

Bağırsak Mikrobiyotasının Diyabetteki Rolü

Hatice Nur ÖZBAY, Esen YEŞİL

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI

Mikrobiyom, vücutta yaşayan bütün mikroorganizmalar ve genetik materyalini, mikrobiyota ise vücudun farklı bölgelelerinde bulunan mikroorganizma topluluklarını ifade eder (1). Bağırsak mikrobiyotası trilyonlarca mikroorganizmanın varlığıyla bir organ sistemi gibi işleyen kompleks yapıdır. Bireylerde bağırsak mikrobiyotası doğum esnasında anneden ve çevreden gelen bakteriler ile oluşmaktadır. Yenidoğan steril bir folaraya sahiptir. Bir yaşından sonraki bağırsak mikrobiyotası, genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Üç yaşına kadar farklılaşarak oluşmaya devam eder (2).

Doğum sırasında yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak sindirim sistemi mikrobiyotasını oluşturur. Oluşan mikrobiyota bireye özgü ve doğum sırasında birçok iç ve dış faktörden etkilenir. Normal doğumla dünyaya gelen yenidoğanlarda, yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasını, annenin genitoüriner sistem mikroorganizmaları oluştururken, sezaryen doğumlarda, intestinal sisteminin, deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür. Yenidoğanlarda beslenme de bağırsak mikrobiyotasını etkiler. Son araştırmalar anne sütü ve mama ile beslenen

yenidoğanlarda bağırsak mikrobiyotasının farklı oluştuğunu bildirmektedir (3, 4).

Sindirim sistemi mikrobiyotası normal koşullarda bir dengededir. Beslenme ve çevresel faktörlerle mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler, yaşın ilerlemesiyle birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler oluşabilir. Beslenme alışkanlığı sindirim sistemi mikrobiyotasını etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Karbonhidratdan zengin beslenme düzenine sahip bireylerde, mikrobiyotada farkedilir değişiklikler gerçekleşir. Mikrobiyotanın içeriğini değiştiren önemli faktörlerden biri de bilinçsiz antibiyotik kullanımınıdır. Fazla antibiyotik kullanımı, antibiyotiklere dirençli patojenleri artırır. Antibiyotik tedavisi sonucu mikrobiyotada etkilenen türler, bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Ayrıca bazı türlerin antibiyotik tedavisinden sonra tekrar toparlanması için aylar gerekirken, genellikle bakteriyel çeşitliliğin azalması çok uzun sürede gerçekleşir. Antibiyotik tedavisinden sonra bağırsak mikrobiyotası yeniden şekillenirken, kommensal yabancı bakterilerin ya da dirençli türlerin kolonizasyonuna izin verebilir. Tüm bunlar mikrobiyotada kalıcı değişikliklere ve hastalıklara

neden olabilecek durumlardır. Ayrıca antibiyotiklerin tekrar tekrar kullanımı, mikrobiyotayı antibiyotik dirençli genlerle rezervuar haline getirmektedir (5,6).

Bağırsak mikrobiyota bileşimi yaşla birlikte farklılaşmaktadır. Yaşlı bireylerle yapılan yeni çalışmalar genç bireylerden farklı bağırsak mikrobiyota bileşimine sahip olduğunu bildirmektedir ve yaşlı bireylerde mikrobiyota bileşimi beslenme ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (7,8).

Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotası probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle tedavide kullanılır. Probiyotikler, konakçı için yararlı canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise *Bifidobacterium* gibi yararlı flora elemanlarının gelişmesini stimüle eden ve bağırsaktan emilmeyen karbonhidrat molekülleridir. Simbiyotikler ise probiyotik ve prebiyotik kombinasyonuna verilen addır (9).

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere 6 bakteri grubunda incelenir, bunlardan *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* ise bağırsak mikrobiyotasının %90'nını oluştururlar (10).

BAĞIRSAK MİKROBIYOTASININ GÖREVİ

Mikrobiyomların konağa birçok faydası mevcuttur. Enzimatik reaksiyonlarda, konak homeostazında, mikrobesein sentezinde, detoksifikasyon, epitel gelişimi ve bağışıklık sisteminde önemli rolleri vardır. Mikrobiyotanın en önemli görevlerinden biri alınan besinlerden verimli kalori sağlamaktır. Örnek olarak tüketilen ve sindirilemeyen polisakkaritlerden fermentasyon yolu ile kısa zincirli yağ asidi (KZYA) oluşturmasıdır. Bu durum günlük diyetten 100 kcal daha fazla kalori sağlanmasıyla gözlemlenir. Mikrobiyota aynı zamanda K vitamini, çeşitli B grubu vitaminleri, H₂, CO₂, metan gazı, lizin üretimini ve amonyak-üre dönüşümünü gerçekleştirir. Ayrıca alınan yabancı bileşiklerin (xeno-biyotikler) metabolize edilmesi ve karaciğer tarafından detoksifiye edilerek safra ile atılan bileşiklerin enterohepatik dolaşımının düzenlenmesinde rolleri vardır. Mikrobiyomlar enterositlerin büyümesini uyarır ve bağışıklık sisteminin gelişimine yardım ederler (11,12).

Bağırsak mikrobiyotası dengesinin bozulmasıyla alerji, çölyak hastalığı, gastrik kanser, otizm, obezite, tip 2 diyabet, romatoid artrit, tip 1 diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom,

duygu bozukluğu, irritabl bağırsak hastalığı (İBS) hastalıkları ilişkilendirilir (9,13).

İNSÜLİN DİRENCİ ve BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI

İnsan bağırsak mikrobiyotası, obezite ve insülin direnci patogenezinde önemli sebeplerdendir. Mikrobiyota, metabolik düzeni koruma ve düzenleme görevlerine sahiptir. Glikoz ve lipid metabolizmasında rol oynar. Bugünlerde, intestinal disbiyozis obezite ve diyabet patofizyolojisini anlamak için önemlidir (14).

Obezite, insülin direnci ve diyabet bağırsak lümenindeki bakteri kompozisyonunun kan dolaşımı ve dokulara dengesiz yerleşmesine sebep olan artan geçirgenlikle ilişkilendirilir. Lipopolisakkaritin (LPS) (gram negatif bakteri) hücre membranında artmasıyla bağırsak bariyer aktivitesinde değişiklikler olmaktadır. Metabolik endotoksemi olarak tanımlanan plazma LPS düzeyindeki artışın; insülin direnci, obezite ve tip 2 diyabet ile az miktarda inflamasyon ve metabolik bozuklukları tetiklediği gösterilmiştir. Mikrobiyotanın insülin direnci ve tip 2 diyabet üzerindeki etkisini açıklayan mekanizmalar; metabolik endotoksemi, inkretin salgılamasındaki değişiklikler ve bütirat üretimidir (15,16).

Özellikle, disbiyozli bağırsak yapısı, konakçıyı sistemik LPS maruziyetine duyarlı hale getiren kronik hafif bir inflamasyonu tetikleyebilir. Gram-negatif bakterilerin dış zarından üretilen bu büyük glikolipid molekül; yağlanma, insülin direnci ve trigliseridlerin de novo sentezi ile bağlantılı doğal bağışıklık sistemi tepkisinin başlatıcısıdır. LPS, TLR4'e (toll benzeri reseptör 4) ve onun yardımcı reseptörlerine bağlanıp bir dizi tepkime başlatır ve bunun sonucunda, glikoz ve insülin metabolizmasının düzenlenmesinde rol olan proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına sebep olur (14,17).

Sağlıklı mikrobiyotanın diyet polisakkaritlerinden ürettiği KZYA'lar ile var olan yolları aktif hale getirerek, insülin direnci ve obeziteye karşı koruyucu özelliği olan izole bütirat uygulaması ile ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bütirat ile yapılan deneysel çalışmalarda insülin hassasiyeti ve kahverengi yağ dokusu birikiminde düzelmeler olduğu gösterilmiştir (18). Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda oral olarak alınan *Eubacterium hallii'nin*, insülin hassasiyetinde pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir (19,20).

DİYABET ve BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Genetik yatkınlık, obezite, visseral adipozite, kronik inflamasyon, insülin direnci, metabolik sendrom, β hücre defekti tip 2 diyabet'in patogeneziindeki temel sebepleridir. Yüksek kalorili besin alımının artması ve fiziksel aktivitenin azalması ise hastalığın ortaya çıkmasındaki temel sebeplerdir. Son yıllarda elde edilen sonuçlar, bağırsak mikrobiyotasının tip 2 diyabet gelişiminde önemli bir role sahip olduğu yönündedir (16, 21).

Sindirilemeyen karbonhidratların fermantasyonu bağırsak mikrobiyotasının yapısını değiştirir ve aynı zamanda aktivitesini de artırır, dolaşıma kalıtan biyoaktif metabolitlerin düzenlenmesinde de yardımcı olur. Prebiyotiklerin fermantasyonu KZYA üretimine yardımcı olur. KZYA'lar, prebiyotiklerin fermantasyonu ile üretilmelerine ek olarak, kompleks karbonhidratların sindirimi sonucu da oluşturulabilmektedir. Bu metabolitler birçok fizyolojik yollar üzerinden, insülin hassasiyetini ve enerji metabolizmasını, santral sinir sistemini etkilemektedir. Bu metabolitler glikoz ve enerji metabolizmasında görevli olan GLP-1, GLP-2, GIP ve NPY gibi birkaç bağırsak hormonu seviyesini değiştirerek insülin salgılanmasını uyarır ve kan glikoz seviyesini düşürmektedir (22,23).

Zhang ve arkadaşları (24) yaptıkları bir çalışmada denekleri tip 2 diyabet, prediyabet (preDM) ve normal glikoz toleransı (NGT) olarak üç gruba ayırmışlar ve her grubun bağırsak mikrobiyotasının farklı olduğunu tespit etmişlerdir. NGT grubunda, prediyabet gruba göre butirat üreten *Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii*'nin daha fazla

olduğu bulunmuştur. *Verrucomicrobia*'nın, prediyabet, tip 2 diyabet gruplarında, NGT grubuna göre daha az miktarda olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, tip 2 diyabet hastalarının bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylerden farklı olmasının yanında, mikrobiyotadaki değişiklikler glikoz intoleransının ilerlemesiyle de ilişkilidir (24).

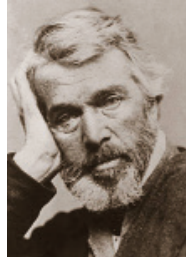
Tip 1 diyabet çevresel uyarılma sonucu genetik olarak yatkın bireylerde, insülin salgılayan pankreas beta hücrelerinin immün hücre aracılı yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Pankreatik β -hücreleri ve immün hücreleri arasında oluşan etkileşim, tip 1 diyabetin gelişimine neden olur. Çevresel faktörlerin tip 1 diyabet gelişiminde ve farklı aşamalarında etkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, çevresel faktörler tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında da etkilidir. Tip 1 diyabetin çevresel tetikleyicileri enfeksiyon ve beslenme faktörleridir (22,23).

Günümüzde yapılan çalışmalar; bağırsak mikrobiyotasının birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" gibi davrandığını söylemektedir. Normal insan bağırsak mikrobiyotası, 100-160 trilyon miktarda karışık ve sağlıklı bir mikroorganizma kompozisyonuna sahiptir. Doğumdan itibaren başlayan bu süreç, ilerleyen yaşlarla bireye özgü hale gelir. Farklı çevresel faktörler, beslenme değişiklikleri ve diyet farklılıkları ve kullanılan ilaçlar özellikle antibiyotikler, bağırsak mikrobiyotası üzerine olumsuz etki ederek disbiyoz (sağsız flora) oluşturularak gastrointestinal sistemsel veya gastrointestinal sistem dışı bir çok hastalığın oluşmasında sebep olmaktadır (23-25).

KAYNAKLAR

1. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014;89:107-14.
2. X Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:4578-85.
3. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C-. Assessment of bacterial diversity in breast milk using culture-dependent and culture-independent approaches. *Br J Nutr* 2013;110:1253-62.
4. Wall R, Ross RP, Ryan CA, et al. Role of gut microbiota in early infant development. *Clin Med Pediatr* 2009;3:45-54.
5. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *Plos Biol* 2008;6:e280.
6. Sommer, MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009;325:1128-31.
7. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:4586-91.
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
9. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey IW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-70.
10. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JL, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.

11. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-9.
12. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann Rev Nutr* 2002;22:283-307.
13. Mell B, Jala VR, Mathew AV, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics* 2015;47:187-97.
14. Kuzu F. The role of intestinal microbiota in obesity, inulin resistance and diabetes. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2017;1(Special Issue):68-80.
15. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB reports* 2016;49:536-41.
16. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes* 2006;55:1484-90.
17. Blandino G, Inturri R, Lazzara F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2016;42:303-15.
18. Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009;58:1509-17.
19. Engels C, Ruscheweyh HJ, Beerenwinkel N, et al. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Front Microbiol* 2016;7:713.
20. Udayappan S, Manneras-Holm L, Chaplin-Scott A, et al. Oral treatment with *Eubacterium hallii* improves insulin sensitivity in db/db mice. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2016;2:16009.
21. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol* 2014;20:17737-45.
22. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr Res* 2015;35:361-7.
23. Yang JY, Kweon MN. The gut microbiota: a key regulator of metabolic diseases. *BMB Rep* 2016;49:536-41.
24. Zhang X, Shen D, Fang Z, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013;8:e71108.
25. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474:327-36.



THOMAS CARLYLE
(1795-1881)

Her yeni fikir, başlangıçta diğerleri arasında azınlıkta kalır.