

Yeme Bozuklukları ve Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşimi

Fatma Öznur AFACAN¹, Gülperi DEMİR², Aliye ÖZENOĞLU³

ÖZ

Yeme bozuklukları, biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu gelişen psikiyatrik bozukluklardır. Yeme bozukluklarında açlığı ve tokluğu düzenleyen nörohormonlar ile duygudurum ve anksiyeteden sorumlu nörotransmitterler gibi biyolojik faktörler semptomların sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ile iştah, ruh hali ve vücut ağırlığının düzenlenmesinin ve bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişikliklerin çeşitli metabolik, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Yeme bozuklukları olan kişilerde, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük mikrobiyal çeşitlilik ve taksonomik farklılıklar olduğu ve yeme bozukluklarının bağırsak mikrobiyotası bileşiminin bozulmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında bulunan antijenler, bazı konak nöropeptidlerini ve nörohormonlarını taklit edebilir ve bu bileşiklerle çapraz reaksiyona giren otoantikorların üretimini tetikleyebilir. Bu antikorların düzeyleri ve afinitelerinin yeme bozukluğu gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, yeme bozukluğunun etiolojisinde bağırsak mikrobiyotasının ve disbiyozunun rolüne ilişkin güncel literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Diyet, bebeklikten yaşlılığa kadar insan bağırsak mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktörlerden birisi olarak kabul edilir. Bu nedenle, diyet müdahaleleri bağırsak-beyin fonksiyon bozukluğuyla ilişkili psikolojik semptomları modüle etme potansiyeline sahip olabilir. Yeme bozukluğu ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimin anlaşılması, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini iyileştirmeyi amaçlayan yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. **Anahtar Kelimeler:** Anoreksiya nervroza; bulimia nervroza; disbiyozis; mikrobiyota; psikobiyotikler; yeme bozuklukları.

Interaction between Eating Disorders and Gut Microbiota

ABSTRACT

Eating disorders are psychiatric disorders that develop as a result of the interaction between biological, psychological, and social factors. In eating disorders, biological factors such as neurohormones regulating hunger and satiety, as well as neurotransmitters responsible for mood and anxiety, play a significant role in the maintenance of symptoms. It is known that the gut microbiota is involved in the regulation of appetite, mood, and body weight, and that alterations in the composition of the gut microbiota are associated with various metabolic, neurodegenerative, and neuropsychiatric disorders. It has been reported that individuals with eating disorders, when compared to healthy individuals, exhibit lower microbial diversity and taxonomic differences and that eating disorders are associated with an imbalance in gut microbiota composition. Antigens present in the gut microbiota may mimic certain host neuropeptides and neurohormones and may trigger the production of autoantibodies that cross-react with these compounds. The levels and affinities of these antibodies have been reported to be associated with neuropsychiatric conditions such as eating disorders. In this study, the aim is to review the current literature on the role of gut microbiota and dysbiosis in the etiology of eating disorders. Diet is considered one of the most important factors influencing the human gut microbiota from infancy to old age. Therefore, dietary interventions have the potential to modulate psychological symptoms associated with gut-brain dysfunction. Understanding the interaction between eating disorders and the gut microbiota may contribute to the development of novel treatment strategies aimed at improving gut microflora composition.

Keywords: Anorexia nervosa; bulimia nervosa; dysbiosis; microbiota; psychobiotic; eating disorders.

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, İstanbul, Türkiye

2 Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Konya, Türkiye

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik, Samsun, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma Öznur Afacan, e-mail: ftmznr@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 06.11.2024, Kabul Tarihi / Accepted: 03.06.2025



GİRİŞ

İnsan vücudunda, deri, ağız, burun, bağırsaklar gibi çeşitli bölgelerde trilyonlarca canlı mikroorganizma bulunur (1). Bu mikroorganizmalar, davranış ve merkezi sinir sistemi fonksiyonları da dahil olmak üzere konakçı fizyolojisini birçok yönden etkileyebilir (2). İnsan vücudunun farklı bölgelerinde bulunabilen mikroorganizmaların tümüne mikrobiyota, bu mikroorganizmaların genomuna ise mikrobiyom adı verilir (1). Yapılan son çalışmalarda bağırsak mikrobiyomu ve beyin arasında çift yönlü nöroendokrin sinyalleşmenin olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber bağırsak mikrobiyomunun, yeme bozuklukları da dahil olmak üzere psikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı bildirilmektedir (2). Yeme bozuklukları, kronik yetersiz kalori alımı ile gözlemlenen Anoreksiya Nervoza (AN), tekrarlayan tıkinma ve çıkarma atakları ile seyreden Bulimia Nervoza (BN) ve telafi davranışına başvurulmaksızın aralıklı aşırı yeme ile karakterize Tıkanırçasına Yeme Bozukluğu (TYB) gibi homeostatik olmayan yemenin yol açtığı ciddi psikiyatrik durumlardır (3). AN, sıklıkla kronik kalori kısıtlaması ile tanımlanırken fiziksel aktivitenin artması, yoğun kilo alma korkusu, endokrin değişiklikler, vücut imajının bozulması ve düşük vücut ağırlığı da diğer temel özellikler arasında yer alır (2). Kadınlarda zayıflığa yönelik kültürel baskı gibi çevresel faktörlerin yanı sıra AN'nin gelişiminde ve sürdürülmesinde genetik ve hormonal faktörlerin de önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (4). AN, karmaşık ve tam anlaşılamayan bir etiyolojiye sahip, seyri oldukça değişken ve nüks görölme olasılığı sık olan psikiyatrik bir hastalıktır. Psikiyatrik hastalıklar arasında mortalite oranı en yüksektir. Bulimik sendromlar ise yeme üzerinde kontrol kaybının yaşandığı, belirli bir zaman periyodunda nesnel olarak büyük miktarlarda gıdanın tekrar tekrar tüketilmesini içeren aşırı yeme ile karakterizedir (2). Aralıklı tıkinırçasına yeme, TYB, BN ve AN'nin alt tipi dahil olmak üzere birçok bulimik sendromun temel bir özelliğidir. Bu nedenle, özellikle aşırı yemenin altında yatan biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile yeme bozukluğunun tanımlanması, önlenmesi ve tedavisinde ilerleme sağlanabilir (5). Yeme bozukluklarının altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin sınırlılıklar nedeniyle tedavi yöntemi tam olarak geliştirilememiştir. Ancak son yıllarda hem bağırsak mikrobiyomunun hem de bağışıklık sisteminin özellikle AN'nin gelişiminde ve kalıcılığında olmak üzere yeme bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarda rol oynadığı bildirilmiştir (2,5-6).

Yeme bozukluklarının etiyolojisi, bozuklukların başlamasına ve devam etmesine izin veren predispozan, hızlandırıcı ve devam ettirici faktörlerin varlığı nedeniyle çok faktörlüdür. Son zamanlarda araştırmalar, mikrobiyotaya ve insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan 10^{14} mikrobiyal hücrenin bileşimine odaklanmıştır. "*Bacteroidetes*" ve "*Firmicutes*" adlı iki filum, tanımlanan bakteri popülasyonlarının yaklaşık %90'ını temsil eder, geri kalan %10'u ise esas olarak *Actinobacteria* ve *Proteobakterilerden* oluşur. Mikrobiyotanın bileşimi yaşam boyunca stabil olmayıp erken çocukluktan itibaren hızlı değişiklikler gösterir, yetişkinlikte durağanlaşır ve daha sonra yaşlılıkta bozulur. Bağırsak mikrobiyotasının yaşam boyu değişimine ve stabilitesine çeşitli faktörler [örn. yaş, cinsiyet, etnik

köken, coğrafi konum, çevre, iklim, doğum şekli, emzirme, süttten kesme, Beden Kütle İndeksi (BKI), egzersiz, sigara, alkol, uyuşturucular ve diyet] katkıda bulunur (7). İnsan bağırsak mikrobiyomu, konakçı metabolizmasında, vücut ağırlığının düzenlemesinde, konakçının korunmasında, bağışıklık sisteminin geliştirilmesinde ve bağırsak-beyin etkileşiminde rol oynamaktadır (8). Bağırsakta bulunan mikroorganizmalar, çeşitli nöroaktif bileşiklerin üretimi yoluyla merkezi sinir sistemini ve dolayısıyla insan davranışını etkileyen "mikrobiyota-bağırsak-beyin" ekseninin bir parçasını temsil eder. Ayrıca bağışıklık sistemi hücreleri, bu nöroaktif maddelere yönelik reseptörlerle donatılmıştır (9).

Bağırsak sisteminin mikrobiyotası önemli bir antijen kaynağını temsil etmektedir. Bu antijenler bazı konak nöropeptidlerini ve nörohormonlarını taklit edebilir ve dolayısıyla bu bileşiklerle çapraz reaksiyona giren otoantikorların üretimini tetikleyebilir. Bu antikorların düzeyleri ve afinitelerinin anksiyete, depresyon, yeme ve uyku bozuklukları gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yeme bozukluklarında mikrobiyota fonksiyonunun incelenmesi patogenetik mekanizmalara yeni bakış açıları getirebilir (9). Yapılan çalışmalarda, normal mikrobiyal bileşimdeki değişiklik ile oluşan disbiyozun, spesifik bir genetik duyarlılıkla ilişkili olduğunda yeme bozukluklarının gelişimine neden olabileceği (7,10) ve bağırsak disbiyozunun AN'deki ayırt edici özellikleri temsil edebileceği bildirilmiştir (11). Bununla birlikte; bulimia nervoza (BN) veya tıkinırçasına yeme gibi diğer yeme bozukluklarına odaklanan bir inceleme henüz bildirilmemiştir.

Beslenme rehabilitasyonu, yeme bozuklukları için temel odak noktalarından birisidir ve mikrobiyotanın kompozisyonunu önemli ölçüde etkileyerek disbiyozu azaltabilir. Mikrobiyotayı düzeltebilecek terapötik stratejiler arasında fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), prebiyotikler ve probiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (7). Bu derlemede, bağırsak mikrobiyotası ile fizyolojik işlevler, hormonlar, nörotransmitterler, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere yeme bozukluklarının gelişmesi ve sürdürülmesinde rol oynayan biyolojik süreçler arasındaki çift yönlü ilişki incelenmiştir.

Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan vücudunda çeşitli sistemlerde kolonize olan çok sayıda ve farklı çeşitteki mikroorganizmalar, insan fizyolojisinin şekillenmesi, sürdürülmesi ve homeostazında aktif rol almaktadır. Gastrointestinal sistemde doğal olarak bulunan bakteriler, virüsler, ökaryotlar ve arkeler gibi mikrobiyal topluluklar bağırsak mikrobiyotasını oluşturur. Gastrointestinal sistemde yaşayan bakteri topluluğu toplam 10^{13} - 10^{14} tür mikroorganizmayı içerir ve bunların çoğunluğu *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* olmak üzere iki filumdan oluşur. Bağırsak mikrobiyotası, konakçılarının sindirim ve metabolik sistemlerinde önemli bir rol oynar, bağırsakta bir topluluk oluşturarak sinerjistik işlevleri sürdürürler. Bu bakteri topluluğunun genel dengesi bağırsağın homeostazisini belirler (12). Hayvan çalışmalarında, bağırsak mikrobiyota homeostazisindeki bozulmaların psikolojik hastalıklara ve bilişsel işlevlerde bozulmaya yol açabileceği bildirilmiştir. Majör depresyonlu insanların

bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kemirgenlere naklinin yapıldığı bir çalışmada, kemirgenlerde depresif ve anksiyete benzeri davranışlar gözlemlenmiştir (13, 14). AN gibi yeme bozukluklarında metabolik, psikiyatrik ve bilişsel bozuklukların tümü söz konusu olduğundan bağırsak mikrobiyotasının rolü ve bunların modifikasyonlarının daha fazla dikkate alınması gerekir (14).

Bağırsak mikrobiyotasının sindirime ve besin metabolizmasına katıldığı, bağışıklık fonksiyonunu düzenlediği ve hastalık patofizyolojilerine neden olduğu bildirilmektedir. Diyet içeriği (özellikle diyet lifi), mikrobiyomun ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi bakteriyel metabolitlerin ana belirleyicisidir (10). Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimde gastrointestinal bakterilerin rolü ve mikrobiyotanın bileşimini değiştirmede diyetin önemi göz önüne alındığında psikobiyotiklerin önemli bir rolü olduğu vurgulanmaktadır. Diyet lifleri ve *Lactobacillus* ailesinin probiyotikleri olmak üzere farklı psikobiyotiklerin, bilişsel performans gibi farklı bilişsel işlevleri iyileştirdiği ve açlık tokluk mekanizmasında rol oynayan kortizol yanıtını azalttığı gözlemlenmiştir (15). Konakçı genetiği, etnik köken, yaş, çevresel mikrobiyal maruziyet, enfeksiyonlar, ilaçlar, kronik hastalıklar, stres, fiziksel egzersiz ve uyku gibi diğer birçok faktör de bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini etkileyebilir. Dolayısıyla yeme bozukluğu olan hastaların bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı bireylerinkinden farklı olabileceği birçok potansiyel yol vardır (10). Bağırsak mikrobiyotası aynı zamanda karmaşık iki yönlü nöronal, endokrin ve immünolojik mekanizma sistemi olan bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla beyin fonksiyonunu da etkiler (16). Bağırsak-beyin ekseninin (bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim) ve bağırsak mikrobiyomunun potansiyel olarak zihinsel ve bilişsel sağlık için önemli bir yol olabileceği bildirilmiştir. Bu iletişimin doğrudan vagus sinirinin uyarılması ve hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA) modülasyonu yoluyla ve aynı zamanda periferik olarak KZYA, nörotransmitterler ve bağışıklık metabolitlerinin üretimi yoluyla gerçekleştiği varsayılmaktadır (14).

Bağırsak Disbiyozu

Bağırsak disbiyozu, bağırsak mikrobiyotası bileşiminin konakçı için olumsuz sağlık etkilerine neden olabilecek şekilde bozulması anlamına gelir. Psikolojik stres, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere neden olarak bağırsak beyin eksenini aracılığı ile merkezi sinir sistemini etkileyebilir ve sonuç olarak konağın ruh halinde ve davranışında farklılıklara yol açar (16). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, stres altında bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların (tight-junction) bozulabileceği, bu durumun bağırsak bakterilerinin bağırsak bariyerinden dolaşım sistemine sızmasına ve inflamasyona yol açabileceği bildirilmiştir (17). Bağırsak geçirgenliğinin artması sonucu sistemik dolaşıma sızan proinflamatuvar sitokinlerin kan-beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyona yol açabildiği ve böylece duygudurum bozuklukları dahil, çeşitli psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artırabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18,19). Bağırsak bakterileri aynı zamanda noradrenalin, serotonin, melatonin, GABA, histamin, asetilkolin gibi nörotransmitter maddeler üreterek de konağın merkezi sinir sistemini etkilemektedir (16). Serotonin sadece

beyinde değil, bağırsakta *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* cinsi bakteriler tarafından üretilmekte olup bağırsak hareketliliğinin yanı sıra bireyin ruh hali, iştah, uyku, bilişsel işlevleri ve gastrointestinal sistemdeki düz kas fonksiyonlarını düzenler ve sindirime yardımcı olur (9, 20). Değişen nörotransmitter aktivitesinin yeme bozuklukları olan kişilerde beslenme tutum ve davranışlarını etkilediği bilinmektedir. Serotoninin AN'li bireylerde kaygıyı azaltan bir davranış olan gıda kısıtlamasını teşvik ettiği ve serotonin sinyalinin azalmasının BN'de gözlenen aşırı yeme davranışına katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Dopamin ise *Bacillus* ve *Serratia* cinsi bakteriler tarafından üretilmektedir ve dopamin artışı, AN'de gıda alımının azalmasıyla, BN'de aşırı yeme ile ilişkilendirilmiştir (9).

Bağırsak disbiyozunun hem duygudurum bozuklukları hem de konağın iştahı ve vücut ağırlığının düzenlenmesi üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, yeme bozuklukları patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğu bildirilmektedir (16).

Bağırsak sağlığı için mikrobiyal türlerin çeşitliliği önemlidir (2). Tek bir ekolojik topluluktaki mikrobiyota çeşitliliği, α çeşitliliği olarak bilinir ve α çeşitliliğinin artması daha iyi sağlık durumu ile ilişkilendirilmiştir (20). Bunun aksine, α çeşitliliğinin azalması ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının artması, bağırsak geçirgenliğinin artması veya gastrointestinal problemler, inflamasyon ve çeşitli hastalık durumlarıyla nedensel olarak bağlantılı olan "sızdıran bağırsak" ile ilişkilendirilmiştir. Obez bireylerde, zayıf bireylerle karşılaştırıldığında mikrobiyal α çeşitliliğinde bir azalma olduğu bildirilmiştir (2). Bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinde, özellikle de bütirat üreten bakteri türlerindeki azalmanın anksiyete artışı, depresyon ve yeme bozukluğu psikopatolojisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Patojenik, simbiyotik veya kommensal türler arasındaki dengesizliği gösteren disbiyozun çeşitli mekanizmalar yoluyla yeme bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir (7). Yeme davranışı ve zihinsel sağlık bağırsak disbiyozundan etkilendiğine göre bağırsak mikrobiyotası, yeme bozukluğunun önlenmesi ve tedavisinde gözden kaçan eksik bir parça olabilir.

Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Eksenini

Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, bağırsak ile konakçının beyni arasındaki nöral endokrin ve immünolojik sistemler tarafından düzenlenen ve mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığı çift yönlü iletişim sistemidir. Beyin-mikrobiyota iletişimi karmaşıktır ve çeşitli yollarla gerçekleştirilir. Bunlardan birisi enterik sinir sistemi (ESS) aracılığıyla gerçekleştirilen iletişimidir. Bu bağlantılar, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu doğrudan etkileyen gastrointestinal sistem (GİS) salgılarını, hareketliliğini, mukozal taşınmasını ve kan akışını kontrol eder. ESS, vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemine (MSS) bağlanır, böylece bağırsak mikrobiyotasından beyne ve sinir sisteminden bağırsak mikrobiyotasına doğrudan nörokimyasal sinyaller oluşturur. Beyni ve bağırsak mikrobiyotasını birbirine bağlayan çok sayıda molekül vardır (21). Hayvan çalışmalarında mikrobiyota yokluğunun kortizol salınımını kontrol eden HPA ekseninin anormal gelişimini tetiklediği gözlenmiştir (22). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca BKI dengesi ve beslenme davranışında yer alan

peptitlerin ve hormon salınımının düzenlenmesinde rol oynar (21). Bazı mikrobiyota mikroorganizmalarının, bu moleküllerin salgılanması yoluyla konakçının beslenme alışkanlıkları ve duygusal davranışları üzerinde olumlu veya olumsuz bir etki yaratabileceği öne sürülmüştür (23). Aynı zamanda bakterilerin salgılanan hormonlar için reseptörleri vardır, böylece konakçının beyni ile bağlantı kurabilirler. Örneğin, *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*, kaygı ve stresi azaltan nörotransmitter gama-aminobutirik asidi (GABA) sentezleme yeteneğine sahipken, *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* norepinefrin üretir. Serotonin *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus*'tan izole edilir. Dopamin ise *Bacillus* ve *Serratia*'nın metabolizmasının son ürünlerinden birisidir. Bağırsak mikrobiyotası beyinde çok sayıda yararlı etki gösterebilen KZYA olan bütiratı da üretir (21). Bunların yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının iştahı ve gıda tercihinin de kontrol ettiği ve HPA ekseninin metabolizmayı, duyguyu ve stresi düzenlediği ileri sürülmüştür (24). HPA ekseninin düzensizliğinin hem AN hem de BN'de rol oynadığı bildirilmiştir. AN, HPA ekseninin birincil düzenleyici hormonu olan kortikotropin salgılayan hormonun (CRH) aşırı salgılanmasından kaynaklanan bir fonksiyonel hiperkortizolizm durumu olarak kabul edilmektedir. Kortikotropin, AN'da açlık davranışına aracılık eden güçlü bir anoreksik ajandır. BN'de ise plazma kortizol seviyesinin düşmesinin sonucu olarak tokluk hissinin azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun tıknırcasına yeme davranışını şiddetlendirebileceği bildirilmektedir. HPA ekseninin açlık ve tokluk üzerindeki sonuçları nedeniyle yeme bozukluklarında predispozan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (20).

Anoreksiya Nevroza ve Mikrobiyota Değişimi

AN, yetersiz beslenme (BKI <18,5 kg/m²), yoğun kilo alma korkusu ve beden algısında bozukluk ile karakterize bir yeme bozukluğudur. Anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komorbiditeler sıklıkla görülmektedir. AN biyolojik, psikolojik, çevresel ve sosyal etkileri olan çok faktörlü bir hastalıktır. Son yıllarda yeme davranışı ve duygu durum bozukluklarının düzenlenmesinde bağırsak beyin ekseninin rolü daha iyi anlaşılmıştır (25). Bağırsak mikrobiyomunun, bağırsak-beyin eksenini yoluyla AN'nin temel ve komorbid özelliklerinde rol oynayan nörobiyolojik, bağışıklık ve inflamatuvar yollara etki ettiği gözlemlenmiştir (10). Ayrıca, anorektik hastalarda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin BKİ ve vücut kompozisyonu ile ilişkili olduğu ve yeniden beslenmeden sonra tamamen düzelmediği öne sürülmüştür (25).

AN'li bireylerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu araştıran çalışmalarda, AN'li bireylerde toplam bakteri sayısının daha az olduğu, çeşitliliğin ve bakteri türlerinin azaldığı bildirilmiştir. Özellikle, KZYA üreten bakterilerden *Firmicutes Eubacterium*'un, bütirat üreten *Roseburia*'nın, karbonhidratları fermente eden *Ruminococcus*'un ve *Lactobacillus spp.*'nin azaldığı gösterilmiştir (23, 26, 27). Bununla beraber, *Enterobacteriaceae* familyasından yüksek pro-inflamatuvar potansiyele sahip bazı gram negatif bakteriler (*Salmonella*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* gibi) AN hastalarında daha fazla bulunmuştur (26, 27). AN'li hastaların, normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek *Actinobacteria* (çoğunlukla *Bifidobacteria*) (28), *Proteobakteri* ve *Enterobacteriaceae* seviyelerine sahip

olduğu gözlemlenmiştir (26). Ayrıca, AN hastalarının dışkılarında *Coriobacteriaceae* düzeylerinin de arttığı görülmüştür (29). Toplam 180 AN hastası ile yapılan sistematik bir incelemede kontrol grupları ile karşılaştırıldığında AN'li bireylerin mikrobiyomunda benzer α çeşitliliği olduğu gözlemlenmiştir. Bunların aksine AN gruplarında KZYA üreticilerinin (*Roseburia* gibi) varlığının azaldığı ve müsin parçalayan türlerin ve *Enterobacteriaceae* seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Bu sonuçlar AN'li kişilerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun bozulmasının yeme bozukluklarında önemli etkileri olabileceğini düşündürmektedir (14).

AN'li hastaların bağırsaklarında *Archaeon Methanobrevibacter smithii* konsantrasyonunun daha yüksek olduğu da belirlenmiştir (9, 16, 28, 30). *Methanobrevibacter smithii* mikrobiyal fermantasyonun etkinliğinde ve kişinin diyetinden elde edilen enerji veriminde önemli bir role sahiptir KZYA'ların üretimini etkiler (12). Besinlerin kaloriye metabolize edilme hızını başarılı bir şekilde artırmak için *Methanobrevibacter smithii* metandaki hidrojeni geri dönüştürmektedir (9, 16, 30). *Methanobrevibacter smithii*, mikrobiyal fermantasyonun verimliliğini arttırmada önemli bir rol oynar. *Methanobrevibacter smithii* artışının, çok düşük kalorili içeriğe sahip bir diyetten kalori ekstraksiyonunu optimize ederek ekstra kalorilerin çıkarılmasına olanak sağladığı varsayılmış (10, 30) ve AN hastalarının uyguladığı hipokalorik diyetlerde enerji kullanımının optimizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (21). Ayrıca, *Methanobrevibacter smithii* artışının AN hastalarında sıklıkla görülen bir olgu olan kabızlık ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir. Bu tür olaylardan (kabızlık veya divertiküloz) muzdarip olan hastalarda metan üreten bakterilerde bir artış olduğu görülmüştür (30). Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve bileşimi aynı zamanda depresyon, anksiyete ve yeme bozukluğu psikopatoloji semptomlarıyla da ilişkilendirilmiştir. Mevcut araştırmalar, *Bacteroidetes*'e göre *Firmicutes*'in azalmasının, *Methanobrevibacter smithii* ve *Proteobakterilerin* artmasının AN ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir (21). Yeme bozukluklarında açlık ve yeniden beslenme sırasında meydana gelen diyet değişikliklerine ve bunu takip eden mikrobiyota değişikliklerine odaklanılan bir çalışmada, AN hastalarının yeniden beslenmesi aşamasında bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişikliklerde inflamasyona bağlı bağırsak bozukluklarıyla ilişkili olan *Ruminococcaceae* familyasında önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Ayrıca, AN hastalarında kilo restorasyonuna rağmen mikrobiyota kompozisyonunun sağlıklı karşılaştırma grubuna göre farklı olduğu bildirilmiştir (31).

AN'de ortaya çıkan açlık ve duygusal dengesizlik de bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişikliklere neden olabilir. AN'de açlığa bağlı stres ve artan kortizol, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olabilir (8). Bağırsak mikrobiyomunda açlığın neden olduğu değişiklikler, aktiviteye dayalı anoreksi (ABA) kullanılarak akut ve kronik açlıktan ölen bir hayvan modelinde de gözlemlenmiştir. ABA, çalışan bir tekerleğe erişim yardımıyla gıda kısıtlaması ve hiperaktivite yoluyla kilo kaybını simüle eden AN'nin en yaygın kullanılan kemirgen

modelidir (6). ABA fareleri önemli miktarda (yaklaşık %20) kilo verdikten sonra, muskularis tabakasının kalınlığında azalma ve kolonun geçirgenliğinde önemli ölçüde artış olduğu tespit edilmiştir. AN için bir hayvan modelinde gözlemlenen bu değişiklikler, açlığın tetiklediği bağırsak bariyeri fonksiyon bozukluğunun da AN'nin patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (6). Başka bir çalışmada, ABA'lı erkek farelerin, iştahın düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan anoreksijenik bir nöropeptit olan α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) etkilerini taklit edebilen bağırsak mikrobiyal proteininin yüksek seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir (32). Normalde bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olan ve anoreksijenik nöronların aktivasyonu yoluyla iştahı baskılayan α -MSH'yi taklit eden bir antijen olan bakteriyel peptid kazeinolitik proteaz b'yi (ClpB) üretebilen *Enterobacteriaceae*'de bir artış gözlemlenmiştir (26). ClpB üretimi, yeme bozukluklarında tokluk ve anksiyete sinyallemede rol oynadığı bilinen α -MSH seviyeleri ile ilişkilidir (10). *Escherichia coli*'nin ClpB olarak bilinen α -MSH taklit eden bir proteinin salgılanması yoluyla, AN'nin yanı sıra BN ve TYB'de de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (12). Yeme bozukluğu olan kadın hastalarda, yeme bozukluğu envanteri 2 skoru (EDI-2) ile pozitif korelasyon gösteren yüksek ClpB düzeyleri tespit edilmiştir. Bu durum bakteriyel peptidlerin yeme bozukluklarında rol oynayabileceğini göstermektedir (21). Mikrobiyota transplantasyonunun yapıldığı bir çalışmada ise AN'li dört bireyin ve dört sağlıklı kontrolün dışkı mikrobiyomu mikropsuz farelere aktarılmış ve kilo alımı ve davranıştaki değişiklikler ölçülmüştür. AN hastalarından mikrobiyota alan farelerde, sağlıklı kontrollerden mikrobiyota alan farelere kıyasla gıda alımında azalma ve kilo alımında bozulma gözlemlenmiştir. AN'li bireylerden dışkı mikrobiyomu nakli alan fareler ayrıca kontrollere göre artan kaygı ve kompulsif benzeri davranışlar sergilemişlerdir. Bu durum, bağırsak disbiyozunun AN patolojisinin kritik bir aracısı olduğunu ve dolayısıyla AN semptomlarını iyileştirmek için doğrudan hedef alınabileceğini göstermektedir (33). Yapılan bir çalışmada AN'li hastada, akraba olmayan sağlıklı bir kadın donörden alınan dışkı mikrobiyomu nakli sonrasında kilo alımında önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir (34). Fekal mikrobiyota naklinin, gıda alımında eşzamanlı bir artış olmadan vücut ağırlığını/yağlanma oranını artırması, yeme bozukluğu olan kişilerde yeniden beslenmenin zor olması nedeniyle önemli tedavi etkilerine sahiptir (2). Özetle AN, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük mikrobiyal çeşitlilik, taksonomik farklılıklar ve bağırsak mikrobiyal disbiyozisi ile ilişkilendirilmiştir. Bu disbiyozun aynı zamanda depresyon ve yeme bozukluğu psikopatolojisiyle de bağlantılı olduğu bildirilmiştir (8, 9, 29). Ek olarak AN'nin özelliği olan belirgin kilo kaybı, daha düşük leptin seviyelerine ve daha yüksek ghrelin seviyelerine yol açar. Bu gözlemler, bağırsak mikrobiyotasının yeme bozukluğu olan bireylerin beslenme davranışlarında rol oynayabileceğine ilişkin potansiyel ipuçları da sağlayabilir (22).

Bulimia Nervosa ve Tıkanırcasına Yeme Bozukluğunda Mikrobiyota Değişimi

BN ve TYB, çoğu insanın benzer koşullar altında tüketebileceğinden çok daha fazla miktarda yiyecek yeme

ve tüketilen yiyecek miktarı üzerinde kontrol kaybı hissinin eşlik ettiği aşırı yeme atakları ile karakterize bozukluklardır (3). BN'de, TYB'den farklı olarak tıkanırcasına yeme epizotları, kusmayı tetikleyen aktiviteler, çok yoğun egzersiz veya laksatif kullanımı gibi telafi davranışları gözlemlenmektedir. BN ve TYB'nin etiyojisi multifaktöriyel olup psikolojik faktörlerin etkisi ön plandadır. Yeme bozukluklarının seyrini etkileyen faktörlerde açlığı ve tokluğu düzenleyen hormonların yanı sıra duygudurum ve anksiyeteden sorumlu nörotransmitterlerin rolü de önemlidir. Çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile iştah, ruh hali ve vücut bileşiminin düzenlenmesi arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir (16). BN'li bireylerde iştah düzenleme mekanizmalarının, mikrobiyotadaki değişiklikler tarafından modüle edildiği bildirilmiştir (7). TYB sıklıkla çok sayıda komorbidite ile özellikle obeziteyle ilişkilidir. AN'ye benzer şekilde, TYB ilişkili obezitede mikrobiyotanın sağlıklı, normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (7, 29). Hem düşük kilolu hem de obez hastalarda bağırsak mikrobiyotasında daha düşük bir α çeşitliliği olduğu gözlemlenmiştir (29). Fazla kilolu ve obez hastalarda IgG'nin α -MSH'ye karşı çapraz reaktivite (AN'ye benzer ancak zıt bir mekanizma) gösterdiği hipotezi öne sürülmüştür. *Escherichia coli* (*E.coli*) tarafından üretilen ClpB, α -MSH'yi "taklit etme" yeteneğine ve bir otoimmün yanıtı uyarma kapasitesine sahiptir. Bu bakteriyel ClpB ile yeme bozuklukları arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. BN ve TYB'deki ClpB konsantrasyonu, α -MSH'ye karşı otoantikorların üretimini uyarır. ClpB'nin farklı bağlanması, BN ve TYB hastalarındaki psikolojik özelliklerle, özellikle de daha fazla anksiyete, depresyon ve yüksek EDI-2 toplam puanıyla ilişkilendirilmiştir; bu durum bakteriyel ClpB ile yeme bozukluğu patofizyolojisi arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. α -MSH'ye karşı IgG otoantikorları, IgG/ α -MSH immün kompleksini oluşturur (35). Bu mekanizma hem AN hem de BN'de vurgulanmıştır. Bu nedenle, BN hastalarında immün kompleksi oluşturan IgG'nin epitop değişimi, "tokluk" etkisinden ziyade "açlık" ortaya çıkartır (36). α -MSH otoantikorlarının bu çapraz reaktivitesi, beslenme davranışını düzenleyen melanokortin sisteminin modülasyonu yoluyla AN'den BN'ye veya TYB'ye veya tam tersi yönde yeme bozuklukları arasındaki geçiş olasılığını da açıklayabilir (7).

Bağırsak Mikrobiyotasının ve Kzya'ların Vücut Ağırlığı Regülasyonuna Etkisi

Obez kişilerde, normal vücut ağırlığına sahip kişilere göre *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* bakterilerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum, mikrobiyotanın obezite patofizyolojisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (16). Obez farelerden alınan dışkının, steril ortamlarda doğup büyüyen mikropsuz farelere nakledilmesi obeziteye yol açarak bağırsak mikrobiyotasının kilo düzenlemesinde nedensel bir rol oynadığını kanıtlanmıştır (37). Bu etki, obez bireylerdeki bazı bağırsak mikrobiyotasının, zayıf bireylerin bağırsak mikrobiyotasına kıyasla aynı miktardaki gıdadan daha fazla enerji elde edebilmesiyle açıklanmıştır. *Bacteroidetes* türlerinin bolluğunun düşük kilolu, normal kilolu ve fazla kilolu katılımcılarda BKİ ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda,

düşük kilolu AN hastalarında *Bacteroidetes*'in azaldığı ve kilo rehabilitasyonu sırasında normale döndüğü gözlemlenmiştir. TYB'ye sıklıkla obezite eşlik ettiği için bağırsak mikrobiyotasının rolünün benzer olduğu bildirilmektedir (8).

Bağırsak bakterileri, diyet lifi ve sindirilmemiş karbonhidratları fermente ederek bütirat, asetat ve propiyonat olmak üzere KZYA'ler üretir. Obez ve aşırı kilolu kişilerde KZYA düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. KZYA'lar, inflamasyondan enerji homeostazisine kadar değişen fonksiyonları modüle eden yollarda nörotransmitterler olarak görev yapar. Ayrıca KZYA'lar, iştahın düzenlenmesini de etkilemektedir (16). Bir çalışmada, propiyonatin kolon hücrelerinden PYY ve GLP-1 nöropeptitlerinin salınımını önemli ölçüde uyardığı, bunun da enerji alımını (iştahı) bastırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada 24 hafta boyunca uygulanan propiyonat takviyesinin kontrol grubuna göre kilo alımını durdurduğu ve insülin direncini önlediği gösterilmiştir (38). AN hastalarının lif ve dirençli nişasta içeriği düşük bir diyetle yeniden beslenme tedavisi sırasında bağırsak bakteri sayısında ve KZYA konsantrasyonunda azalma olduğu gözlemlenmiştir (16). İştah düzenlemesinde yararlı rolünün yanı sıra KZYA'ların enerji homeostazisi düzenlemesine de dahil olduğu ileri sürülmüştür (7). Bağırsak ve MSS arasındaki güçlü entegrasyon nedeniyle bağırsak mikrobiyotası, psikolojik süreçleri ve zihinsel sağlığı da düzenleyebilir. KZYA, ruh hali düzenleyicileri olarak gösterilen GLP-1 ve ghrelin dahil olmak üzere beslenme hormonlarının düzenlenmesinde doğrudan rol oynar (12). Obez ve fazla kilolu kişilerde ise KZYA düzeylerinin arttığı, AN hastalarında ise asetat ve propiyonat KZYA seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak KZYA'nın konakçı metabolizması ve iştah üzerinde bir rolü olduğu, ancak bu etki mekanizmasının henüz bilinmediği bildirilmektedir (9). KZYA'ların iştah ve enerji metabolizması üzerindeki önemi, KZYA modülasyonunun yeme bozukluklarını önlemek veya ortadan kaldırmak için yeni beslenme hedefi olarak düşünülmektedir (7).

SONUÇ

Mikrobiyota homeostazisi, bağırsak ve beyin arasındaki sağlıklı bir iletişim ağı için gereklidir. Mikrobiyotanın çeşitli mekanizmalar aracılığı ile iştah, açlık, tokluk, vücut ağırlığı regülasyonu ve yeme davranışı üzerine etkilerinin olduğu açıktır. Disbiyoz bağırsak inflamasyonunu teşvik edebilir, bağırsak geçirgenliğini değiştirebilir ve açlık/tokluk düzenleme merkezinde bağırsaklık reaksiyonlarını tetikleyerek yeme bozukluklarının patofizyolojik gelişimine katkıda bulunabilir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi antibiyotikler, probiyotikler, prebiyotikler ve dışkı mikrobiyotası nakli ile modüle edilebilir. Probiyotik takviyesinin fonksiyonel ve inflamatuvar bağırsak bozuklukları olan hastalarda bağırsak fonksiyonunu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (16,39). Yeterli miktarlarda tüketildiğinde psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde yararlı etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan psikobiyotikler, yeme bozukluğu olan hastalarda mikrobiyotadan kaynaklı iştah, vücut ağırlığı, yeme davranışı gibi alanlarda görülen bozulmaların iyileştirilmesinde ek yararlar sağlayabilir (40). Probiyotik kullanımı hastalarda karın ağrısını azaltır.

Karın ağrısının olmaması hastanın diyet tedavisine uyumunu arttırabilir (16). Mikrobiyal dengenin sağlanması yeme bozuklukları için olası bir tedavi hedefi olabilir. Yeme bozukluklarında mikrobiyotanın terapötik ve önleyici rolünü daha iyi anlayabilmek için kapsamlı gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: F.Ö.A., Tasarım: F.Ö.A., G.D., A.Ö., Literatür Taraması: F.Ö.A., Makale Yazımı: F.Ö.A., Eleştirel İnceleme: G.D., A.Ö.

KAYNAKLAR

1. Külcü A, Önal Ö. Microbiota awareness scale validity and reliability study. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2022;29(2):205-12.
2. Butler MJ, Perrini AA, Eckel A. The role of the gut microbiome, immunity, and neuroinflammation in the pathophysiology of eating disorders. Nutrients. 2021;13(2):500.
3. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
4. Mikhail ME, Culbert KM, Sisk CL, Klump KL. Gonadal hormone contributions to individual differences in eating disorder risk. Current Opinion in Psychiatry. 2019;32(6):484.
5. Rantala MJ, Luoto S, Krama T, Krams I. Eating disorders: an evolutionary psychoneuroimmunological approach. Front Psychol. 2019;10:2200.
6. Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Baines J. Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(9):1031-41.
7. Carbone EA, D'Amato P, Vicchio G, De Fazio P, Segura-Garcia C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. European Psychiatry. 2021;64(1):2.
8. Seitz J, Trinh S, Herpertz-Dahlmann B. The microbiome and eating disorders. Psychiatric Clinics. 2019;42(1):93-103.
9. Roubalová R, Procházková P, Papežová H, Smitka K, Bilej M, Tlaskalová-Hogenová H. Anorexia nervosa: gut microbiota-immune-brain interactions. Clin Nutr. 2020;39(3):676-84.
10. Ruusunen A, Rocks T, Jacka F, Loughman A. The gut microbiome in anorexia nervosa: relevance for nutritional rehabilitation. Psychopharmacology. 2019;236:1545-58.
11. Di Lodovico L, Mondot S, Dore J, Mack I, Hanachi M, Gorwood P. Anorexia nervosa and gut microbiota: a systematic review and quantitative synthesis of pooled microbiological data. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021;106:110114.
12. Mason BL. Feeding systems and the gut microbiome: gut-brain interactions with relevance to psychiatric conditions. Psychosomatics. 2017;58(6):574-80.
13. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-

- associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109-18.
14. Rocks T, West M, Hockey M, Aslam H, Lane M, Loughman A, et al. Possible use of fermented foods in rehabilitation of anorexia nervosa: the gut microbiota as a modulator. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;107:110201.
 15. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;137:105640.
 16. Herman A, Bajaka A. The role of the intestinal microbiota in eating disorders—bulimia nervosa and binge eating disorder. *Psychiatry Res.* 2021;300:113923.
 17. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan T. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience.* 2010;170(4):1179-88.
 18. Doney E, Cadoret A, Dion-Albert L, Lebel M, Menard C. Inflammation-driven brain and gut barrier dysfunction in stress and mood disorders. *Eur J Neurosci.* 2022;55(9-10):2851-94.
 19. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):578.
 20. Terry SM, Barnett JA, Gibson DL. A critical analysis of eating disorders and the gut microbiome. *J Eat Disord.* 2022;10(1):154.
 21. Mendez-Figueroa V, Biscaia JM, Mohedano RB, Blanco-Fernandez A, Bailen M, Bressa C, et al. Can gut microbiota and lifestyle help us in the handling of anorexia nervosa patients?. *Microorganisms.* 2019;7(2):58.
 22. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. In: Lyte M, Cryan F, editors. *Microbial endocrinology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease.* New York (NY): Springer New York; 2014. p. 177-94.
 23. Morita C, Tsuji H, Hata T, Gondo M, Takakura S, Kawai K, et al. Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PloS one.* 2015;10(12):e0145274.
 24. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays.* 2014;36(10):940-9.
 25. Tirelle P, Breton J, Kauffmann A, Bahloul W, l'Huillier C, Salameh E, et al. Gut microbiota depletion affects nutritional and behavioral responses to activity-based anorexia model in a sex-dependent manner. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2734-44.
 26. Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, et al. Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179739.
 27. Hanachi M, Manichanh C, Schoenenberger A, Pascal V, Levenez F, Cournède N, et al. Altered host-gut microbes symbiosis in severely malnourished anorexia nervosa (AN) patients undergoing enteral nutrition: an explicative factor of functional intestinal disorders?. *Clinical Nutrition.* 2019;38(5):2304-10.
 28. Mack I, Cuntz U, Grämer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, et al. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles and gastrointestinal complaints. *Sci Rep.* 2016;6(1):26752.
 29. Mörk S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord.* 2017;50(12):1421-31.
 30. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PloS One.* 2009;4(9):e7125.
 31. Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, et al. The intestinal microbiota in acute anorexia nervosa and during renourishment: relationship to depression, anxiety, and eating disorder psychopathology. *Psychosom Med.* 2015;77(9):969.
 32. Dominique M, Legrand R, Galmiche M, Azhar S, Deroissart C, Guérin C, et al. Changes in microbiota and bacterial protein caseinolytic peptidase B during food restriction in mice: relevance for the onset and perpetuation of anorexia nervosa. *Nutrients.* 2019;11(10):2514.
 33. Hata T, Miyata N, Takakura S, Yoshihara K, Asano Y, Kimura-Todani T, et al. The gut microbiome derived from anorexia nervosa patients impairs weight gain and behavioral performance in female mice. *Endocrinology.* 2019;160(10):2441-52.
 34. de Clercq NC, Frissen MN, Davids M, Groen AK, Nieuwdorp M. Weight gain after fecal microbiota transplantation in a patient with recurrent underweight following clinical recovery from anorexia nervosa. *Psychother Psychosom.* 2019;88(1):58-60.
 35. Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, et al. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2016;49(8):805-8.
 36. Fetissov SO, Hökfelt T. On the origin of eating disorders: altered signaling between gut microbiota, adaptive immunity and the brain melanocortin system regulating feeding behavior. *Current Opinion Pharmacology.* 2019;48:82-91.
 37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-31.
 38. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744-54.
 39. Lam YY, Maguire S, Palacios T, Caterson ID. Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology,

disease progression and treatment of eating disorders. *Nutrients*. 2017;9(6):602.

40. Binda S, Annie T, Umar Haris I, Ola K, Mélanie B, Vincent T, et al. Psychobiotics and the microbiota–gut–brain axis: where do we go from here? *Microorganisms*. 2024;12(4):634.