

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi

Relationship between obesity and gut microbiota

Bengül DURMAZ¹

ÖZET

Bu derlemede, obezite etiyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının rolüne dikkat çekmek amacı ile bağırsak mikrobiyotası ile obezite ilişkisi güncel bilgiler doğrultusunda irdelenmiştir. Obezitede bağırsak mikrobiyotası profilinin değiştiği, *Firmicutes filumu* bakterilerinin miktarında Bacteroides'lere göre rölatif artış olduğu kabul edilmektedir. Sindirilemeyen polisakkaritleri hidroliz edebilen Firmicutes'ler daha fazla enerji kazanımını sağlayarak yağ birikimine neden olmaktadır. *Firmicutes filumu* içinde farklı cins ve türdeki bakteri profilleri ile obezite ilişkisini gösteren çalışmalar olmasına rağmen obezitede henüz hangi profil kilit rolü oynamaktadır sorusunun cevabı tam olarak bilinmemektedir. Önceki çalışmalarda obezlerin bağırsağında mikrobiyal çeşitliliğin zayıflarınkine göre daha az olduğu bildirmişken, son yıllarda tam tersi sonuçlar da rapor edilmektedir. Günümüzde, mikrobiyotadaki bakterilerin çeşitliliği veya miktarındaki değişimden ziyade bağırsaktaki fonksiyonel disbiyoz daha önemli görülmektedir. Farklı mikrobiyota metabolitleri lipid ve glukoz homeostazının bozulmasına sebep olmakta ve tokluk duygusunun regülasyonunu değiştirmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsak villuslarında kapiller damarların yoğunluğunu arttırarak ve oluşturdukları kısa zincirli yağ asitleri (KZYA)'nin, G protein reseptörlerini aktive etmesi ile besin absorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır.

ABSTRACT

In this review, the relationship between obesity and gut microbiota was discussed in the terms of current literatures in order to draw attention to the role of gut microbiota in the etiology of obesity. In obesity, it is accepted that the intestinal microbiota profile has changed, and the amount of bacteria in the *Firmicutes phylum* increased compared to Bacteroides. Firmicutes hydrolyze dietary polysaccharides that cannot be digested by the host and they cause more energy harvest and fat accumulation. Although there are many studies showing the relationship between obesity and bacterial profiles of different genus and species in *Firmicutes phylum*, the answer to the question of which profile is playing a key role in obesity has not been fully obtained. Previous studies indicated the less microbial diversity in gut microbiota of obese than that of lean individuals, however the current knowledge indicates contrast results. Functional dysbiosis is now more important than the diversity or abundance of gut microbiota. Different microbial metabolites cause disrupting lipid and glucose homeostasis and affecting the regulation of satiety. Gut microbiota facilitates nutrient absorption by increasing the density of capillary vessels in small

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Bengül DURMAZ

Yüksek İhtisas Üni. Tıp Fak., Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balgat, 06100 Ankara - Türkiye

Tel : +90 537 304 00 69 E-posta / E-mail : bengulduramaz@yu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 03.04.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 22.07.2019

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2019.50375

Duramaz B. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi

Turk Hij Den Biyol Derg, 2019; 76(3): 353-360

Böylece kalori alınımı artmaktadır. Ayrıca bu reseptörlerle etkileşim yağ doku ve periferik organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek, açlık glisemisini düzenleyerek enerji metabolizmasında rol almaktadır. Diğer taraftan KZYA glukagon benzeri peptid-1 salgılanmasını uyararak iştahı azaltır ve glukagon benzeri peptid-2'nin salgılanmasını uyararak bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını ve bariyer bütünlüğünün korunmasını sağlar. Böylece metabolik endotoksemiye düşürür. KZYA, lipoprotein lipaz aktivitesinin antagonisti olan açlıkla indüklenen adipoz faktör oluşumunu inhibe ederek yağ hücrelerinde trigliserid birikimine neden olur. Bağırsak bakterileri safra asidi sentezinde rol oynar. Böylece safra asitlerinin Fomesoid X reseptörlerine bağlanmasına bağlı reseptör artışına sebep olarak ve kolin biyoyararlanımını etkileyerek, iki ayrı yoldan karaciğerde trigliserid depolanmasına sebep olurlar. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'ların bazı türleri tarafından üretilen konjuge linoleik asidin anti-obezite etkisi olduğu, özellikle yaşlanmaya bağlı obezitenin, bu bakterileri içeren probiyotik besinlerin tüketilmesi ile azaldığı belirtilmektedir. Sonuç olarak; bağırsakta mikrobiyal dengenin bozulması bağırsak geçirgenliği, kalori alınımı ve proinflatuvar sitokinlerin seviyelerinde artışa ve endotoksemiye sebep olur. Disbiyoz insülin direnci gelişimi, aşırı yağ birikimi, obezite ve metabolik sendrom oluşma riskini artırır. Proteomik ve metabolomik çalışmalar, mikrobiyotanın obezitedeki rolünü netleştirmek için faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, obezite, firmicutes, bacteroides

intestinal villi and by activating G protein receptors of short-chain fatty acids (SCFAs). Thus, caloric intake increases. In addition, interaction with these receptors is involved in energy metabolism by regulating fasting glycemia by affecting insulin sensitivity in adipose tissue and peripheral organs. On the other hand SCFAs reduce the appetite by stimulating the secretion of glucagon-like peptide-1. SCFAs also stimulate the secretion of glucagon-like peptide-2 to proliferate intestinal epithelial cells and maintain barrier integrity, thereby reducing metabolic endotoxemia. Gut bacteria play a role in the synthesis of bile acids. By this way they cause triglyceride deposition in the liver. It has been reported that conjugated linoleic acid produced by some species of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp. has anti-obesity effect, in particular, obesity due to aging decreases with the consumption of probiotic foods containing these bacteria. As a result; disruption of the microbial balance in the gut leads to an increase in intestinal permeability, caloric intake and levels of proinflammatory cytokines, and causes endotoxemia. Dysbiosis increases the risk for development of insulin resistance, excessive fat accumulation, obesity and metabolic syndrome. Proteomics and metabolomics studies will be useful to clarify role of microbiota in obesity.

Key Words: Gut microbiota, obesity, firmicutes, bacteroides

GİRİŞ

Her insanın vücudunda kendi hücreleri yanında bakteriler, mantarlar, virüsler ve arkebakterilerden oluşan bireye özel mikroorganizma topluluğu vardır (1). Mikrobiyota olarak bilinen bu topluluğun büyük bir kısmını, trilyonlarca mikroorganizma taşıyan bağırsak mikrobiyotası oluşturur (2). Sağlıklı ve obez veya iltihabi bağırsak hastalığı olan bireylerden alınan dışkı

örneklerinden yapılan çalışmada; bağırsaklarımızda en az 1000 farklı bakteri türünün olduğu, her bireyde en az 160 türün bulunduğu ve bunların da 18'inin tüm bireylerde ortak olduğu rapor edilmiştir (2, <http://www.metahit.eu/index.php?id=358>). Bağırsak mikrobiyotası kolonizasyonunun intrauterin dönemde başladığına dair veriler olmakla beraber, doğumla

başladığı ve ilk dört yaş içinde kararlı hale gelerek, adolesan çağda maksimum çeşitliliğe ulaştığı kabul edilmektedir (3). Bağırsak mikrobiyotası gebelik yaşı, doğum yöntemi, beslenme biçimi, evcil hayvanlarla temas, yaşanan coğrafya, hijyen ve antibiyotik tedavisi gibi faktörlerden etkilenmektedir (3-5). Sağlıklı erişkin bireylerin bağırsağında Bacteroidetes ve Firmicutes bakteri filumları baskın durumdadır (6).

Bağırsak mikrobiyotası; metabolitler ve vitaminlerin oluşturulması, sindirilemeyen besinlerin yıkılması ve immun sisteminin gelişiminde önemli rol oynar (3, 4, 7). Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi aktif sinyal molekülleri üreterek, konağın metabolik yollarını ve yağ hücrelerinde ve periferik organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek enerji metabolizmasını düzenler (8, 9).

Beslenme biçimi, sosyal yaşam, stres, sigara, alkol kullanımı gibi dış faktörlerin etkisi ile mikrobiyotada geçici değişiklikler olmaktadır (3-5, 10). Bunun sonucu konakla mikroorganizma arasındaki simbiyoz bozulabilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun değişimi ile dengenin bozulması (disbiyoz) fizyolojik bozuklukları tetikler.

Düşük derecede inflamasyon gelişir, lipid ve glukoz homeostazının bozulması ile tokluk duygusunun regülasyonu değişir. Fizyolojik dengenin bozulması, bağırsak geçirgenliğinde artış, endotoksemi, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, aşırı yağ birikimi, insülin direnci gelişimi, kalori alımının artışı, obezite ve metabolik sendrom oluşma riskini arttırır (4, 11).

Obezite dünyayı etkileyen bir sağlık sorunudur. Dünya genelinde 2015 yılında 107.7 milyon çocuk ve 603.7 milyon erişkinin obez olduğu rapor edilmiştir (12). Yapılan hesaplamalara göre 2030 yılına kadar erişkin popülasyonun %51'nin obez olacağı (13) ve obezitenin yarım milyarın üzerinde kişiyi etkileyeceği tahmin edilmektedir (14). Obezitenin bu derece artmasında genetik faktörler yanında, mikrobiyota, beslenme ve yaşam şekli, sosyoekonomik durum, psikolojik ve endokrin faktörlerin etkisi de olmaktadır. Obezite tip 2 diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, alkolden bağımsız yağlı karaciğer hastalığı, Alzheimer hastalığı ve çeşitli kanserler için önemli

bir risk faktörüdür (4, 7). Son on yılda bağırsak mikrobiyotasının obezite üzerindeki rolü ile ilgili şaşırtıcı sonuçların alınması çalışmaların bu alana odaklanmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalardan elde edilen ana bulgular şunlardır.

Obezitede bağırsak mikrobiyotası profilinde değişimler gözlenmektedir.

İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan metagenomik çalışmalar, obezlerde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda değişim olduğunu rapor etmektedir. Obezlerde filum düzeyinde; Firmicutes oranında artış, Bacteroidetes oranında azalma gözlenirken; zayıf kişilerde ve bir yıllık diyet tedavisi alanlarda veya gastrik bypass olanlarda tam tersi olmaktadır (7, 14-16). Kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ) arttığı zaman Firmicutes/ Bacteroidetes (F/B) oranı erkeklere göre daha da yüksek bulunmaktadır (16). Firmicutes/ Bacteroidetes oranında artış obeziteye duyarlılığı belirleyen biyolojik işaret sayılabilir. Firmicutes bakterilerinin sindirilemeyen polisakkaritlerin etkili hidrolizine yol açtığı bilinmektedir. Bu bakterilerin nispi yoğunluğunda %20 oranında artış ve Bacteroidetes'lerde aynı oranda azalmanın besinlerden daha fazla enerji (ilave 150 Kcal/gün) ve yağın alınmasına neden olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca yağ veya karbonhidratı sınırlı, düşük kalorili beslenme ile kilo kaybı olan insanlarda Bacteroidetes yoğunluğunda rölatif artış saptanmaktadır (1).

Firmicutes ve Bacteroidetes filumları içindeki aile, cins ve tür gibi çeşitli taksonomik seviyeler de disbiyoz ile ilişkili bulunmaktadır (14-16). O halde obezitede farklı mikrobiyota profillerinde cins ve tür seviyesindeki değişimlerde önem kazanmaktadır. Obezlerde ve kilolularda mikrobiyom profilleri ile ilgili yapılan meta analizde; *Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus* türlerinin zayıflara göre daha yüksek yoğunluklarda ve VKİ ile pozitif ilişkide bulunduğu rapor edilmektedir (16). *Bifidobacterium* türlerinin zayıflarda, kilolu ve obezlere göre daha fazla olduğu ve bunların yoğunluğu ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir (16). Buna karşın 2018 yılında yayımlanan bir derlemede; obezlerde, zayıflara

göre Actinobacteria (*Bifidobacterium* ve *Collinella* türlerini kapsar) oranı daha yüksek kaydedilmiştir (11). *Akkermansia muciniphila*, mukus tabakası içinde musin degradasyonu yaparak çoğalan, yağlı beslenmenin sebep olduğu metabolik bozuklukları önleyen kommensal bakteridir. Bu bakterinin yağ kütlesi artışını, metabolik endotoksemiye, yağ dokusu inflamasyonunu ve insülin direncini önlediği anlaşılmıştır (17, 18). Yağlı besin tüketiminin azaltılmasıyla obezlerde ve aşırı kilolularda *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarlarının azaldığı gösterilmiştir (19). *Enterobacter* cinsi, morbid obez hastalarda aşırı miktarlardadır ve obeziteyi indükler. Prevotellaceae ve Enterobacteriaceae aileleri obez bireylerde, Christensenellaceae ailesi ise VKİ düşük bireylerde daha fazla bulunmaktadır (11).

Bağırsak mikrobiyotasının farklı profilleri ile obezite ilişkisi gösterilmesine rağmen, bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tutarlı değildir. Buna sebep olarak örnek alma, farklı analiz metodlarının kullanımı, Asya ve Avrupa da VKİ kategorilerinin farklı olması ve gün geçtikçe elde edilen bilgi birikiminin artması gibi pek çok neden gösterilebilir.

Son beş yıla kadar obezlerin bağırsağında, mikrobiyal çeşitliliğin zayıflarınkine göre daha az olduğu bildirilirken, günümüzde birbiriyle ilişkisiz popülasyon çalışmalarının çoğunda, tam tersine obezlerin bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal çeşitlilik fazla bulunmaktadır. Elde edilen veriler bağırsakta mikrobiyal profillerin farklılıkları veya mikrobiyal çeşitliliğin azalması gibi disbiyotik faktörlerin, metabolik bozuklukların sebebinden ziyade sadece sonucudur düşüncesini oluşturmuş ve fonksiyonel disbiyoz daha fazla önem kazanmıştır (7, 14, 16). Mikrobiyom çalışmalarında obezite ve bağırsak mikrobiyotası bağlantısında bakteri çeşit ve oranlarından ziyade mekanizmayı anlamaya ve sebep/sonuç ilişkisini çözmeye odaklanılmıştır (20-22).

Beslenme düzeni ve diğer faktörler bağırsak mikrobiyotasını değiştirmektedir.

Glukoz toleransı ve insülin etkisini engelleyen bir hormon olan resistin-benzeri molekül-B (RELM-B) geni mutasyona uğratılmış fareler ile bu geni mutant olmayanlar çok yağlı gıdalarla beslenmiş, sonuçta her iki grupta da bağırsak mikrobiyota içeriğinin benzer şekilde değiştiği görülmüştür. Ancak, yalnızca mutant farelerin yağlı beslenmeye dirençli oldukları ve zayıf kaldıkları bulunmuştur (23). Bu durum beslenme düzeninin obezite fenotipinden ziyade, bağırsak mikrobiyotası üzerine daha etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca yağlı beslenme epitel bütünlüğünü bozarak, bağırsak geçirgenliğinin değişmesine ve dolayısıyla sistemik enflamasyona yol açar (19). Obez ve zayıf olan bireylerde, bağırsak mikrobiyotası, besinlerle alınan kalori içeriğine farklı şekilde yanıt verir. Zayıf olan bireylerde besinlerin absorpsiyonu, bağırsak mikrobiyotasındaki F/B oranında değişimi indüklerken, obezlerde bu olay olmaz (4). Bağırsak mikrobiyotası, vücudun absorbe ettiği kalori miktarını etkiler ve vücut ağırlığı alınan kalorilerden ziyade, absorbe edilen kalorilerden etkilenir. İnsan enzimleri nişastaları kolay emilir basit şekere dönüştürür. Ancak, birçok polisakariti sindiremez. Oysa mikrobiyal enzimler bu polisakaritleri sindirilebilir enerji kaynaklarına dönüştürür. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, obeziteyi etkilerken, obezitenin de bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Örneğin, obez insanlar kilo verdiğinde, mikrobiyota oranı değişir (Bacteroidetes, Firmicutes'e göre artar), buna karşılık, kilo vermiş olan obez insanlar önceki beslenme şekillerine devam ettiklerinde ve tekrar kilo aldıklarında, Firmicutes oranı artar (24, 25).

Enfeksiyon tedavisinde uzun süre antibiyotik kullanılması, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirmekte, mikrobiyal çeşitliliği azaltmakta ve yağ dokusunun artmasına sebep olmaktadır (26, 27).

Erişkin obez ve zayıf aile bireylerinin bağırsaklarında gen seviyesinde benzer bir kor mikrobiyom bulunduğu, ancak obezite ile ilişkili fizyolojik değişimlerin ve çevresel etkilerin sonucu

obez bireylerdeki mikrobiyomda varyasyonlar olduğu gösterilmiştir (28).

Bağırsak mikrobiyotasının kalori tüketimi ve enerji homeostazına etkisi vardır.

Bağırsak mikrobiyotası, konağın enerji elde etmesi ve yağ depolamasına yardımcı olmaktadır. Mikrobiyotası bulunmayan germ-free farelerle normal farelerin karşılaştırıldığı çalışmalarda; germ-free farelerde total vücut yağının normal farelere göre %40 daha az olduğu ve beslenme biçimi ile indüklenen glukoz intoleransı ve insülin direncinden korundukları gösterilmiştir (27). Normal farelerin dışkı mikrobiyotası, germ-free farelere aktarıldığında; 10-14 gün içinde yaklaşık %60 oranında vücut yağ miktarında artış, hepatik trigliserid seviyelerinde ve besin tüketimine bağlı olmadan insülin direncinde dramatik yükselme tespit edilmektedir. Enerji homeostazı, lipid metabolizması ve mitokondriyal metabolizmada rol oynayan genlerin ekspresyonunun germ-free ve normal farelerde oldukça farklı bulunması bu olayın temelinde mikrobiyotanın rolü olduğunu açıklamaktadır (4, 23).

Kilolu erişkin ikiz farelerin mikrobiyotası germ-free farelere aktarıldığında, bu farelerde vücut ve yağ kitlesi artarken; zayıf ikiz farelerin mikrobiyotası aktarılanlar normal kilolarını muhafaza etmişlerdir. Gastrik by-pass'dan sonra hastalardan alınan bağırsak mikrobiyotası germ-free farelere aktarıldığında da bu farelerde yağ birikimi azalmıştır (29).

Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsak villuslarında kapiller damarların yoğunluğunu arttırıp bağırsak fizyolojisi ve hareketini etkileyerek, bağırsak epitelinin bütünlüğünde rol oynar. Böylece besin absorpsiyonunun artması ile kalori alımı artar ve enerji üretiminde artış olur (4).

Bağırsak enzimleri ile sindirilemeyen polisakaritler, bağırsak distalindeki mikrobiyota tarafında fermentasyona uğratarak asetat, propionat ve bütirat gibi KZYA'lara dönüşür. Böylece KZYA'ların kolon hücreleri tarafından enerji substratı olarak kullanılması ile insanlarda enerji üretiminde artış sağlanır (80-200 kcal/günde) (11). Obez bireylerde

beslenmede karbonhidratın azaltılması ile bütirat üreten bakteriler ve bütiratın dışkı konsantrasyonu azalmaktadır. Aynı şekilde lif yönünden zayıf gıdalarla beslenen obezlerde dışkıdaki bütirat ve total KZYA yanında bifidobakterilerde de önemli miktarlarda azalma saptanmaktadır (7, 11). Metagenom çalışmaları, bireylerin en az %92'sinde ksiloglukanları sindirime uğratan Bacteroidetes filumu üyelerinin bulunduğunu göstermiştir (7).

Mikrobiyal fermentasyonla oluşan KZYA, bütirat üreten bakterilerin üremesini sağlayan nişler yaratarak kolon pH sını düşürür, mikrobiyotayı değiştirir. KZYA G protein reseptörlerini (GPR41, GPR43, GPR109A) aktive eder. Bağırsak veya pankreasta endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş bu reseptörlere KZYA bağlanınca, bağırsak hareketleri etkilenir ve besin absorpsiyonu kolaylaşır (4, 7). Ayrıca KZYA bu reseptörlerle etkileşimi yağ doku ve periferik organlarda insülin duyarlılığını etkileyerek, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol alır (8, 9). Bu nedenle yüksek lifli beslenme düzeni obezite tedavisinde faydalı olmaktadır (11).

Kısa zincirli yağ asitleri, yağ hücrelerinden leptin ve enteroendokrin hücrelerden glukagon benzeri peptidlerin (GLP-1 ve GLP-2) salgılanmasını uyarır. GLP-1, iştahı azaltarak konağın tokluk durumunu düzenlerken (8), GLP-2 bağırsak epitel hücrelerinin çoğalmasını ve bariyer bütünlüğünün korunmasını sağlayarak, metabolik endotoksemiye azaltır (18). Prebiyotik tedavisi ile GLP-2 üretiminin arttığı gösterilmiştir (18).

Bağırsak mikrobiyotası, trigliseridleri hidroliz ederek serbest yağ asitlerine dönüşümünü sağlayan lipoprotein lipazın inhibitörü olarak çalışan fasting-induced adipose factor (FIAF-) ekspresyonunu azaltabilir ve bu durum yağ hücrelerinde trigliserid depolarının birikimine neden olur (27). Aynı zamanda iskelet kaslarında, beyin ve karaciğerde metabolik stres (hipoksi, glukoz eksikliği, egzersiz) durumunda oluşan adenosin monofosfatlarca aktive edilen protein kinazların (AMPK) salınımını baskılar. Böylece mitokondriyal yağ asiti oksidasyonu, ketogenez, glukoz alımı ve insülin salınımı azalır; lipogenez,

kolesterol ve trigliserid sentezi artar (4, 30).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen önemli metabolit gruplarından biri de safra asitleridir. Bağırsak bakterileri karaciğerde üretilen kolik asit ve kenodoksikolik asit gibi primer safra asitlerini, sekonder safra asitleri olan deoksikolik aside ve litokolik aside dönüştürme yeteneğine sahiptir (31). Mikrobiyota tarafından safra asitlerinin bazıları dekonjuge edilir. Bağırsak bakterilerince gerçekleştirilen dekonjugasyon ve dihidroksilasyon reaksiyonları ile safra asitlerinin sentezi tamamlanır. Safra asitleri karaciğerde glisin ve taurin ile birleşerek kolilglisin, kenodeoksikolilglisin, deoksikolilglisin, koliltaurin, kenodeoksikoliltaurin ve deoksikoliltaurin konjuge safra asitlerini oluşturur. Dolayısıyla bağırsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri bulunur (32). Safra asitleri, konağın lipid homeostazında fonksiyonu olan, Farnesoid X reseptörü için ligand rolü oynayarak, bu reseptörün artışına sebep olur. Bu durum, yağlı beslenme ile indüklenen obezitede, karaciğerde trigliserid birikimini artırır (1, 8, 11).

Esansiyel madde olarak kolini gereksinen fosfatidilkolin, çok düşük yoğunlukta lipoproteinlerin (VLDL) başlıca yapıtaşısıdır. Bağırsak mikrobiyotası, trigliseridlerin organlara transportunu sağlayan VLDL'nin yapı taşı olan kolini, trimetilamine çevirir. Bu durum kolini biyoyararlanımını etkileyerek, karaciğerde trigliserid depolanmasına neden olur. Ayrıca kolintrimetilamin ateroskleroza sebep olan önemli etkendir (4).

Obezlerde kolon ve yağ dokuda endokanabinoid sistemin aşırı aktif olduğu gösterilmiştir. Endokanabinoid sistem, bağırsak mikrobiyotası ile etkileşerek bağırsak ve yağ dokuda enflamasyonu, bağırsak geçirgenliğini ve peptid sekresyonunu kontrol altında tutar. Prebiyotik tedavisinin, endokanabinoidleri azaltarak metabolik endotoksemi ve bağırsak geçirgenliğini önlediği gösterilmiştir (17, 18).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan bir başka mekanizma ise anti-obezite etkisi gösteren konjuge linoleik asit üretimidir.

Bifidobacterium'ların birçok türü (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudolongum*) ve *Lactobacillus rhamnosus* PL60'ın ürettiği konjuge linoleik asit yağ dokusunda azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca farelere ağız yolu ile verilen *Lactobacillus reuteri*'nin, abdominal obezite patolojisini ve yaşla ilişkili kilo alımını önlediği bildirilmiştir. Yoğurтта bulunan probiyotik bakterilerin etkisi ile bu besini tüketen bireylerde yaşa bağlı kilo almanın azaldığı belirtilmektedir (25).

Triptofan, tirozin, fenilalanin gibi aromatik aminoasitler mikrobiyota kökenli metabolitlerdir (4). Bunlardan oluşan indol-3 asetat ve indol-3-propionat gibi metabolitler, proenflamatuvar sitokinlerin azalmasına sebep olarak karaciğerde lipogenesis kaynaklı enflamatuvar cevabı düzenlemektedir. Bağırsak mikrobiyotasında oluşan disbiyoz yağlı karaciğer gelişimini etkileyen faktör olmaktadır (33).

Obezitede Lipopolisakkarit (LPS)'lerin Rolü ve Metabolik Endotoksemi

Lipopolisakkarit (LPS) gibi patojenle ilişkili moleküller (PAMP), obezite başlangıcı ve insülin direnci ile ilişkili enflamasyonu başlatır. LPS, yapısındaki lipid A'dan dolayı endotoksin özelliği gösterir ve geçirgenliği artmış bağırsak (sızan bağırsak) bağlantı noktaları veya şilomikronlar aracılığı ile gastrointestinal mukozadan kana geçebilir. Endotoksemiye bağlı inflamasyon, bağırsak bariyerinin bozulmasını da indükler. Açık ülserasyonlar olması, PAMP'ların sistemik yayılmasını sağlar ve birçok uzak organ etkilenir. Özellikle, LPS translokasyonunun artışı ve plazma seviyesinin yükselişi ile oluşan metabolik endotoksemi; obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür. Normal beslenen farelere LPS subkutan infüzyonla verildiğinde; kronik inflamasyon indüklenir, obezite ve insülin direnci gelişir (1, 18).

Dolaşımdaki endotoksin seviyeleri, zayıf bireylerinki ile karşılaştırıldığında, obezlerde %20, tip 2 diyabetlilerde ise %125 artmaktadır. Dolaşımdaki endotoksin seviyelerinin artışı ile doğal immunitede rol oynayan yağ dokusundaki

sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) miktarı artmaktadır. Yağlı beslenme, LPS içeren bakterilerin miktarını artırır ve metabolik endotoksemiye indükler. LPS'lerin reseptörü CD14'le bağlanması inflamasyonu tetikler. Bu bağlanmanın koreseptörü olan Toll Like Reseptör-4 (TLR-4), inflamatuvar yolda nükleer faktör κ B (NF- κ B)'yi aktive eder (24). Böylece obezite ve diğer metabolik hastalıklarda kronik enflamasyonun patogeneğinde rol oynayan birçok proenflamatuvar sitokin transkripsiyonu artar. Özellikle yağ dokusunda immun hücreler ve adipositler aktive olur, doku çevresi değişir, enflamasyon güçlenir. Enflamasyonda etkin sitokinlerin aktivasyonu, insülin sinyal yollarının duyarsızlaşmasına yol açarak insülin etkisinin bozulmasına ve metabolik anormalliklerin gelişimine sebep olur. Lif yönünden zengin ve meyve ile beslenenlerde bu durum saptanmaz. Sağlıklı bireylerde metabolik endotoksemi, enerji alımı ile ilişkili sistemik insülin duyarlılığını %35 azaltmaktadır. Aynı durum çok yağlı veya çok karbonhidratlı bir öğünden sonra da indüklenebilmektedir (4).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar insan bağırsak mikrobiyomu ve obezite arasındaki ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, enerji asimilasyonu, depolanması ve harcanmasında önemli rol oynamaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak fizyolojisini ve LPS infiltrasyonuna bağlı metabolik endotoksemiye, kalori alımını, yağ birikimini ve insülin etkisini modüle ederek, konağın metabolik dengesini etkiler. Ancak, insanlarda beslenme, yaşam biçimi, altta yatan hastalıklar, hijyen koşulları ve genetik faktörler gibi mikrobiyotayı etkilenen faktörlerin standardize edilmemesi nedeniyle beslenme konusunda kontrollü araştırma yapmak zordur. Bu nedenle bağırsak mikrobiyal ekosisteminin oluşmasında beslenme, yaş, konak çevresi ve genetik altyapısı arasındaki kompleks etkileşim tam olarak anlaşılabilmiştir.

Obezite gibi metabolik hastalıklarda hangi bakteri türü kilit rolü oynamaktadır veya hangi mikrobiyal fonksiyon kaybı esas sorumludur sorularının cevabı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Metabolik fonksiyonlar üzerine bağırsak mikrobiyotasının etkisine ilişkin yeni jenerasyon tekniklerin kullanılması ile yapılacak kapsamlı çalışmalardan alınacak sonuçlar, bağırsak mikrobiyotasının yeniden düzenlenmesi gibi potansiyel obezite tedavilerinin kullanılmasında yenilikçi klinik stratejiler geliştirmek açısından yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Stefanaki C, Peppas M, Mastorakos G, Chrousos GP. Examining the gut bacteriome, virome, and mycobiome in glucose metabolism disorders: Are we on the right track? *Metabolism*, 2017; 73: 52-6.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010;464:59-65.
3. Carvahlo R, Carmo F, Heloisa S, Cordeiro B, Vaz A, Gimenez E. et al. Metagenomic approaches for investigating the role of the microbiome in gut health and inflammatory diseases. *Intech Europe*, 2018. doi.org/10.5772/intechopen.72031.
4. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK and Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*, 2016; 8 (1): 42 doi :10.1186/s13073-016-0303-2.
5. Yıldız SS, Öztaş D. Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı? *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2019; 76(1): 99-108.
6. Shreiner AB, Kao JY and Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(1): 69-5.
7. Bull MJ, Plummer NT. The human gut microbiome in health and disease. *Integr Med (Encinitas)*, 2014; 13(6): 17-22.

8. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105 (43): 16767-72.
9. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 2012; 61(2): 364-71.
10. Karabudak S, Ari O, Durmaz B, Dal T, Başyiyiğ T, Kalcioğlu MT, Durmaz R. Analysis of the effect of smoking on the buccal microbiome using next generation sequencing technology. *J Med Microbiol*. 2019. doi: 10.1099/jmm.0.001003. [Epub ahead of print].
11. Tseng C-H., Wu CY. The gut microbiome in obesity. *J Formos Med Assoc*, 2018. doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.009.
12. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 2017; 377(1): 13-27.
13. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, Dietz W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*, 2012;42(6):563-70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.
14. Walters WA, Xu Z., Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Letters*, 2014; 588(22): 4223-33.
15. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*. Elsevier, 2014; 89(1):107-14.
16. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiow STE, et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Inter J Of Endocrinology*, 2018. doi.org/10.1155/2018/4095789.
17. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: pushing the envelope. *Genes & Diseases*, 2014; 1(2): 132-9.
18. Cani PD. Crosstalk between the gut microbiota and the endocannabinoid system: impact on the gut barrier function and the adipose tissue. *Clin Microbiol Infect*, 2012; suppl 4: 50-3.
19. Drapkina O, Korneeva O. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the gut microflora. *Terapevt Arkh*, 2016; 88 (9): 135-42.
20. Sun L, Ma L, Ma Y, Zhang F, Zhao C, Nie Y. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell*, 2018;9(5):397-403. doi: 10.1007/s13238-018-0546-3.
21. Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut microbes and health: A focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. *Obesity (Silver Spring)*, 2018;26(5):792-800. doi: 10.1002/oby.22175.
22. Qian LL, Li HT, Zhang L, Fang QC, Jia WP. Effect of the Gut microbiota on obesity and its underlying mechanisms: an update. *Biomed Environ Sci.*, 2015;28(11):839-47. doi: 10.3967/bes2015.117.
23. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011; 121(6): 2126-32.
24. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94(1): 58-65.
25. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol. Sci*, 2015; 16 (4): 7493-519.
26. Hernández E, Bargiela R, Diez MS, Friedrich A, Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrogut tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*, 2013; 4 (4): 306-15.
27. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today*, 2016; 51 (4): 167-174.
28. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Appl Physiol*, 2009; 587(pt17): 4153-8.
29. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci*, 2009; 106(7): 2365-70.
30. Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015; 6(6) doi: 10.1038/ctg.2015.16.
31. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, Hylemon PB, Heuman DM, Daita K, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*, 2013;58(5):949-55. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003. Epub 2013 Jan 16.
32. Üçok K, Mollaoglu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Biliary system physiology. *J Surgical Arts*, 2010; 3(1): 1-8.
33. Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell reports*, 2018; 23(4): 1099-111.