

# Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mikrobiyota

## Cardiovascular Diseases and Microbiota

Perihan Varım<sup>1</sup>, Mehmet Bülent Vatan<sup>2</sup>, Ceyhan Varım<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Sakarya

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Sakarya

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye AD, Sakarya

Varım P, Vatan MB, Varım C. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mikrobiyota. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):141-147.

### Özet

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) dünya genelinde ölümlerin en sık nedenidir. Dünyadaki tüm ölümlerin %31'ini oluşturmaktadır. KVH için sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı (hipertansiyon), yüksek kan yağları ve diyabet gibi risk faktörleri mevcuttur. Vücutun deri, ağız, vajina, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bakterilere o bölgenin "florası", yeni adıyla "mikrobiyota" sı denmektedir. Mikroorganizmaların genomuna ise "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan vücudu %10 kendi hücreleri ve % 90'ı mevcut konağa yerleşmiş mikrobiya hücrelerden oluşmaktadır. İntestinal mikrobiyota; vücudumuzda fizyolojik, metabolik ve immün sistem üzerinde oldukça önemli görevler üstlenmektedir. Enerji taşıyıcı rolü üstlenerek veya immün modüle edici maddeleri serbest bırakarak gerekli metabolik süreçleri kontrol eden bağırsak bakterileri bu nedenle günümüzde yeni bir "metabolik organ" olarak tanımlanmaktadır. Bağırsak Mikrobiyotası ile son dönemde yapılan çalışmalarda Mikrobiyota ile hem metabolik hem de kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İntestinal mikrobiyotanın birçok hastalıkla ilişkili bulunması mikrobiyota modifikasyonunun tedavide kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. İntestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek önem kazanan tedavi yöntemi olmaktadır.

Anahtar Kelimeler İntestinal mikrobiyota; kardiyovasküler hastalıklar ;Mikrobiyota düzenlenmesi

### Abstract

Cardiovascular Diseases (CVD) are the most common cause of death in worldwide. It accounts for 31% of all deaths in the world. Risk factors for CVD are smoking, unhealthy diet, obesity, physical inactivity, high blood pressure (hypertension), high blood fat and diabetes. Bacteria that have been settled in various parts of the body such as skin, mouth, vagina, intestines are called "floras", new name is called "microbiota". The genome of microorganisms is called "microbiome". The human body is composed of 10% of its own cells and 90% of the existing microbial cells. Intestinal microbiota; carries out very important tasks on the physiological, metabolic and immunological systems in our body. Intestinal bacteria that control the necessary metabolic processes by assuming the role of energy carrier or releasing immunomodulating substances because of this it is now defined as a new "metabolic organ". Recent studies with intestinal microbiology have shown that microbiota is associated with both metabolic and cardiovascular diseases. Intestinal microbiota associated with many diseases has made it possible to use microbiota modification in therapy. The modification of the intestinal microbiota with products like probiotic, prebiotic and symbiotic becomes increasingly important treatment method.

Keywords İntestinal microbiota; cardiovascular disease ;alter the gut microbiota



Geliş Tarihi / Received : 29.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 15.09.2017

\*Corresponding Author:

**Uzm. Dr. Perihan VARIM**  
Sakarya Üniversitesi,  
Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi  
Kardiyoloji Kliniği, Sakarya

E-mail: perihanvarim@hotmail.com

**Giriş**

Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) dünya genelinde ölümlerin en sık nedenidir. Her yıl yaklaşık olarak 17.5 milyon insan KVH'dan ölmektedir. Bu dünyadaki tüm ölümlerin %31'i demektir.<sup>1</sup> KVH'dan ölümlerin 2030 yılında 23 milyona ulaşması öngörülmektedir.<sup>1</sup> KVH için sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yüksek kan basıncı (hipertansiyon), yüksek kan yağları ve diyabet gibi risk faktörleri mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle modifiye edilebilen risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bağırsak Mikrobiyotası ile son dönemde yapılan çalışmalarda Mikrobiyota ile hem metabolik hem de kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

İnsan vücudunda 100 trilyon hücre bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunun 10 misli fazlası kadar da yararlı bakterilerimiz mevcuttur. Vücudun deri, ağız, vajina, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerinde yerleşmiş bu bakterilere o bölgenin "florası", yeni adıyla "mikrobiyota"sı denmektedir. Mikroorganizmaların genomuna ise "mikrobiyom" adı verilmektedir. İnsan vücudu %10 kendi hücresi ve % 90'ı mevcut konağa yerleşmiş mikrobiya hücrelerden oluşmaktadır.<sup>3</sup> Bağırsaktaki mikrobiyota ise 2 kilo ağırlığında ve hem işlevi hem de ağırlığı nedeniyle artık bir organ olarak kabul edilmektedir.<sup>4</sup>

Sağlıklı bireylerde mikrobiyota çok sayıda ve çeşitli mikroorganizmaları içmektedir. Doğumdan hemen sonra oluşmaya başlayan Mikrobiyota beslenme, genetik, yaş ve yaşanan coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. Enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı gibi tedavi uygulamaları sonrası bağırsak mikrobiyotası değişebilir.<sup>5</sup>

Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında 6 bakteriyel küme vardır:

1. Firmicutes (Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Butyrivibrio, Anaerostipes, Roseburia, Faecalibacterium vb. gram pozitif cinsleri kapsamakta)
2. Bacteroidetes (Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella vb. gram negatif cinsleri kapsamakta),
3. Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi gram negatif cinsleri kapsamakta)
4. Actinobacteria (gram pozitif Bifidobacterium cinsini kapsamakta)

5. Fusobacteria
6. Verrucomicrobia (Akkermansia vb. cinsleri kapsamakta)

İntestinal mikrobiyota; vücudumuzda fizyolojik, metabolik ve immun sistem üzerinde oldukça önemli görevler üstlenmektedir. Enerji taşıyıcı rolü üstlenerek veya immun modüle edici maddeleri serbest bırakarak gerekli metabolik süreçleri kontrol eden bağırsak bakterileri bu nedenle günümüzde yeni bir "metabolik organ" olarak tanımlanmaktadır.<sup>6</sup> İntestinal mikrobiyota dengesinde bozukluk "disbiyozis" olarak tanımlanmaktadır. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis sürecinde alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur.<sup>7</sup>

**Obezite**

Günümüzde, özellikle gelişmiş ülkelerde obezite ve metabolik sendrom bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Diyet ve egzersiz obezitenin önlenmesinde her zaman olumlu sonuçlar vermemektedir. Bu nedenle intestinal mikrobiyotanın özellikle polisakkarit ve oligosakkaritlerin metabolizmasında ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimindeki fonksiyonları göz önüne alınarak intestinal mikrobiyota üzerinde çalışmalar yoğunlaştırılmıştır.

Sağlıklı kişilerde genellikle Firmicutes/Bacteroidetes oranı 1:1 ile 1:3 oranında değişmektedir. Kilolu kişilerde ise bu oran 3:1 den 25:1 e kadar değişir. Bazı yüksek kilolu kişilerde 200:1 oranına ulaştığı da gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin bağırsak mikrobiyotasında Firmicutes/Bacteroidetes oranını artırdığı gözlenmiştir. Bacteroidetes'in sahip olduğu lipid ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzim genleri Firmicutes'e göre daha azdır<sup>10</sup>). Bununla beraber Bacteroidetes ailesi içerisinde Bacteroidetes thetaiotaomicron'un konak gıda emilimi ve işlenmesini iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>11</sup>. Kilo kaybettirici diyet ile butirat üreten Firmicutes sayısının azaldığı da gösterilmiştir<sup>12</sup>.

Obez hastaların bağırsaklarında aşırı gram negatif bakteri çoğalması ile subklinik inflamasyon arasında bir ilişki de mevcuttur. Gram negatif bakterilerin aşırı çoğalması ile dolaşımdaki bakteriyel lipopolisakkaritlerin miktarı artmakta; bu da kronik bir endotoksemiye

ve sonuçta insülin direncine yol açan subklinik inflamasyona neden olmaktadır. Enterositlerin yüzeyinde bulunan Toll Like reseptörler (TLR) bakteriyel lipopolisakkaritleri tanıyarak, NFKB yolağını aktive ederek inflamasyonu başlatırlar. TLR'ler (özellikle TLR-4) inflamasyonu başlatarak insülin direncinin oluşmasında diğer önemli mekanizmayı oluşturlar<sup>9</sup>

Yüksek protein ve karbonhidrat ile beslenen kişilerde ortaya çıkan parçalanmamış polisakkaritler Mikrobiyota ile fermantasyona uğramaktadır. Fermantasyon sonucu oluşan Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) kolonik mukoza tarafından emilip lipid ve glukoz sentezinde kullanılması günlük yaklaşık 100 kcal ek kalori sağlar<sup>13</sup>) Yapılan bir çalışmada obezlerde KZYA'larının zayıf bireylere göre %20 oranda daha fazla olduğunun saptanmış olup bu sonuçla birlikte mikrobiyotanın obezite gelişiminde diyet kadar önemli olduğu ortaya çıkmıştır<sup>14</sup>.

## Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastaların mikrobiyotasında obez hastaların Mikrobiyotasında olduğu gibi değişiklikler saptanmıştır. Tip 2 diyabetiklerde yapılan çalışmalarda butirat üreten Klostridiales bakterilerde (Roseburia intestinalis ve Faecalibacterium praustnitzii) azalma, Proteobakteriler, Lactobacillus gasseri, Streptococcus mutans'ta artış saptanmıştır<sup>15</sup>

Bütirat doğrudan veya dolaylı yollarla sinyal yollarının indükleyerek diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır. Beta hücrelerinin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve işlevlerini de olumlu yönde etkilemektedir. Bütirat ayrıca insülin transkripsiyon ve translasyonunu artırmakta, beta hücre apoptozunu önlemekte, beta hücre farklılaşması, gelişimi ve işlevlerini iyileştirmekte, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek glisemik kontrole olumlu etki yapmaktadır<sup>16</sup> Diyabetik hastalarda bütirat üreten Klostridiales bakterilerinin azalmış olduğunun gösterilmesi de bütiratın diyabet gelişiminde ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir.

Tip 2 diyabet hastalarında toplam safra miktarı ile gaitada atılan safra miktarının arttığına gösterilmesiyle safra asit kompozisyonunun değişikliğinin patolojik süreçleri tetiklediği düşünülmektedir.<sup>17</sup> Safra

asitleri özellikle FXR ve TGR5 reseptörleri üzerinden rol oynarlar. Farnesoid X reseptör aktivasyonu; glukoneogenez basamaklarında yer alan fosfoenolpirüvat kinaz, G-6-fosfotaz ve früktoz-1,6 bifosfatın gen ekspresyonlarını azaltmakta, sonuçta glukoneogenez azalmaktadır<sup>18</sup> İntestinal L hücrelerinde bulunan TGR5 reseptörünün uyarılması ile GLP-1 salınımı artmaktadır. Böylece insülin salınımını uyarılır aynı zaman da glukagon salınımını baskılanır<sup>19</sup> Safra asitlerini bağlayarak enterohepatik dolaşıma geçmelerini engelleyen safra sekestre edici ajanlar kullanılarak yapılan insan ve hayvan çalışmalarında FXR ve TGR5 reseptörlerindeki değişmeler ile diyabet tedavisinde olumlu etkiler görülmüştür.<sup>(20)</sup>

## Ateroskleroz

Aterosklerotik plaktaki bakteriyel ürünlerin insan ağız ve bağırsak bakterileri ürünleri ile aynı olduğu görülmesi üzerine bu bakterilerin aterosklerotik süreçte rol aldıkları yönünde şüpheler oluşmuş ve çalışmalar başlatılmıştır<sup>21</sup>

Yapılan çalışmalarda ateroskleroz plağı olan hastaların dışlarında Roseburia türünün azaldığı, proenflamatuar peptidoglikan üreten mikrobiyomların arttığı, antiinflamatuar karoten üretiminin azaldığı gözlenmiştir<sup>22</sup>

Yine yüksek yağlı beslenme sonucunda mukozal bütünlükte bozulma meydana gelmektedir. (referans kullan) Böylece bağırsak hücrelerinde duvar geçirgenliği ve plazma lipopolisakkarit (LPS) seviyesi artmaktadır. Plazma LPS seviyesindeki artış, bazal enflamasyonun artması ve metabolik hastalıkların oluşmasında etmen olan yolakların aktiflenmesine neden olmaktadır<sup>23</sup>

Ateroskleroz etiopatogenezinde bir diğer etken protein ağırlıklı beslenmedir. Diyetle bulunan kolin ve fosfotidilkolinin mikrobiyota tarafından metabolize olması sonucu trimetilamin (TMA) oluşmaktadır. Trimetilamin karaciğerde trimetilamin oksidaza (TMAO) dönüşür. Plazma TMAO seviyesindeki artış ile ateroskleroz riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>24</sup> TMAO trombositlerle etkileşerek hiperaktiviteye neden olmakta ve bu da trombüze eğilim yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda TMAO, pro-inflamatuar sitokinler ekspresyonu adezyon moleküllerinde artış ile vasküler inflamasyonu indüklediği gösterilmiştir<sup>25</sup>

Bir çalışmada elektif koroner anjiyografi uygulanan 4007 hasta 3 yıl prospektif izlenmiştir. Bazal TMAO artışı ile majör KVH riski 2.54 kat arttığı gösterilmiştir. Geniş spektrumlu antibiyotik ile barsak mikrobiyotası baskılandığında, yediklerinden bağımsız olarak TMAO yükselmediği ortaya çıkmıştır<sup>24</sup>

### Hipertansiyon

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerin önlenebilenlerinden olan hipertansiyonun barsak Mikrobiyotası ile ilişkisi son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>26,27</sup> çalışmalar deniliyosa çoklu referans lazım) Yang ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada hipertansif farelerde Mikrobiyotanın firmicutes bactori-odetes oranının artmış olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>

Karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan KZYA'leri bağırsak epitel hücrelerinin duvarındaki iki çeşit G proteinine bağımlı reseptörü (GPR41 ve GPR43) aktifler. GPR41'inin aktiflenmesi leptin seviyesinin artmasına, nöropeptit Y'nin azalmasına ve GLP-1 artışına, GPR43'ün aktiflenmesinin ise propionat ve asetat üzerinden adipogenezin artmasına neden olmaktadır<sup>28</sup> Böbrek ve kan damarlarının düz kas hücrelerinde bulunan KZYA reseptörlerinin chemosensor olfactory receptor 78 [Olfr78] ve GPR41) renin- aldosteron sistemini üzerinden kan basıncını etkilediklerini gösterilmiştir<sup>29</sup>

### Hiperlipidemi

Yapılan bir çalışmada beden kitle indeksinden yada metabolik hastalıklardan bağımsız olarak Mikrobiyotanın kan lipid seviyesi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.(30) Bu ilişkinin olası mekanizmaları; mikrobiyota disbiyozisi sonucu KZYA artışı, safra asit konjugasyonunda dengesizlik ve LPS ile oluşan enflamasyonun kronik süreçte oluşturduğu hormonal ve metabolik etkilerdir<sup>31</sup>

Mikrobiyota fermentasyonu sonucu oluşan KZYA'larından bütirat ve asetat, kolesterol sentezini indüklerken; propiyanat glukoz sentezinde substrat olarak kullanılıp kolesterol sentezini inhibe eder.<sup>32</sup>

Kolin ve fosfotidilkolininin mikrobiyota ile metabolize edilmesi sonucu oluşan TMA ve TMAO da ters kolesterol taşınımını azaltarak makrofaj köpük hücre oluşumu dolayısıyla ateromun köpük hücrelerinde kolestrol birikimine neden olur<sup>33</sup>.

Fareler üzerinde yapılan hiperlipidemi çalışmalarında Farnesoid X reseptör-noksan farelerde hiperlipidemi geliştiğinin saptanmıştır (34). Bunun sonucunda Farnesoid X reseptörünün trigliserid ve kolesterol metabolizmasında önemli olduğu görülmüştür. Mikrobiyota safra asitleri mekanizması üzerinden FXR'nin uyarılması sonucunda, kolesterol ve glukoz metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunun basamaklarını aktive etmektedir.(35)

### Bağırsak Mikrobiyotası Düzenlenmesiyle Tedavi

İntestinal mikrobiyotanın birçok hastalıkla ilişkili bulunması mikrobiyota modifikasyonunun tedavide kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir.<sup>21,26,30</sup> İntestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek önem kazanan tedavi yöntemi olmaktadır.

Probiyotikler, sindirim sisteminde belirli sayıda bulunan ve tüketildiğinde bireyin bağırsaklarındaki bakterilerin sayıca dengesini sağlayarak sindirim sistemi ve bağırsak sağlığını koruyan canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenleri tanımlamaktadır. Probiyotik gıda ise içerisinde yeterli miktarda canlı probiyotik mikroorganizma bulunduran ve raf ömrü sonuna kadar bu canlılığı muhafaza eden üründür. Bağırsak florası bozulduğu yani probiyotikler azaldığı zaman patojen mikroorganizmalar hızla ürer.

Probiyotik ile tedaviye "bakteriyel yerine koyma tedavisi", "bakteriyoterapi" ve "patojen mikroorganizmaların patojen olmayanlar ile kontrolü tedavisi" şeklinde adlandırılmalar da yapılmaktadır.<sup>36</sup>En önemli probiyotikler, Lactobacillus ve Bifidobacterium türleridir. Bir probiyotik ürün bu mikroorganizmalardan birini ya da birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotiğin kullanım alanı genişlemektedir<sup>37</sup>.

Etkin bir probiyotik besinin konakçıya yararlı etkisi olmalı, patojen ve toksik olmamalı ve yüksek oranda canlı mikroorganizma içermelidir. Ayrıca gastrointestinal kanalda asit pH ve safra tuzlarına dirençli olması gereken probiyotik stoklama ve kullanım süresince canlı kalabilmeli ve metabolize etme yeteneğini korumalıdır.

Tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada L. acidophilus ve Bifidobacterium lactis içeren probiyotik yoğurdu altı hafta süreyle 300

gr/ gün tüketilmesi sonucu açlık kan şekeri ve HbA1c de anlamlı olarak düşme saptanmıştır<sup>38</sup> 485 hastalık bir meta-analizde probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine etkisini incelenmiştir. Probiyotikten zengin beslenme ile toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde azalma saptanmıştır<sup>39</sup>

Prebiyotikler ise bağırsaklarda yaşayan yararlı bakterilerin sayısını ve aktivitesini ve probiyotiklerin etkisini arttıran sindirilmeyen bileşenlerdir. Prebiyotik gıda, içerisinde prebiyotik bileşen içeren gıda ürünüdür. Prebiyotik bileşenler, daha çok karbonhidrat grubunda yer alan ve genellikle çözünür lif işlevi gören oligosakkarit veya polisakkaritlerdir.

Prebiyotikler; mikrobiyota kompozisyonunu değiştirir, mikrobiyota fermantasyonunu iyileştirir, açlık hissini azaltır ve postprandiyal glukoz cevabını düzeltir. Bu etkiler esnasında plazma GLP-1 ve Peptid YY' nin artışı saptanmıştır<sup>40</sup>

Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotiklerin kombinasyonudur.

Fekal transplantasyon, sağlıklı bireylerden alınan gaitanın suspanسیون haline getirilerek enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda veya endoskopik yöntem ile hasta bireyin intestinal lümenine verilmesidir. İntestinal mikrobiyota ilk kez Eiseman ve arkadaşları tarafından 1958 yılında tedavide kullanılmıştır<sup>41</sup> Psödomemranöz enterokolitli 4 olguda enema ile fekal transplantasyon yaparak aldığı başarılı sonuç almışlardır.

Bütirat üreten intestinal Mikrobiyota (*Roseburia intestinalis*, *Eubacterium ballii*, *Faecalibacterium prausnitzii*) miktarının artması ile insülin duyarlılığında artış olduğunun saptanması diyabetik hastaların tedavinde Mikrobiyota modifikasyonun kullanımı fikrini ortaya çıkarmıştır.<sup>16</sup> Bunun yanında yapılan bir çalışmada bütirat üretimi zengin Mikrobiyota olumunun enterohepatik dolaşım üzerine olumlu etkiler oluşturarak plazma serbest safra asit miktarını arttırdığı, intestinal lipid emilimini azalttığı; böylece plazma kolesterol seviyesinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine Firmicutes/ Bacteroidetes oranlarında değişim sağlanarak obezitede azalma olduğu tespit edilmiştir.<sup>42</sup>

## Sonuç

Mikrobiyota güncel araştırmalar doğrultusunda artık yeni bir organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır. Özellikle insanlar üzerinde geniş katımlı çok merkezli çalışmalar yapılarak mikrobiyotanın kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisindeki yeri ve tedavideki etkinliği daha iyi anlaşılacaktır.

## Kaynaklar

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011
2. Emoto T, Yamashita T, Sasaki N et al. Analysis of gut microbiota in coronary artery disease patients: a possible link between gut microbiota and coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016;23(8):908-921
3. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41
4. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124(4):837-848.
5. Bull MJ, Plummer N.T.. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. In: *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* 2014;13(6):17-22.
6. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2015;21(29):8787-8803.
7. Altuntaş Y, Batman A Mikrobiyota ve metabolik sendrom Turk Kardiyol Dern Ars 2017;45(3):286-296
8. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009 Dec;19(12):2317-23.
9. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterology.* 2015;15:100.
10. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:16-24.
11. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-433.
12. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008;32:1720-4.
13. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
14. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:190-5.
15. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758-67.
16. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for the trapezoid intervention. *Epigenomics* 2015;7:669-80
17. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Engl J Med* 1977;296:1365-71.
18. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:1102-9.
19. Chen L, McNulty J, Anderson D, Liu Y, Nystrom C, Bullard S, et al. Cholestyramine reverses hyperglycemia and enhances glucose-stimulated glucagon-like peptide 1 release in Zucker diabetic fatty rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334:164-70.
20. Shang Q, Saumoy M, Holst JJ, Salen G, Xu G. Colesevelam improves insulin resistance in a diet-induced obesity (F-DIO) rat model by increasing the release of GLP-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:419-24.
21. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 Suppl 1:4592-8
22. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012;3:1245.
23. Rodes L, Khan A, Paul A, Coussa-Charley M, Marinescu D, Tomaro-Duchesneau C, et al. Effect of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on gut-derived lipopolysaccharides and inflammatory cytokines: an in vitro study using a human colonic microbiota model. *J Microbiol Biotechnol* 2013;23:518-26
24. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-84.
25. Seldin MM, Meng Y, Qi H, Zhu W, Wang Z, Hazen SL, Lusis AJ, Shih DM. Trimethylamine N-Oxide Promotes Vascular Inflammation Through Signaling of Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor- $\kappa$ B. *J Am Heart Assoc.* 2016 Feb 22;5(2).
26. Honour J. The possible involvement of intestinal bacteria in steroidal hypertension. *Endocrinology* 1982; 110 (1): 285-287.
27. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, Zadeh M, Gong M, Qi Y, Zubcevic J, Sahay B, Pepine CJ, Raizada MK, Mohamadzadeh M Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015 Jun;65(6):1331-40.
28. Brown AJ, Goldworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, 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
29. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, Irie J, Itoh H, Kimura I. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:379-83.
30. Fu J, Bonder MJ, Crenn MC, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *circ Res.* 2015;117:817-824
31. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-30.
32. den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305:900-10
33. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Medicine.* 2013;19(5):576-585.
34. Lambert G, Amar MJ, Guo G, Brewer HB Jr, Gonzalez FJ, Sinal CJ. The farnesoid X-receptor is an essential regulator of cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2003;278:2563-70.
35. Maruyama T, Miyamoto Y, Nakamura T, Tamai Y, Okada H, Sugiyama E, et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298(5):714-9
36. Salminen S. Human studies on probiotics: aspects of scientific documentation. *Scand J Nutr* 2001;45: 8-12.
37. Hill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical

# Kaynaklar

- perspective. *Postgrad med J* 2004;80:516-526.
38. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition* 2007;23:62-8.
39. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:844-50.
40. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1236-43.
41. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781-803.
42. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.