

Mikrobiyota ve metabolik sendrom

Microbiota and metabolic syndrome

Dr. Yüksel Altuntaş, Dr. Adnan Batman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Kliniği, İstanbul

Özet– İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan bakterilerin çeşitli hastalıkların patogenezinde ve tedavisinde rol aldığı son 10 yılda ortaya çıkmış ve konu yoğun ilgi odağı olmuştur. Dünyada teknolojik gelişmeler ve tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar hızla artmaktadır. Faydalı bakterilerin azalması zararlı bakterilerin artması olarak adlandırılan mikrobiyal disbiyozisin diyabet, obezite, metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyal disbiyoziste karbonhidrat ve proteinlerin fermentasyonu yolu ile zararlı metabolitler artmakta ve safra asitlerinin bileşiminde değişiklikler oluşmaktadır. Tüm bu nedenlerin sonucunda insülin direnci yolları aktive olarak hem obezite ve diyabet, hem de ateroskleroz süreci hızlanmaktadır. Prebiyotik ve probiyotik gıdalarla probiyotik ajanları içeren sağlıklı beslenme önerileri, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde gelecek vaat etmektedir.

Summary– The role of gut bacteria in the pathogenesis and treatment of various diseases has been a focus of attention in the last 10 years. Prevalence of diabetes, obesity, and cardiovascular diseases continues to increase, in spite of technological developments and treatment alternatives. Microbial dysbiosis, described as the decrease of useful bacteria and the increase of harmful bacteria, has been associated with diabetes, obesity, atherosclerosis, and metabolic syndrome. In microbial dysbiosis, increase of harmful metabolites and changes to composition of bile acids occur via carbohydrate and protein fermentation. As a result, insulin resistance pathways are activated, which initiate the processes of obesity, diabetes, and atherosclerosis. Healthy diet recommendations, including prebiotic and probiotic foods and the use of probiotic agents, look promising for future treatment of metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyota”, mikroorganizmaların genomuna “mikrobiyom” adı verilmektedir. İnsan, kabaca %10’u insan hücresi, %90’ı bu makroskobik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır.^[1] İnsandaki gen sayısı 35.000, bakteriyel genom sayısı ise 2 milyondan fazladır. İnsan vücudunda yerleşmiş bakterilerin yüzey alanı 400 m² (tenis kortu kadar), bakteri kitlesi ise yaklaşık 1.5–2 kg’dır.

İnsan mikrobiyom projesi (Human Microbiome Project, HMP) insan mikrobiyomu ve mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların dağılımını ve evrimini etkileyen faktörlerin özelliklerini belirlemek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri’nde 2008 yılında başlatılmış, Avrupa ve Asya ülkelerinin de katıldığı interdisipliner bir çalışma projesidir. İnsan beslenme

gereksinimlerini daha iyi anlamak ve beslenmenin üretimi, tüketimi ve dağıtımını için mikrobiyom kaynaklı hedefleri belirlemek projenin diğer amaçlarıdır. Günümüze dek, insanlarda 10.000’den fazla bakteri ve mantar, 3000’i aşkın virüs türü saptanmıştır.

Kısaltmalar:

CLA	Konjuge linoleik asid
FMT	Fekal mikrobiyota transplantasyonu
FXR	Farnesoid X reseptör
GPR	G protein bağımlı reseptörler
KZYA	Kısa zincirli serbest yağ asidi
LPS	Lipopolisakarit
Olf78	Olfactory receptor 78
RCT	Reverse cholesterol transport
TMA	Trimetilamin
TMAO	Trimetilamin-N-oksit

Sağlıklı bireylerde bağırsak florasının %90’ını gram pozitif *Firmicutes* (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Roseburia*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*), gram negatif *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* ve gram pozitif *Actinobacteria* (*Bifi-*

Geliş tarihi: 20.12.2016 Kabul tarihi: 20.01.2017

Yazışma adresi: Dr. Yüksel Altuntaş. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Kliniği İstanbul, Turkey.

Tel: +90 212 - 373 51 51 e-posta: yukselaltuntas@yahoo.com

© 2017 Türk Kardiyoloji Derneği



dobacterium cinsleri) oluşturur. *Firmicutes* oranı tüm floranın %60'ı, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* ise herbiri %10 kadardır.

Floradaki bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içerir. Faydalı/zararlı bakteri oranı azaldığında “mikrobiyal disbiyozis” adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlar. Faydalı bakteriler vitamin, kısa zincirli serbest yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit (KLA) üretimleri, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermantasyonu ve hidrolizi, immün sistemin modülasyonu, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol alırlar. Faydalı/zararlı bakteri oranının bozulduğu mikrobiyal disbiyozis süreci; alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 1).

Bağırsak mikrobiyotası parmak izi gibi olup, her insanın kendine özgü içeriği ve dağılımı mevcuttur. Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, bebeklikten başlayarak yaşlılığa doğru *Firmicutes* bakterisi artar, *Bacteroidetes* ise azalır. Yine antibiyotik kullanımı, türüne ve kullanıldığı yaşa bağlı olarak, geçici ya da kalıcı mikrobiyal disbiyozise neden olur.^[2]

Mikrobiyota ve Makrobesinlerin İlişkisi

Mikrobiyota ve karbonhidratlar

Mikrobiyotanın en önemli enerji kaynağı diyet ile alınan karbonhidratlardır. Alınan ve sindirilemeyen

polisakkaritlerden fermantasyon yolu ile asetat, propionat ve butirat gibi KZYA'ları oluşur. Selülozdan zengin lifler ise bakteriyel fermantasyona dirençlidir. Fermantasyon sonucu oluşan KZYA'ları konağın vücudunda çeşitli metabolik aktiviteleri başlatarak lipit ve glukoz sentezine katılır ve bu şekilde günlük kalorisinin yaklaşık %10'u kadar ek kalori sağlarlar.^[3] KZYA, bağırsak epitel hücrelerinin duvarındaki iki çeşit G proteinine bağımlı reseptörü (GPR41 ve GPR43) aktifleyerek bağırsak hareketlerini baskılayan ve bağırsak geçişini geciktiren peptit YY sekresyonunu tetiklerler. GPR41'inin aktiflenmesinin leptin seviyesinin artmasına, nöropeptit Y'nin azalmasına ve GLP-1 artışına, GPR43'ün aktiflenmesinin ise propionat ve asetat üzerinden adipogenezin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Kısa zincirli serbest yağ asidi ve G protein bağımlı protein mekanizması sayesinde bağırsak mikrobiyotası besinlerin emilimini ve depolanmasını artırarak metabolik hastalıkların gelişmesine katkıda bulunmaktadır.^[4]

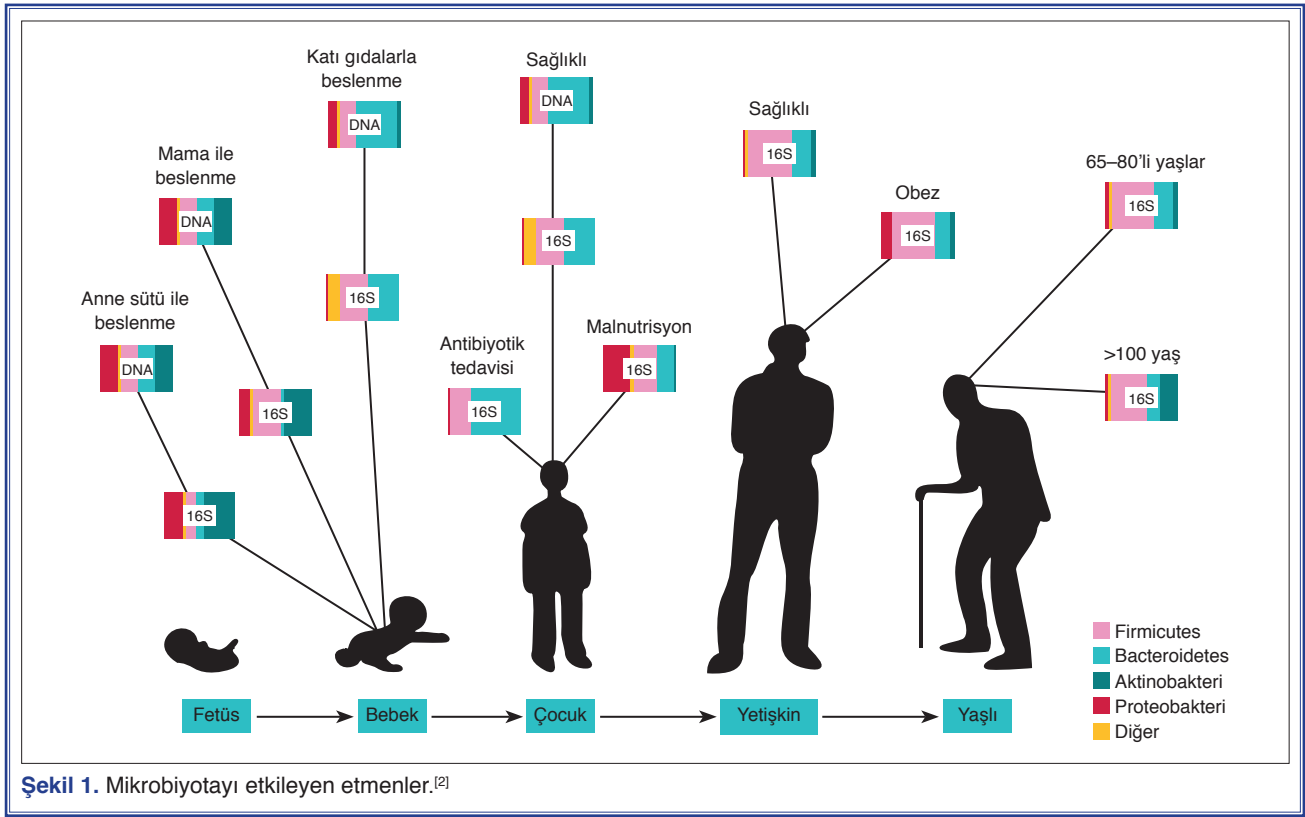
Diyetin mikrobiyotaya etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Afrika kırsalındaki (Burkino Faso) çocuklarla Avrupalı (İtalya) çocuklar karşılaştırılmış, Afrikalı çocukların bitkisel kaynaklı ve yüksek posalı diyetinin sağlıklı mikrobiyotayı korumada etkili olduğu ve Avrupalı çocuklara oranla bitkisel posa polisakkaritlerini parçalayan enzimlerden zengin *Bacteroidetes* oranın arttığı, *Firmicutes* oranının az olduğu; yine feçeslerinde Avrupalı çocuklara göre daha az oranda KZYA olduğu gözlenmiştir.^[5]

Mikrobiyota ve besinsel yağlar

Yüksek yağlı beslenme sonucunda mukozal bütünlük bozulur, bağırsak hücrelerinde duvar geçirgenliği artar ve plazma lipopolisakkarit (LPS) seviyesi artar. Plazma LPS seviyesindeki artış, bazal enflamas-

Tablo 1. Bağırsak mikrobiyal flora biyolojisi ve disbiyozisi

Mikrobiyal biyoloji	Mikrobiyal disbiyozis
Vitamin, kısa zincirli yağ asidi üretimi	Allerji
Amino asit sentezi	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Safra asit biyotransformasyonu	Kanser
Sindirilmeyen besinlerin fermentasyonu, hidrolizi	Obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar
Konjuge linoleik asit üretimi	Lupus
İmmün sistem modülasyonu	Astım
Amonyak üre dönüşümü	Multipl skleroz
Detoksifikasyon	Çölyak



Şekil 1. Mikrobiyotayı etkileyen etmenler.^[2]

yonun artması ve metabolik hastalıkların oluşmasında etmen olan yolakların aktiflenmesine neden olur.^[6] Mikrobiyota tarafından sentezlenen KZYA'ları ile LPS'nin konak gen ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Mikrobiyota, açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünü baskılayarak, LPS aktivitesinin artmasına ve beta-oksidasyonda görevli peroksisomal proliferatör-aktive reseptör ko-aktivatör 1'in (Pgc-1) baskılanmasına neden olur. Bu sürecin sonunda, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların oluşumunun hızlandığı gösterilmiştir.^[7]

Doymuş yağ asitlerinden zengin diyetin hepatic steatoz ve obezite gelişimine katkıda bulunduğu, bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını artırdığı gözlenmiştir.^[8]

Konjuge linoleik asit (KLA), geviş getiren hayvanların rumenlerinde (işkembe) yemdeki doymuş yağ asidinin biyohidrojenasyonu sonucu üretilir. KLA'nın antikanserojen, antiobezite, antidiyabetik ve antiaterojenik etkileri vardır.^[9] Konjuge linoleik asit; diyabetik olmayan hayvan ve insanlarda serum insülin ve glukozunu yükseltme eğilimi gösterirken, diyabetik sıçanlarda serum insülin, glukoz ve yağ asidi seviyelerini düşürmektedir.^[10] Konjuge linoleik

asitten zengin beslenmenin farelerde *Bacteroidetes/Prevotella* ve *Akkermansia muciniphila* üzerinde prebiyotik etkileri olduğu bulunmuştur.^[11]

Mikrobiyota ve proteinler

Proteinler, ilk önce pankreatik enzimler ve ince bağırsaktan salınan enterositler tarafından sindirilir. Oligopeptitler ve aminoasitlerin birçoğu ince bağırsak enterositlerindeki taşıyıcılar (transporter) üzerinden portal sisteme geçer ve proteinlerin sadece %10'u kolona ulaşır. Kolona ulaşan proteinler, ince bağırsaktaki enterositlerin aksine, kolonositler tarafından emilmeyip bakteriyel mikrobiyota ile fermente edilerek çeşitli metabolik ürünlere dönüşürler. Bakteriyel fermentasyon sonucu oluşan biyoaktif metabolitlerden bazıları; hidrojen sülfat (H₂S), amonyak, aromatik bileşikler (fenol, p-cresol, indol), poliaminler (agmatine, putrescine, spermidine, spermine, cadaverine), KZYA, organik asitler (laktat, formate, süksinat), etanol, gazlar (H₂, CO₂, CH₄) ve potansiyel nöroaktif etkileri olan bileşiklerdir (GABA, serotonin, histamin, L-DOPA, triamin, nitrik oksit, triptamin, fenetilamin).^[12] Yüksek proteinli diyet sonucu oluşan bu metabolitlerin kolorektal kanser, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve ateroskleroza yol açtığı ileri sürülmektedir.^[13]

Protein ağırlıklı beslenmenin aterosklerozu hızlandırma mekanizmalarından biri de trimetilamin-N-oksit (TMAO) düzeyinin artmasıdır. Diyetle bulunan kolin ve fosfotidilkolinin mikrobiyota tarafından metabolize olması sonucu trimetilamin (TMA) oluşur. Trimetilamin karaciğerde TMAO'ya dönüşür. Plazma TMAO seviyesi arttıkça majör kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir.^[14]

Mikrobiyota Safra Asitleri İlişkisi

Safra asitlerinin yağ sindirimi üzerindeki etkileri bilinmekle beraber son zamanlarda yapılan çalışmalarda hormon benzeri etkiler gösterdiği saptanarak özellikle insülin direnci ve diyabet gelişimine katkıları olduğu gösterilmiştir. Birincil safra asitleri kenodeoksikolik asit ve kolik asit karaciğerde sentezlendikten sonra glisin ve taurin ile konjuge edilir ve safraya atılırlar. Safraya atılan safra asitleri bağırsak mikrobiyotası tarafından dekonjuge ve dehidrolize edilerek ikincil safra asitleri olan litokolik asit ve deoksikolik asit oluşur. Safra asitleri, nükleer reseptör grubundan FXR (farnesoid X reseptör), pregnan X reseptör, androstan reseptör ve vitamin D reseptörünü uyarırlar.^[15] TGR5, nükleer reseptör grubundan olmayan ama safra asitleri tarafından uyarılan diğer bir reseptör grubudur. Mikrobiyota ile metabolize olan ikincil safra asitleri TGR5 reseptör grubuna birincil safra asitlerden daha yüksek bir afinite ile bağlanırlar.^[16]

Safra asitleri özellikle FXR ve TGR5 üzerinden önemli metabolik süreçlerde aktif rol oynarlar. Farnesoid X reseptör aktivasyonu; glukoneogenez basamaklarında yer alan fosfoenolpiruvat kinaz, G-6-fosfotaz ve früktoz-1,6 bifosfatın gen ekspresyonlarını azaltmakta, sonuçta glukoneogenez azalmaktadır.^[17] İntestinal L hücrelerindeki TGR5 reseptörünün uyarılması ise, inkretin peptitlerden GLP-1 salınımını artırarak insülin salınımını uyarırken glukagon salınımını baskılamaktadır.^[18] Safra asitlerini bağlayarak enterohepatik dolaşıma geçmelerini engelleyen safra sekestre edici ajanlar, bu mekanizma üzerinden GLP-1 salınımını uyararak insülin duyarlılığını artırırlar.^[19] Bu ilaçların LDL kolesterol düzeyleri düşürüp kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde azalttıkları ve tip 2 diyabetik hastaların glisemik kontrolünü iyileştirdikleri gösterilmiştir.^[20] Bu bulgular, mikrobiyotanın safra asit metabolizması üzerinden diyabeti tetiklediğinin somut bir kanıtıdır.

Mikrobiyota ve Metabolik Hastalıklar

Mikrobiyota obezite ilişkisi

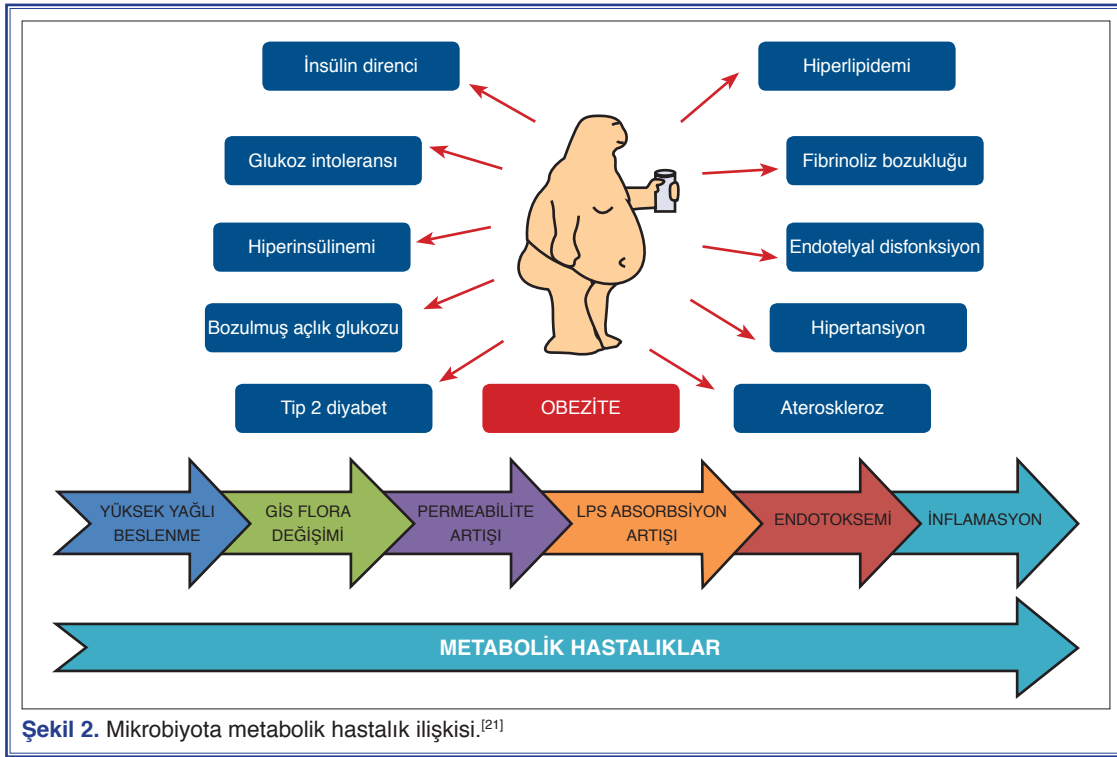
Diyetin mikrobiyota çeşitliliği ve aktivitesi üzerinde kuvvetli bir etkisi vardır. Bilindiği üzere, gram negatif bakterilerin çoğu patojendir. Bu patojenite gram negatif hücre duvarındaki endotoksin özellikteki LPS içeriğinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda sağlıklı insanların kanında ölçülebilir düzeylerde LPS'ye rastlanması, LPS'nin devamlı olarak düşük oranda bağirsaktan emildiğini göstermektedir.^[22] Obez ve tip 2 diyabeti olan olgularda yüksek yağlı beslenme sonucu plazmada LPS düzeyinin artması sublinik enflamasyona neden olur. Lipopolisakkarit, bir enflamasyon reseptörü olan Toll-like reseptör 4 üzerinden insülin sinyal yolağını aktifler. İnsülin sekresyonu baskılanır, pankreas-duodenum homebox-1 (PDX-1) mRNA azalarak insülin direnci oluşur.^[6]

Parçalanmamış polisakkaritlerin mikrobiyota ile fermentasyonu sonucu oluşan KZYA'larının kolonik mukoza tarafından emilip lipit ve glukoz sentezinde kullanılması günlük ~100 kcal ek kalori sağlar.^[23] Obezlerde yapılan bir çalışmada KZYA'larının zayıf bireylere göre %20 oranda daha fazla olduğunun saptanması mikrobiyotanın obezite etiolojisinde en az diyet kadar önemli olduğunu düşündürmektedir.^[24]

Obezlerin mikrobiyotasında farklı sonuçlara sahip çalışmalar olmakla beraber, yaşlılık ve kolorektal kansere benzer şekilde, genelde *Firmicutes* oranının arttığı, *Bacteroidetes* oranının ise azaldığı izlenmektedir.^[25] Obezitede non-alkolik steatohepatit (NASH) etiolojisinde olduğu gibi, endojen alkol üretimi artmakta, bakteriyel çeşitlilik azalmaktadır.^[26] Oysa, bakteriyel çeşitlilik artışı; hs-CRP, insülin direnci ve leptinin azalması gibi olumlu metabolik etkiler yapar.^[27] Obezlerde egzersizin mikrobiyota üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, düzenli egzersiz yapan sporcularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anti-obezite bakterisi olan *A. muciniphila* yoğunluğunun daha fazla olduğu gözlenmiştir.^[28]

Mikrobiyota ve diyabet ilişkisi

Obezite diyabet riskini arttırdığı gibi, diyabetik hasta mikrobiyotasında da obeziteye benzer değişiklikler saptanır. Tip 2 diyabetiklerde yapılan metagenomik çalışmalarda butirat üreten *Klostridiales* bakterilerde (*Roseburia intestinalis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*) azalma, Proteobakteriler, *Lactobacillus gasse-*



Şekil 2. Mikrobiyota metabolik hastalık ilişkisi.^[21]

ri, *Streptococcus* mutansta artış saptanmıştır. *Bacteroidetes/Firmicutes* ve *Bacteroidetes-Prevotella/C. coccoides-E. rectalis* oranları plazma glukoz düzeyleri ile anlamlı bağlantı göstermektedir.^[29]

Butirat, diyabet patofizyolojisinde anahtar rol oynar. Histon deasetilaz inhibitörleri; beta hücrelerinin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve işlevlerini olumlu yönde etkilemekte, butirat da tıpkı histon deasetilaz inhibitörü gibi davranarak gen ekspresyonu ve epigenetik modülasyona katkıda bulunmaktadır.^[30] Butirat; doğrudan veya dolaylı yollarla sinyal yollarının indüklenmesi sonucunda insülin transkripsiyon ve translasyonunu artırmakta, beta hücre apoptozunu önlemekte, beta hücre farklılaşması, gelişimi ve işlevlerini iyileştirmekte, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek (indirekt glukoz üretimi üzerinden) glisemik kontrole olumlu etki yapmaktadır.^[31] Bu sonuçlara bakılırsa butirat, diyabetin tedavisinde ümit verici bir ajan olarak düşünülebilir.

Diyabette safra asit kompozisyonunun değiştiği ve bunun da patolojik süreçleri tetiklediği düşünülmektedir. Kontrolsüz tip 2 diyabet hastalarında toplam safra miktarı ile gaitada atılan safra miktarı artar.^[32] Sıçanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarında safra asidi bağlayıcılarının kullanımı, FXR ve TGR5

gibi safra asidi reseptörlerindeki değişimler yoluyla tip 2 diyabet tedavisini olumlu etkileyebilmektedir.^[33]

Obezitede olduğu gibi diyabette de plazmada artan LPS ile insülin seviyelerinin ilişkili olduğu, hatta tip 2 diyabette LPS seviyelerinin çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[34] Diyet, konakçı genetiği ve viral enfeksiyonlar nedeniyle mikrobiyota dağılımında değişiklik oluşmaktadır. Sonrasında butirat üretiminde azalma, bağırsak geçirgenliğinde artış, bakteriyel translokasyon ve sublinik enflamasyon gelişmesi sonucu otoreaktif T hücre regülasyonu bozulmakta; bu durum da, otoimmün reaksiyonlarla beta hücre hasarına ve tip 1 diyabete neden olabilmektedir.^[35]

Mikrobiyota ve ateroskleroz

Bakteri ve bakteri ürünleri uzun yıllardır kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve aterosklerotik plaklarda bakteri DNA'sı ile hücreleri saptanmıştır. Aterosklerotik plaktaki bakteriyel ürünlerin birçoğunun insan ağız ve bağırsak bakterileri ile aynı olduğunun gözlenmesi, bu bölgedeki bakterilerin aterosklerotik plak kaynağı olup kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceklerini düşündürmüştür.^[36] Kötü ağız hijyeni, kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuş ve oral floranın aterosklerotik plaklardaki bakterilerin kaynağı olabileceği öne sürülmüştür.^[37]

Çalışmalar, oral patojen *Porphyomonas gingivalis* aterom plaklarında sıklıkla yer aldığını, *Porphyomonas gingivalis*'in farelere direk uygulanması sonucu ateroskleroz gelişiminin hızlandığı gösterilmiştir.^[38,39]

Patofizyolojik olarak iç içe geçmiş kardiyometabolik hastalıkların ortak etyopatogenezinin mikrobiyota disbiyozisi sonucu oluşan endotoksemi ve bazal enflamasyon olduğu düşünülebilir. Kararsız aterom plağı olan hastaların (inme geçirmiş hastalar) dışkıları incelendiğinde mikrobiyom ekolojisinin değiştiği, *Roseburia* türünün azaldığı, proenflamatuvar peptidoglikan üreten mikrobiyomların arttığı, antiinflamatuvar karoten üretiminin azaldığı gözlenmiştir.^[40]

Kolin, fosfatidilkolin ve kırmızı ette yüksek oranda bulunan L-karnitin mikrobiyota tarafından metabolizması sonucu oluşan TMAO'nun majör kardiyovasküler hastalıkları artırdığının saptanması mikrobiyota-ateroskleroz ilişkisi açısından devrim niteliğindedir.^[12] Plazma TMAO artışı mikrobiyota kompozisyonuna bağlı olarak değişmektedir. Steril farelerde L-karnitin ağırlıklı beslenme sonucu, plazmada TMAO seviyeleri saptanamayacak düzeyde azalır.^[41] Yine benzer şekilde, geniş spektrumlu antibiyotik ile bağırsak mikrobi-

yotası baskılandığında, yemeklerden bağımsız olarak TMAO'un plazma seviyesi yükselmektedir.^[42] Diğer bir proaterosklerotik mekanizma ise, TMAO'nun ters (reverse) kolesterol transportunu baskılamasıdır; barsak mikrobiyotasının antibiyotik ile baskılanması ile bu etki ortadan kalkmaktadır.^[43]

Mikrobiyota ve kan basıncı

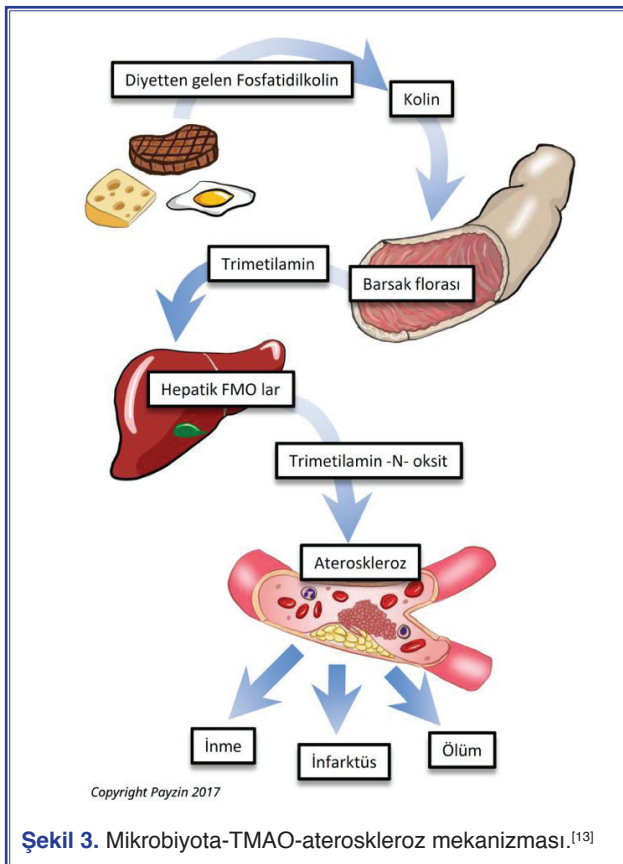
Mikrobiyotanın KZYA'larının hormonal etkileri, LPS ile artan bazal enflamasyonun endotel işlevlerini bozması ve TMAO'nun ateroskleroza neden olması sonucu kan basıncının yükselmesi mümkündür. Ayrıca böbrek ve kan damarlarının düz kas hücrelerinde bulunan KZYA reseptörlerinin (chemosensor olfactory receptor 78 [Olfr78] ve GPR41) kan basıncını etkileyebildikleri gözlenmiştir.^[44]

Mikrobiyota ve hiperlipidemi

Birçok deneysel ve klinik çalışma, mikrobiyota kompozisyonu ile hiperlipidemi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. 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. Obez olgularda yağlı beslenme sonucu oluşan LPS, adipoz dokuda proenflamatuvar makrofajları, TNF- α ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinleri artırır.^[45] Adipoz dokuda proenflamatuvar makrofaj artışının nedeni mikrobiyotanın hem kronik enflamatuvar uyarı yapması, hem de adipoz doku hipertrofinine neden olan pozitif enerji dengesi sağlamasıdır.^[46]

Mikrobiyota fermantasyonu sonucu oluşan KZYA'larından butirat ve asetat, kolesterol sentezini indüklerken; propiyonat glukoz sentezinde substrat olarak kullanılıp kolesterol sentezini inhibe eder.^[47]

Farnesoid X reseptör-noksan farelerde hiperlipidemi geliştiğinin saptanması üzerine, safra asitleri ile trigliserid ve kolesterol metabolizmasının FXR üzerinden düzenlediği ortaya çıkmıştır.^[48] Mikrobiyota safra asitleri mekanizması üzerinden FXR'nin uyarılması sonucunda, kolesterol ve glukoz metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunun basamaklarını aktive etmektedir.^[49]



Şekil 3. Mikrobiyota-TMAO-ateroskleroz mekanizması.^[13]

Metabolik Hastalıkların Tedavisinde Yeni Hedef: Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasının metabolik hastalıkların patofizyolojisindeki rolünün anlaşılması ile diyabet

ve obezite başta olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisinde mikrobiyota hedefli ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla prebiyotikler, probiyotikler, prebiyotik ve probiyotiğin bir arada verildiği sinbiyotikler ve fekal transplantasyon gibi tedaviler yeni tedavi seçenekleri olabileceği düşünülmüştür.

Probiyotik besinler

- Fermente süt ürünleri (ev yapımı yoğurt, peynir, kefir)
- Ekşi mayalı ekmek, sirke, şarap, turşu, boza, tarhana, lahana turşusu, pastörize edilmemiş zeytin, tarhana, hardaliye

Probiyotik ajanlar

- *Lactobacillus* türleri (*L. reuteri*, *L. casei*, *L. fermentum*)
- *Bifidobacterium* türleri (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*)
- *Pediococcus* türleri (*P. cerevisiae*, *P. pentosaceus*)
- *Bacillus* türleri (*B. subtilis*, *B. lentus*, *B. pumilus*)
- *Streptococcus* türleri (*S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diacetilactis*)
- *Bacteriodes* türleri (*B. capillus*, *B. suis*, *B. ruminicola*)
- *Propionibacterium* türleri (*P. shermanii*, *P. freudenreichii*)
- *Leuconoctoc mesentoroides*
- Küfler (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*)
- Mayalar (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida torulopsis*)

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiklerinde insan sağlığı ve fizyolojisi üzerine olumlu etki yapan canlı mikroorganizmalardır. Fermente süt ürünleri, anne sütü ve özgül bakterileri içeren, hazır biyoaktif ürünler de probiyotik besinlerdir. Probiyotikler anti-toksijenik, antimikrobiyal, anti-enflamatuvar etkileri, bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direk enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşmeler sağlar. Birçok çalışmada, probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyota fermantasyonunu iyileştirdiği, açlığı azalttığı, postprandiyal glukoz cevabını

düzeltiltiği, kilo kaybı, kalori alımında azalma, glukoz toleransında artışa neden olduğunu gösterilmiştir.

Probiyotiklerin tip 2 diyabet hastalarına etkilerinin araştırıldığı 12 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde tedavi sonucu açlık kan şekeri, HDL kolesterol, HOMA-IR, HbA1C düzeyleri önemli ölçüde düzelmiştir.^[50] *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik yoğurdu altı hafta süreyle 300 gr/gün tüketen tip 2 diyabetlilerde açlık kan şekeri ve HbA1c anlamlı olarak düşmüştür.^[51] *A. muciniphila*, musin degrade eden bir gram negatif bakteri olup, intestinal mikrobiyotanın %3–5'ini kapsar. Obezite ve tip 2 diyabet ile düzeyi ters ilişkilidir. Farelere *A. muciniphila* verilmesi ile kilo kaybı artar, hiperglisemi gibi metabolik parametreler ve yağ dokusu enflamasyonu düzelir. Metformin gibi antidiyabetik bir ilaç alımında *A. muciniphila* konsantrasyonu artar.^[52]

Probiyotiklerin obezite üzerine etkileri incelendiğinde *L. plantarum*, *L. curvatus* tedavisinin obezlerde yağ dokusunda yağ birikimini ve proenflamatuvar sitokinleri azalttığı gözlenmiştir.^[53] Yine probiyotik olarak *L. rhamnosus* obez farelere sekiz hafta süre ile verildiğinde, kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma sağlamıştır.^[54]

Probiyotiklerin kan basıncı üzerindeki etkileri incelendiğinde peynir, yoğurt, fermente süt, soya sütü gibi probiyotik besinlerin ACE inhibisyonu aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir.^[55] Peynir ve süt tüketimi idrarda kolin ve TMAO düzeyini azaltır, feçeste asetat, propiyonat ve lipit atılımını artırır. Süt ile karşılaştırıldığında peynir tüketimi ürener mikrobiyota metaboliti bütirat düzeyini artırır.^[56]

Probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine etkisini inceleyen bir meta-analizde 485 hastada probiyotikten zengin beslenme sonucunda toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde anlamlı azalma olmuştur.^[57] *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ve 10 dijestif enzimin verildiği sıçanlarda kontrol grubuna göre dört ve sekiz haftada LDL kolesterolde %47 ve %78 azalma, HDL kolesterolde %32 ve %52 artma gösterilmiştir.^[58]

Prebiyotikler

Doğal

- Anne sütü
- Fermente süt ürünleri
- Muz, enginar, pırasa, kuşkonmaz, kereviz, so-

ğan, bezelye, şeftali, domates, yer elması, hindiba, yeşil sebzeler

- Arpa, çavdar, buğday
- Polifenol içeren besinler

Yapay

- Ürünlere ilave edilen parçanmayan oligosakkaritler (Fruktooligosakkarit, inulin gibi)

Bağırsaktaki bazı tür mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan ya da uyaran sindirilemeyen besin bileşenleridir. Prebiyotiklerin mikrobiyota kompozisyonunu değiştirerek metabolik belirteçlere olumlu katkısı olduğu gözlenmiştir. İnsanlarda iki hafta süreli prebiyotik tedavisinin bağırsak mikrobiyota fermentasyonunu iyileştirdiği, açlık hissini azalttığı ve postprandiyal glukoz cevabını düzelttiğini gösterilmiştir. Bu etkiler esnasında plazma GLP-1 ve peptid YY'nin arttığı saptanmıştır.^[59]

Fruktooligosakkarit ve galaktooligosakkarit alımı, pozitif metabolik etkileri olan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarının oranını artırmaktadır.^[60] Obez ve fazla kilolu hastalarda on iki haftalık oligofruktoz tedavisi sonunda hastalarda kilo kaybı, kalori alımında azalma ve glukoz toleransında artma gözlenmiş, bu değişiklikler postprandial ghrelin azalması ve peptid YY'nin artmasına bağlanmıştır.^[61] Besinsel polifenoller (üzüm, kıvılcık) fare barsağında *A. muciniphila* bakterisini artırmış, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azaltarak metabolik sendrom ile ilgili tüm parametreleri azaltmıştır.^[62]

Fekal mikrobiyota transplantasyonu

Fekal transplantasyon ilk olarak 1958 yılında dört psödomembranöz enterokolitli hastanın tedavisinde kullanılmış, başarılı olması üzerine günümüzde dirençli *Clostridium difficile* enfeksiyonuna bağlı psödomembranöz enterokolitte %95 kür oranı ile tedavide altın standart haline gelmiştir.^[63] Son yıllarda, başta irritabl bağırsak sendromu, kronik konstipasyon ve diyare, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmakla beraber, diyabet ve obezitede gibi metabolik hastalıklarda da çalışmaların güncel konusu haline gelmiştir. Metabolik hastalığı olan bireye sağlıklı bireyden canlı mikroorganizmaları içeren fekal materyalin transplantasyonunun bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek hastalığın şiddetini azaltabileceği ya da kür sağlayabileceği düşünülmüştür.

Hayvan çalışmaları, transplante mikrobiyomun metabolik fenotipi değiştirecek düzeyde etki ettiğini göstermektedir. Obez ve zayıf fenotipe sahip ikiz sıçanlardan alınan fekal mikrobiyota steril farelere transfer edilerek izlendiğinde obez sıçandan mikrobiyom alanlarda anlamlı derecede adipoz dokunun arttığı ve bakteriyel çeşitliliğin azaldığı gösterilmiştir.^[64] Sağlıklı zayıf kişilerden tip 2 diyabet tanısı almış obezlere fekal transplantasyonun etkisinin araştırıldığı bir çalışmada allojenik fekal transplant yapılanlarda otolog fekal transplantasyon yapılanlara göre insülin duyarlılığı ve butirat üreten bağırsak florasının anlamlı olarak arttığı, KZYA oranının azaldığı gözlenmiştir.^[65] Fekal transplantasyon çok umut vaat eden bir tedavi şekli gibi görünse de, insanlar üzerinde metabolik hastalıklar açısından randomize kontrollü çalışmaları yetersizdir. Bunun yanında uygulama şeklinin zorluğu, sağlıklı mikrobiyotanın subjektifliği, uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle metabolik hastalıklar üzerine daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte mikrobiyotanın metabolik hastalıklar üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte fekal transplantasyonun metabolik hastalıklar üzerinde geniş yelpazede kullanıldığını görebileceğimizi düşünebiliriz.

Sonuç

Metabolik hastalıkların tedavisinde; insülin direnci, ateroskleroz ve lipid metabolizma bozuklukları tedavi edilirken, en büyük endokrin organımız olan bağırsak mikrobiyotasını hedef alan tedaviler de planlanmalıdır. Özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve obezite gibi hastalıklarda probiyotik ve prebiyotik ağırlıklı beslenme ön plana çıkarılmalıdır. Başlıca probiyotikler olmak üzere özellikle insanlar üzerinde geniş katımlı çok merkezli çalışmalar yetersizdir ve yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın kişiye, coğrafi koşullara, yaşam tarzına göre değişmesi nedeniyle farklı sonuçlar çıkmaktadır. İleriki yıllarda teknolojik gelişmeler ve global araştırmalar çerçevesinde mikrobiyotanın patofizyolojide ve tedavideki etkinliği daha iyi anlaşılacak ve tedavide yeni ufuklar açılacaktır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

1. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and

- inflammation. *Cell* 2014;157:121–41. [CrossRef]
2. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012;9:104. [CrossRef]
 3. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, 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;7:35240. [CrossRef]
 4. Brown AJ, Goldsworthy 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.
 5. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691–6.
 6. 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. [CrossRef]
 7. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718–23.
 8. de Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:589–99.
 9. Churrua I, Fernandez-Quintela A, Portillo MP. Conjugated linoleic acid isomers: differences in metabolism and biological effects. *Biofactors* 2009;35:105–11. [CrossRef]
 10. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, Portocarrero CP, Peck LW, Nickel KP, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244:678–82. [CrossRef]
 11. Chaplin A, Parra P, Serra F, Palou A. Conjugated Linoleic Acid Supplementation under a High-Fat Diet Modulates Stomach Protein Expression and Intestinal Microbiota in Adult Mice. *PLoS One* 2015;10:e0125091. [CrossRef]
 12. Davila AM, Blachier F, Gotteland M, Andriamihaja M, Benetti PH, Sanz Y, et al. Re-print of “Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host”. *Pharmacol Res* 2013;69(1):114–26. [CrossRef]
 13. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:184–96.
 14. 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.
 15. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284(5418):1362–5. [CrossRef]
 16. Jansen PL. A new life for bile acids. *J Hepatol* 2010;52(6):937–8. [CrossRef]
 17. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2006;116:1102–9. [CrossRef]
 18. 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. [CrossRef]
 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. Brufau G, Stellaard F, Prado K, Bloks VW, Jonkers E, Boverhof R, et al. Improved glycemic control with colessevelam treatment in patients with type 2 diabetes is not directly associated with changes in bile acid metabolism. *Hepatology* 2010;52:1455–64. [CrossRef]
 21. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009;15:1546–58. [CrossRef]
 22. Goto T, Edén S, Nordenstam G, Sundh V, Svanborg-Edén C, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin levels in sera of elderly individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:684–8.
 23. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83–93. [CrossRef]
 24. 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. [CrossRef]
 25. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11070–5. [CrossRef]
 26. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013;57:601–9.
 27. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541–6. [CrossRef]
 28. Clarke SF, Murphy EF, O’Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 2014;63:1913–20.
 29. 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.
 30. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell* 2012;48:612–26. [CrossRef]
 31. Khan S, Jena G. The role of butyrate, a histone deacetylase inhibitor in diabetes mellitus: experimental evidence for the-

- rapeutic intervention. *Epigenomics* 2015;7:669–80.
32. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of diabetes mellitus on cholesterol metabolism in man. *N Engl J Med* 1977;296:1365–71. [[CrossRef](#)]
 33. 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. [[CrossRef](#)]
 34. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher FM, Da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:740–7. [[CrossRef](#)]
 35. Vaarala O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:601–7. [[CrossRef](#)]
 36. 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. [[CrossRef](#)]
 37. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554–60. [[CrossRef](#)]
 38. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:17–8.
 39. Gibson FC, Hong C, Chou HH, Yumoto H, Chen J, Lien E, et al. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109:2801–6. [[CrossRef](#)]
 40. 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.
 41. 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. *Nat Med* 2013;19:576–85. [[CrossRef](#)]
 42. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57–63. [[CrossRef](#)]
 43. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003;92:42–9. [[CrossRef](#)]
 44. 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.
 45. 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. [[CrossRef](#)]
 46. Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, Bruckner-Kardoss E. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci* 1983;33:46–50.
 47. 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. [[CrossRef](#)]
 48. 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.
 49. 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. [[CrossRef](#)]
 50. Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:4088. [[CrossRef](#)]
 51. 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. [[CrossRef](#)]
 52. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014;63:1513–21. [[CrossRef](#)]
 53. Yoo SR, Kim YJ, Park DY, Jung UJ, Jeon SM, Ahn YT, et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2571–8. [[CrossRef](#)]
 54. Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta* 2006;1761:736–44. [[CrossRef](#)]
 55. Tomatsu M, Shimakage A, Shinbo M, Yamada S, Takahashi S. Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from soya milk. *Food Chem* 2013;136:612–6.
 56. Zheng H, Yde CC, Clausen MR, Kristensen M, Lorenzen J, Astrup A, et al. Metabolomics investigation to shed light on cheese as a possible piece in the French paradox puzzle. *J Agric Food Chem* 2015;63:2830–9. [[CrossRef](#)]
 57. 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. [[CrossRef](#)]
 58. Ichim TE, Patel AN, Shafer KA. Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the intestinal microbiome. *J Transl Med* 2016;14:184. [[CrossRef](#)]
 59. 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. [[CrossRef](#)]
 60. García-Peris P, Velasco C, Lozano MA, Moreno Y, Paron L, de la Cuerda C, et al. Effect of a mixture of inulin and fructo-oligosaccharide on *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* intestinal microbiota of patients receiving radiotherapy: a ran-

- domised, double-blind, placebo-controlled trial. Nutr Hosp 2012;27:1908–15.
61. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr 2009;89:1751–9. [CrossRef]
62. Roopchand DE, Carmody RN, Kuhn P, Moskal K, Rojas-Silva P, Turnbaugh PJ, et al. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium Akkermansia muciniphila and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome. Diabetes 2015;64:2847–58. [CrossRef]
63. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. Gastroenterol Clin North Am 2012;41:781–803. [CrossRef]
64. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013;341:1241214.
65. 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.

Anahtar sözcükler: Metabolik sendrom; mikrobiyota.

Keywords: Metabolic syndrome; microbiota.

