırma da, obez olmayan vericilerden metabolik sendromlu obez deneklere gastroduodenal bir tüp yoluyla FMT uygulanmış, alıcılarda insülin duyarlılığında önemli bir düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. FMT tedavisinden 6 hafta sonra, mikrobiyota çeşitliliğinde ve bütirat üreticisi Roseburia intestinalis oranında 2.5 kat artış saptanırken, fekal KZYA seviyeleri azalmıştır. Bu yaklaşımın cazip olabileceğine dair ilk kanıtlara rağmen, bu tür yaklaşımların metabolik sendrom veya T2D'li hastalar da faydalı olup olmadığını kanıtlamak için daha geniş ve iyi tasarlanmış çalışmalarla daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>60,66,67</sup>

### Sonuç

Günümüzde obezite ve diyabetin klinik yönetiminde beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, egzersiz ve medikal tedavi ile hedefe ulaşmaya çalışılmaktadır. Ancak terapötik müdahalelerin çoğu başarısız olmaktadır. Pratik uygulamada ki zorluklara rağmen, son on yılda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıklara katkıda bulunan önemli bir çevresel faktör olabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak mikrobiyotası T2D'nin patogenezinde, vücut ağırlığını, proinflamatuvar aktiviteyi ve insülin direncini etkileyerek önemli bir rol oynayabilir. Ayrıca obez hastalarda prebiyotik/probiyotik tedavinin glukoz, lipidler ve inflamatuvar belirteçler üzerine faydalı etkileri gösterilmiştir. İlginçtir ki, bu metabolik düzelmeler, spesifik mikroplardaki ( Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., F. prausnitzii ve A. muciniphila) değişikliklerle pozitif olarak ilişkilidir.

Probiyotik/prebiyotik kullanımının ve FMT'un bağırsak mikrobiyota manipülasyonu üzerindeki klinik etkilerini daha iyi anlamak için, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşıldığında yeni spesifik tedavilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

1. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best practice & research Clinical gastroenterology 2013;27(1):73-83.
2. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:578-81.
3. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006;444:840-6.
4. McLaughlin TL, Reaven GM. Beyond type 2 diabetes: the need for a clinically useful way to identify insulin resistance. Am J Med 2003;114:501-2.
5. Makino H, Kushi A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, Oishi K, Martin R, Ben-Amor K, Knol J, Tanaka R. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. PLoS One. 2013;8:e78331.
6. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. Front Pediatr. 2014;2:109.
7. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinalmicrobiota, diet and health. Br J Nutr 2014;111:387-402.
8. Mika A, Van Treuren W, González A, Herrera JJ, Knight R, Flesher M. Exercise is more effective at altering gut microbial composition and producing stable changes in lean mass in juvenile versus adult male F344rats. PLoS One 2015;10:e0125889.
9. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gutmicrobiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics 2011;5:71-86.
10. Blandino G, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. Diabetes & metabolism 2016;42(5):303-315.
11. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(3):859-904.
12. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. Ann Hum Biol. 2013;40(6):463-71.
13. Baohman OA, et al. The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. Lipids in health and disease 2016 ;15(1): 108.
14. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. Nature 2009;457:480-484
15. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem 2003;278:11312-9.
16. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. Nutrition Research 2015;35(5):361-367.
17. Ang Z, Ding JL. GPR41 and GPR43 in Obesity and Inflammation-Protective or Causative?.Frontiers in immunology 2016;7
18. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. BMB reports 2016 ;49(10): 536.
19. Sayin SI, Wahlstrom A, Felin J et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. Cell Metab 2013;17:225-235
20. Swann JR, Want EJ, Geier FM et al. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108 Suppl 1:4523-4530
21. Sato H, Genet C, Strehle A et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. Biochem Biophys Res Commun 2007;362:793-798
22. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. Cell Metab 2009;10(3):167-77.
23. Cani, Patrice D., Amandine Everard, and Thibaut Duparc. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. Current opinion in pharmacology 2013;13(6):935-940.
24. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. World journal of gastroenterology: WJG 2014;20(47):17737.
25. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R: Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. Diabetes 2006;55:1484-1490.
26. Baggio LL, Daniel JD. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132(6):2131-2157.
27. Grandt D, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. Regulatory peptides 1994 ;51(2):151-159.
28. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD and Gordon JL. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:11070-11075
29. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S and Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006;444:1022-1023
30. Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleib M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. Nutr J 2009;8:49.
31. Schwiertz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity 2010;18:190-195
32. Duncan SH, Belonguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ and Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl Environ Microbiol 2007;73:1073-1078
33. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007;56:1761-1772
34. Zhanguo G, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes 2009;58(7):1509-1517.
35. Engels C, et al. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. Frontiers in microbiology 2016;7
36. Udayappan S et al. Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice. npj Biofilms and Microbiomes 2016;(2):16009.
37. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. Frontiers in microbiology 2016;7.
38. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G et al.: Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. PLOS ONE 2012, 7:e35240.
39. Bruce-Keller AJ, et al. Obese-type gut microbiota induce

## Kaynaklar

- neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biological psychiatry* 2015; 77(7):607-615.
40. Zhang H, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106(7):2365-2370.
  41. Liou AP, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science translational medicine* 2013;5(178):178ra41-178ra41.
  42. Larsen N, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS one* 2010 ;5(2): e9085.
  43. Osto M, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiology & behavior* 2013;119:92-96.
  44. Yang JY, et al. Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. *Mucosal immunology* 2017;10(1):104-116.
  45. Lê KA, Li Y, Xu X, Yang W, Liu T, Zhao X, et al. Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol* 2013;3:496.
  46. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60
  47. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99-103
  48. Zhang X et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 2013;8(8):e71108.
  49. Bermudez S, Francisco J, et al. Role of cannabinoid CB 2 receptors in glucose homeostasis in rats. *European journal of pharmacology* 2007;565(1):207-211.
  50. Hu C, Wong FS, Wen L. Type 1 diabetes and gut microbiota: Friend or foe?. *Pharmacological research* 2015;98:9-15.
  51. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:795-804.
  52. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, Frisk G, Skog O, Anagandula M, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014.
  53. Hansen CH, Krych L, Buschard K, Metzendorf SB, Nellesmann C, Hansen LH, et al. A maternal gluten-free diet reduces inflammation and diabetes incidence in the offspring of NOD mice. *Diabetes* 2014;63:2821-32.
  54. Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, Novelo LL, Casella G, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J* 2011;5:82-91.
  55. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruotula T, Harkonen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with beta-cell autoimmunity and those without. *Diabetes* 2013;62:1238-44.
  56. Brugman S, Klatter FA, Visser J, Bos NA, Elias D, Rozing J. Neonatal oral administration of DiaPep277, combined with hydrolysed casein diet, protects against Type 1 diabetes in BB-DP rats. An experimental study. *Diabetologia* 2004;47:1331-3.
  57. Scott FW, Rowsell P, Wang GS, Burghardt K, Kolb H, Flohe S. Oral exposure to diabetes-promoting food or immunomodulators in neonates alters gut cytokines and diabetes. *Diabetes* 2002;51:73-8.
  58. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sorensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansiamuciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia* 2012;55:2285-94.
  59. Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 2005;48:1565-75.
  60. Robert S, Gysemans C, Takiishi T, Korfi H, Spagnuolo I, Sebastiani G, et al. Oral delivery of glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by *Lactococcus lactis* reverses diabetes in recent-onset NOD mice. *Diabetes* 2014;63:2876-87.
  61. Hur KY. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *The Journal of Korean Diabetes* 2017;18(2):63-70.
  62. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD: Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639-646.
  63. Ejtahed HS, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012;28(5):539-543.
  64. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014;63:727-35.
  65. Shan M, Gentile M, Yeiser JR, Walland AC, Bornstein VU, Chen K, He B, Cassis L, Bigas A, Cols M, Comerma L, Huang B, Blander JM, Xiong H, Mayer L, Berin C, Augenlicht LH, Velcich A, Cerutti A. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals. *Science* 2013;342:447-53.
  66. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
  67. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartsman JF, Dallinger-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Stoes ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.e7.