



# BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI, İNSULİN DİRENCİ VE DİYABET İLİŞKİSİ

Received: 23/11/2022

Published: 31/12/2022

Ayşe Betül Cingöz<sup>1</sup>

1. Ayşe Betül Cingöz, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

## ÖZET

### Amaç

Bu çalışmada bağırsak mikrobiyotası insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişki araştırılmıştır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci ve diyabet ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir. Ek olarak bağırsak mikrobiyotası diyabet ilişkisinin altında yatan potansiyel mekanizmalar, diyabeti ve insülin direncini önlemede kullanılabilecek yöntemler hakkında bilgi verilmiştir.

### Yöntemler

Pubmed ve Google Scholar gibi veri tabanları kullanılarak 2012-2022 yılları arasında bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci ve diyabet ile ilgili yapılan çalışmalar incelenmiş ve derleme halinde sunulmuştur.

### Bulgular

İnsülin direnci veya diyabeti olan hastalarda bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı insanlara göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyota çeşitliliği ile insülin direnci ve diyabet arasında dikkate değer bir ilişki mevcuttur ve kısa zincirli yağ asitleri bu ilişkide önemli bir rol üstlenmektedir.

### Sonuç

Diyabet dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetin nedenleri, etkileri,

önleme stratejileri sürekli araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar araştırmacılara yeni bakış açıları kazandırmaktadır. İnsülin direnci veya diyabeti olan hastaların bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı insanlara göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği diyabet ve insülin direncini önlemede önemli bir strateji olabilir. Mikrobiyotanın olumlu yönde değiştirilmesi (prebiyotik ve probiyotik tüketimi, fekal mikrobiyom transferi vb.) obezite, insülin direnci ve diyabeti önleme veya tedavi yöntemlerinden biri olabilir. Bağırsak mikrobiyotası ile diyabet ilişkisini ve mikrobiyotanın terapötik potansiyelini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

### Anahtar Kelimeler

*Bağırsak mikrobiyotası, diyabet, insülin direnci, prebiyotik, probiyotik, kısa zincirli yağ asitleri*

## ABSTRACT

### Objective

In this study, the association of intestinal microbiota with insulin resistance and diabetes was investigated. Recent studies have examined the association of intestinal microbiota with insulin resistance and diabetes. Additionally, the potential mechanisms underlying this association were discussed, and methods for preventing diabetes and insulin resistance were investigated based on this association.

## Methods

Using databases such as Pubmed and Google Scholar, studies on gut microbiota, insulin resistance and diabetes in 2012-2022 years have been reviewed and presented in a review.

## Results

It has been observed that there are changes in the gut microbiota in patients with insulin resistance or diabetes compared to healthy people. There is a remarkable association between intestinal microbiota diversity and insulin resistance; short-chain fatty acids also play an important role in this relationship.

## Conclusion

Diabetes is a chronic metabolic disease that affects millions of people worldwide. The causes, effects, and prevention strategies of diabetes are constantly being researched. The research conducted provides researchers with new aspects. It has been observed that there are changes in the gut microbiota in patients with insulin resistance or diabetes compared to healthy people. The diversity of the gut microbiota could be an important preventive strategy for diabetes and insulin resistance. Modification of microbiota (prebiotic and probiotic consumption, fecal microbiome transfer, etc.) can be used to prevent or treat insulin resistance, obesity, and diabetes. The relationship between the gut microbiota and diabetes, as well as the microbiota's therapeutic potential, both require further investigation.

## Keywords

*Gut microbiota, diabetes, insulin resistance, prebiotic, probiotic, short chain fatty acids*

## GİRİŞ

Diyabet, kalpte, kan damarlarında, gözlerde, böbreklerde ve sinirlerde ciddi hasara yol açan yüksek kan şekeri seviyeleri ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Dünya Sağlık Örgütü [WHO]). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 verilerine göre dünyada 537 milyon insan diyabet hastasıdır ve yine 2021 yılında 6.7 milyon ölümün sebebi diyabettir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet prevalansı giderek artmaktadır (International Diabetes Federation [IDF]). Bu nedenle insülin direnci ve diyabetin nedenleri, yeni tedavi yöntemleri, diyabeti önleme stratejileri sağlık profesyonelleri tarafından araştırılmaktadır. İnsan vücudu için mikrobiyotanın önemi yeni çalışmalar yapıldıkça daha da iyi anlaşılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, solunum yolu hastalıkları, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, beyin bozuklukları, kronik böbrek hastalıkları ve karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın mikrobiyota ile ilişkili olduğu görülmüştür (Hou ve ark., 2022). Gastrointestinal sistem (GIS) mikrobiyotası insan vücudunda en fazla mikroorganizma barındıran kısımdır (Sender ve ark., 2016). Yapılan çalışmalar diyabeti veya insülin direnci olan hastalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinde sağlıklı bireylere göre değişiklikler olduğunu göstermektedir (Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021). Bu nedenle mikrobiyota çeşitliliğinin insülin direnci ile olan ilişkisini ve bunun altında yatan mekanizmaları anlamak, diyabet ve insülin direncinin oluşum mekanizmalarını daha iyi anlamaya katkı sağlayacağı için önemlidir. Bu ilişkiye dayanarak bağırsak mikrobiyotasında bilinçli olarak yapılan değişiklikler diyabeti önleme veya kan şekerini düzenlemede potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (Tao ve ark., 2020; Wang ve ark., 2020).

### Mikrobiyota

İnsan vücudunda çok sayıda mikroorganizma, mayalar ve virüsler bulunur. Bu mikrobiyal topluluklar, homeostaza katkı sağlar ve bağışıklık fonksiyonunu düzenler. Son yıllarda mikrobiyotanın, sağlığın sürdürülmesindeki ve hastalıklardaki rolü ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır.

Lokalize olduğu bölgelere göre mikrobiyota; bağırsak, ağız, solunum ve deri mikrobiyotası olarak sınıflandırılabilir (Hou ve ark., 2022). Mikrobiyotanın bileşimi bulunduğu bölgeye göre değişir. Bağırsak mikrobiyotası bunların içerisinde en fazla mikroorganizma barındıran ve insan sağlığı için en önemli kabul edilen mikrobiyotadır. Bağırsak bakterileri, gıdaların fermentasyonu, patojenlere karşı korunma, bağışıklık yanıtının uyarılması ve vitamin üretimi gibi çeşitli işlevlere hizmet eder. Ortalama 70 kg bir insanın kolonunda yaklaşık  $10^{13}$  bakteri bulunur (Sender ve ark., 2016). Bu bakteri sayısının ve çeşitliliğinin hastalık durumlarında değiştiği gözlenmiştir. Bununla birlikte mikrobiyota dengesinin bozulması olarak ifade edilen disbiyoz durumunun ise birçok hastalığın sebebi olabileceği ile ilgili çokça çalışma mevcuttur. Genel olarak, bağırsak mikrobiyotası *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere 6 filumdan oluşur. *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* ve *Cladosporium* bağırsak mikrobiyotasında bulunan bazı mantarlardır. Bakteri ve mantarlara ek olarak, bağırsak mikrobiyotası ayrıca virüsler, fajlar ve başta *M. smithii* olmak üzere arkeler içerir (Hou ve ark., 2022).

### Bağırsak Mikrobiyotası ve Glikoz Metabolizması

Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakterilerin insan vücudu için en önemli katkılarından bir tanesi de kısa zincirli yağ asitlerinin üretilmesidir. Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), insan vücudu tarafından sindirilemeyen karbonhidratların bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmesiyle üretilir. Bunlar butirat, asetat ve propiyonattır (Morisson ve Preston, 2016). Konak enterositleri için gerekli bir besin maddesi olmanın yanı sıra, KZYA insülin duyarlılığını, sistemik inflamasyonu, glikoz ve lipit homeostazını düzenler. KZYA, tokluk hormonlarının salınımını artırarak ve vagal afferent kemoreseptörleri uyararak iştahı bastırır. Karaciğer ve yağ dokusunda termojeniz ile ilgili proteinleri düzenler ve enerji harcamasını artırır. Ayrıca pankreatik  $\beta$  hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır (Sanna ve ark., 2019).

KZYA, epitelyal büyümeyi ve hasarlara karşı doğal savunmayı artırarak epitel bariyer fonksiyonunu güçlendirir. Ayrıca B lenfosit aktivasyonunu ve plazma B lenfositlerinde farklılaşmayı teşvik ederek antikor üretimini artırır.

G-protein-bağlı reseptör (GPR)43, GPR41, GPR109A ve Olfaktör reseptör-78 (Olfr78), KZYA reseptörleri olarak tanımlanmıştır. Bu KZYA reseptörlerinin ekspresyonu, bağırsak epitel hücreleri (GPR43 ve GPR41), enteroendokrin hücreler (GPR43 ve GPR41), adipositler (GPR41), renal endotel hücreleri (Olfr78) ve belirli miyeloid hücreler (nötrofiller için GPR43) gibi spesifik hücre tiplerini kapsar. GPR41 ve GPR43 pankreasta yüksek oranda eksprese edilir. KZYA hepatik portal sistem ile lümen arasındaki hücre içi moleküler geçişi sağlayan sıkı bağlantı proteinlerinin düzenlenmesiyle epitel bariyerin bütünlüğünü sağlamada önemli bir rol oynar. Epitel bariyerindeki geçirgenlik, bakterilerin ve/veya bunların hücre duvarı bileşenlerinin (lipopolisakaritler) translokasyonu sebebiyle obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilen bir inflamatuvar kaskadı tetiklediği için önemlidir. Propionatın Peptit YY(PYY) ve Glukagon benzeri peptit-1(GLP-1) aracılı mekanizmalarla iştah düzenlemesini indüklediğini göstermiştir (Kim, 2018).

Ayrıca bağırsak mikrobiyotası birincil safra asitlerini ikincil safra asitlerine metabolize eder. İkincil safra asitleri, farnesoid X reseptörüne bağlanır ve insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını artırabilen fibroblast büyüme faktörü (FGF)19/15'in serbestlenmesini sağlar. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, glikoz metabolizmasını etkileyerek anormal safra asidi metabolizmasına yol açabilir (Hou ve ark., 2022).

## MATERYAL & METOT

Pubmed, Google Scholar gibi veri tabanlarında 2012-2022 yılları arasında yayınlanan insülin direnci ve diyabet ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi araştıran makaleler incelenmiştir. Randomize çift kör plasebo kontrollü olan, katılımcı sayısının daha fazla olduğu çalışmalar incelenerek derleme haline getirilmiştir.

## BULGULAR

### *Diyabet mikrobiyota ilişkisi*

2018 yılında Zhao ve arkadaşları tarafından Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarıyla yapılan çalışmada hastalar 16 ve 27 kişilik iki gruba ayrılmıştır. İki gruba da sağlıklı beslenme ve egzersiz tavsiyeleri verilmiş ve bir amilaz inhibitörü olan akarboz kullanılmıştır. Akarboz, diyetle alınan nişastanın sindirimini azaltır ve nişastayı kalın bağırsakta fermente edilebilir karbonhidrat haline getirerek life dönüştürür. 16 kişilik olan U grubuna lifli diyet verilmezken 27 kişilik ikinci grup olan W grubu tam tahıllardan, geleneksel Çin tıbbi gıdalarından ve prebiyotiklerden oluşan lifli diyet ile beslenmiştir. Hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerinde her iki grupta da azalma gözlenmiştir; ancak 28. günden itibaren W grubundaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Yeterli glisemik kontrol (HbA1c <7%) elde edilen katılımcıların oranının da W grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. (%89'a karşı %50). W grubunun ayrıca U grubuna göre vücut ağırlığında daha fazla azalma ve daha iyi kan lipid profilleri gösterdiği görülmüştür. Bağırsak mikrobiyotası ve lif kaynaklı beslenmeyle glisemik kontrolün iyileşmesi arasındaki ilişkiyi anlamak için, aynı katılımcıların müdahale öncesi ve sonrası bağırsak mikrobiyotası C57BL/6J farelerine nakledilmiştir. Müdahale sonrası W veya U grubundan mikrobiyota nakledilen fareler, müdahale öncesinde mikrobiyota nakledilen farelerden daha iyi metabolik sağlık parametreleri göstermiştir. Müdahale sonrası W grubundan mikrobiyota alan farelerin, tüm gnotobiyotik fareler arasında en düşük açlık ve yemek sonrası seviyelerine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu da T2DM hastalarında diyet liflerinin etkisiyle değişen ve sonrasında transfer edilen mikrobiyotanın glikoz homeostazına katkı sağladığını göstermektedir. Bu çalışmada yine hastalardaki kısa zincirli yağ asitleri miktarı ve KZYA üretimine katkı sağladığı bilinen bakteri suşlarının değişimini anlamak için bakteri suşları ve ph analizi yapılmıştır. W grubunda KZYA üretimini arttırdığı bilinen 15 suştan 15 tanesinin asetat ve 5 tanesinin ise

butirat üretimini arttıran genler bulunduğunu, U grubunda ise sadece 3 tane suşun asetat üretimini arttıran genler bulunduğunu gözlenmiştir. İki grupta da ph azalmıştır bu da butirat asetat gibi KZYA miktarının arttığına işaret etmektedir. Bu çalışma mikrobiyotanın değiştirilmesinin T2DM ve disbiyozla ilişkili hastalıklarda fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2018).

Bağırsak mikrobiyotası ve T2DM arasındaki ilişkiyi araştırmak için İsveç'te 1011 kişilik keşif ve 484 kişilik doğrulama grubu ile bir çalışma yapılmıştır. Gruplar; izole bozulmuş açlık glukozu olan (IFG), izole bozulmuş glukoz toleransı olan (IGT), kombine glukoz intoleransı olan (CGI), diyabet tedavisi görmemiş T2DM olan, T2DM için risk faktörleri olan ancak değişmiş bir glikoz fenotipi olmayan kişiler şeklinde oluşturulmuştur. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri tespit etmek için, normal toleransı (NGT) olan bireyler de T2DM geliştirme riski düşük ve yüksek olan olarak gruplandırılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı, kombine glukoz intoleransı ve T2DM olan gruplarda genel bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değiştiği, ancak bozulmuş açlık glukozu olan değişmediği gözlenmiştir. Diyabet tedavisi görmemiş T2DM'li bireylerde bağırsak mikrobiyotasında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin bireylerde zaten mevcut olduğu, ancak kombine glukoz intoleransı (CGI) olan kişilerde daha belirgin olduğu ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte bütirat üretiminde potansiyel rolü olan bütirat üreticilerinin bolluğunun hem prediyabet hem de T2DM gruplarında azaldığı gözlenmiştir. Yapılan analizler IFG ve IGT gruplarında insülin direncinin mikrobiyal çeşitlilikle ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük riskli NGT grupları ve yüksek riskli NGT grupları karşılaştırıldığında IGT, CGI ve T2DM gruplarında bütirat üreticileri olarak sınıflandırılan türlerde bir azalma gözlemlenmiştir. Bununla beraber prediyabet ve T2DM gruplarında bütirat üretimi için gerekli olan gen bolluğunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu gen kaybı hem prediyabette hem de daha büyük ölçüde IGT ve CGI gruplarında meydana gelmiştir. Çalışmanın bulguları, bütirat üreticilerinin ve/veya bütiratın kendisinin glukoz

intoleransı ve T2DM ilerlemesinde rolü olduğunu göstermektedir. Çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, açlık glikozu ile değil, insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Wu ve ark., 2020).

2166 kişi ile yapılan yeni tarihli geniş çaplı bir araştırma da insülin direnci ve mikrobiyota ilişkisini desteklemektedir. Araştırmaya göre bağırsak mikrobiyota bileşimi ile T2DM prevalansı ve insülin direnci bağlantılıdır. Çalışmada daha yüksek mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük insülin direnci ve daha düşük T2DM prevalansı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Çalışmada ayrıca 12 bakteri taksonunun bolluğunun insülin direnci ve T2DM riskine karşı fayda sağlayabileceği tespit edilmiştir: *Christensenellaceae*, *Clostridiaceae* 1, *Peptostreptococcaceae*, *Christensenellaceae* R7 grubu, *Marvinbryantia*, *Ruminococcaceae* UCG005, *Ruminococcaceae* UCG008, *Ruminococcaceae* UCG010, *Ruminococcaceae* NK4A214 grubu, *C sensu stricto* 1, *Intestinibacter* ve *Romboutsia*. Bu 12 bakteri taksonunun hepsinin bütirat üreten bakteriler olduğu bilinmektedir. Bu çalışma da tıpkı diğer çalışmalarda olduğu gibi bütiratın ve bütirat üreten bakterilerin insülin direncindeki rolünü göstermektedir (Chen ve ark., 2021).

Mikrobiyota diyabet çalışmalarının yanında yine mikrobiyota insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanarak fekal mikrobiyom transferinin obez bireylerin kilo kaybına bir katkısının olup olmadığı araştırılmıştır. 2017-2019 yılları arasında 87 kişi ile yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada fekal mikrobiyom transferinin obez hastaların kilo kaybına etkisinin olmadığı fakat hastalarda visceral yağ doku miktarını azalttığı ve metabolik sendromun çözülmesine katkıda bulunduğu gözlenmiştir (Leong ve ark., 2020).

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak probiyotik takviyelerinin insülin direnci ve diyabet üzerine olabilecek potansiyel olumlu etkilerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar probiyotik takviyelerinin T2DM hastalarında HbA1c, açlık kan ve insülin direncinin azalmasına yol açarak olumlu etkilere sebep olabileceğini göstermektedir (Tao ve ark., 2020).

Ayrıca insülin direnci ve T2DM hastalığında sıkça reçete edilen ve düzenlenmesinde oldukça etkili bir ilaç olan Metformin ile mikrobiyota ilişkisi de araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Metforminin mikrobiyota birleşimini önemli ölçüde değiştirdiği ve butirat, asetat, valerat gibi kısa zincirli yağ asitleri miktarını arttırdığı gözlenmiştir (Mueller ve ark., 2021).

Elde edilen bulgular kısaca özetlenecek olursa;

- T2DM hastalarında bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı bireylere göre değişiklikler olduğu gözlenmiştir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021).
- Bozulmuş glukoz toleransı ve kombine glukoz olan bireylerde de bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler olduğu görülmüş ve bu değişikliğin insulin direnci ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir (Wu ve ark., 2020).
- Bağırsak mikrobiyotasında bulunan bütirat gibi KZYA üreten bakterilerin bolluğunun insulin direnci ve diyabet varlığında azaldığı görülmektedir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021).
- Probiyotik ve lifli gıdalarla beslenme T2DM hastalarında HbA1c, açlık kan glukozu ve insulin direncinde azalmalara yol açarak olumlu etkilere sebep olmuştur. (Zhao ve ark., 2018; Tao ve ark., 2020).
- Kan şekerini düzenlemek amacıyla kullanılan Metforminin mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde değiştirdiği ve KZYA üretimini arttırdığı gözlenmiştir. (Mueller ve ark., 2021)

## TARTIŞMA

Son yıllarda insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi anlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar mikrobiyota ile insülin direnci ve T2DM arasında ciddi bir ilişki olduğunu ve kısa zincirli yağ asitlerinin bu ilişkiye aracılık edebileceğini göstermektedir. Diyabet ve GIS mikrobiyota arasındaki ilişki göz önüne alındığında sağlıklı bir mikrobiyotanın insülin direnci, obezite ve diyabeti önlemede önemli olduğu görülmektedir. GIS mikrobiyotayı etkileyen en önemli

faktörlerden biri tükettiğimiz besinlerdir. Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterildiği üzere sağlıklı ve lif yönünden zengin gıdalarla beslenme bağırsak mikrobiyotasında olumlu değişikliklere yol açarak diyabet ve insülin direnci için fayda sağlayabilmektedir (Zhao ve ark., 2018).

### Prebiyotik ve Probiyotik

Prebiyotik “konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık yararı sağlayan substrat” olarak tanımlanmaktadır. Fruktu-oligosakkaritler ve galakto oligosakkaritler gibi prebiyotikler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un çoğalmasını uyarır. Klasik prebiyotik olarak kabul edilen moleküller arasında insan sütü oligosakkaritleri, inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler sayılabilir. Bununla beraber dirençli nişasta, pektin, arabinoksilan, kepekli tahıllar, çeşitli diyet lifleri de bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna neden olarak prebiyotik gibi davranabilir. Probiyotikler ise en basit haliyle “Yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya bir sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanabilir (Quigley, 2019). Probiyotiklerin gastrointestinal bozukluklar, otoimmün hastalıklar, obezite, insülin direnci, T2DM ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik hastalıklar için faydalı olduğu bulunmuştur. Ayrıca probiyotik kullanımının oksidatif stresi azaltarak antioksidan kapasiteyi arttırdığı görülmüştür (Kayacan ve ark., 2022). Prebiyotik ve probiyotik gıdaların tüketimi bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi için fayda sağlayabilir. Ülkemizde yaygın olarak tüketilen yoğurt, peynir, kefir gibi fermente süt ürünleri *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* gibi probiyotik bakteriler bulundurulur (Bellikci ve Büyüktuncer, 2018). Bunlarla birlikte günümüzde piyasada çok sayıda probiyotik ve prebiyotik içeren mühtahzarlar, gıda takviyeleri ve yiyecekler mevcuttur.



## Antibiyotikler ve Mikrobiyota

Bağırsak mikrobiyotasında değişimlere neden olan faktörlerden bir tanesi de insan vücudunda patojen bakterileri tedavi etmek amacıyla kullanılan antibiyotiklerdir. Her ne kadar patojen mikroorganizmaya seçici etki eden ilaç kullanılmaya çalışılsa da kullanılan antibiyotikler GIS mikrobiyotayı etkilemektedir. Ayrıca bazı klinik durumlar geniş spektrumlu antibiyotikle tedaviyi kaçınılmaz kılmaktadır. Kullanılan antibiyotiğin etki spektrumu, etki mekanizması, dozu, kullanım süresi ve mikroorganizmalar üzerinde oluşturduğu direnç profili mikrobiyota üzerine olan etkilerini belirler. Özellikle yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mikrobiyotada kısa ve uzun dönem etkilere yol açar. Bu etkiler fonksiyonel ve taksonomik olarak çeşitliliğini yitirmiş ve patojenlere karşı savunmasız disbiyotik bir mikrobiyotaya yol açması veya antibiyotik direncini ifade eder. Antibiyotik kullanımının üzerlerine daha fazla etki ettiği gözlenen başlıca bakteri grupları *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* gruplarıdır (Lange ve ark., 2016; Kılıç ve Altındaş, 2017). Bu nedenle antibiyotiklerin akılcı kullanımı mikrobiyota sağlığı için oldukça önemlidir.

## Küresel Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) ve Diyabet

COVID-19 pandemisi etkisini hala sürdürmektedir. Şiddetli akut solunum sendromuna yol açarak etkisini gösteren COVID-19 hastalığı ortaya çıktığı günden beri ölümlerle sonuçlanan birçok vakanın sebebi olmuştur. Diyabet birçok hastalığın gelişiminde ve prognozunda etkilidir ve tüm dünyada milyonlarca diyabet hastası vardır. Bu nedenle COVID-19'un diyabet ile olan ilişkisi ve diyabetin COVID-19 hastalığının prognozuna olan etkisi oldukça önemli bir meseledir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki diyabet, COVID-19'a yakalanma riskini etkilemezken, COVID-19 hastalarında hastalığa eşlik eden diyabetin varlığı hastalığın ciddiyetini önemli ölçüde arttırmaktadır. Diyabet hastalarında ciddi COVID-19 hastalığı gelişme olasılığı normal bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazladır ve bu nedenle

diyabetik hastaların ölüm riski de daha fazladır. COVID-19 ve diyabetli hastaların akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştirme olasılığı diyabetik olmayan bireylere göre daha yüksektir. Diyabetik hastalar daha fazla yoğun bakıma ve invaziv ventilasyona ihtiyaç duyarlar ve hastalığa karşı daha savunmasızdırlar. Diyabet varlığı COVID-19'un mortalitesini arttırmaktadır (Kumar ve ark., 2020).

## COVID-19 ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotasının COVID-19 hastalığı ve hastalığın prognozu üzerine olan etkileri bilim insanları tarafından araştırılmaktadır. COVID-19 hastalarının çoğunda ishal, mide bulantısı veya kusma gibi gastrointestinal belirtiler gözlenmektedir. COVID-19 ve post-akut COVID-19 sendromu (PACS) hastalarında mikrobiyotanın önemli ölçüde değiştiğine dair kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalara göre COVID-19 hastalarında bağırsak mikrobiyota bileşimi, sitokin seviyeleri ve enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler, bağırsak mikrobiyotasının konakçı bağışıklık tepkilerini modüle ederek COVID-19 şiddetinin büyüklüğünde rol oynadığını göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası konakçının bağışıklık tepkisini modüle etmede rol oynayarak hastalığın potansiyel şiddetini ve sonuçlarını etkileyebilir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu hastalıktan sonraki süreçte, kalıcı semptomlara katkıda bulunabilir (Yeoh ve ark., 2021; Wang ve ark., 2022).

## Diyabeti Önlemede Mikrobiyotanın Rolü

Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan mikrobiyotasının birçok hastalıktan korunmada önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir (Hou ve ark., 2022). Diyabet dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen kronik ve metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de prevalansı giderek artmaktadır. Ayrıca diyabet nefropati, nöropati, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok ciddi hastalığa yol açmakta ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Diyabet ve diyabet ile ilişkili hastalıklar için tüm dünyada milyarlarca ilaç ve maddi kaynak kullanılmaktadır (IDF). İnsulin direnci ve obezite, T2DM'ye yol açan en önemli

sebeplerdendir. Özellikle prediyabetik dönemde insülin direncini kontrol altına almak diyabeti önlemek için önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar insülin direnci ile bağırsak mikrobiyotası arasında dikkate değer bir ilişki olduğunu göstermektedir. Çalışmalar özellikle bağırsak mikrobiyotasında bulunan bakteriler tarafından üretilen butirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin bu bağlantıya aracılık edebileceğini göstermektedir (Zhao ve ark., 2018; Wu ve ark., 2020; Chen ve ark., 2021). Yine insülin direnci ve diyabet tedavisinde sık kullanılan ve kan şekerini düzenlemede etkili bir ilaç olan Metformin ve bağırsak mikrobiyotası ile ilgili yapılan çalışmalarda da görülmektedir ki metformin kullanımı bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açmakta ve butirat, propiyonat ve valerat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini arttırmaktadır (Mueller ve ark., 2021). Kısa zincirli yağ asitlerinin insülin duyarlılığını, sistemik inflamasyonu, glikoz ve lipit homeostazını düzenlemede önemli rolü olduğu görülmüştür (Sanna ve ark., 2019). Bu bulgulardan yola çıkarak sağlıklı bir mikrobiyotanın insülin direnci, obezite ve diyabeti önlemede faydalı olabileceğini söylenebilir. Bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde tüketilen besinlerin önemli bir yeri vardır. Sağlıklı ve lifli gıdalarla beslenme, prebiyotik ve probiyotiklerin tüketimi bağırsak mikrobiyotasının sağlığı için faydalı olabilir (Zhao ve ark., 2018). Fekal mikrobiyota transferi (FMT), tasarlanmış simbiyotik bakteriler ve mikrobiyotadan türetilen metabolitlerin kullanımı gibi yöntemler mikrobiyotanın olumlu yönde değişimine katkı sağlayarak faydalı olabilecek yöntemlerdir (Wang ve ark., 2020) Tüm bunlara ek olarak üzerinde durulması gereken başka bir nokta ise antibiyotik kullanımıdır. Mikrobiyotanın sağlığı, dengesi ve direnç gelişiminin önlenmesi için yanlış ve gereksiz antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Son yıllarda bakanlığın da aldığı tedbirlerle ülkemizde antibiyotik kullanımı azalmış olsa da Sağlık Bakanlığının 2019 verilerine göre Türkiye hala OECD ülkeleri arasında antibiyotik kullanımında beşinci sırada yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı). Antibiyotikler sadece gerekli durumlarda, uygun doz ve sürede kullanılmalı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

## SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar insan sağlığında mikrobiyotanın önemini ve birçok hastalıkla ilişkili olduğunu göstermektedir. Çağımızın en önemli kronik hastalıklarından biri olan diyabet ile bağırsak mikrobiyotası arasında dikkate değer bir ilişki vardır. Bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların çeşitliliği ve miktarı diyabet veya insülin direnci varlığında değişmektedir. Özellikle butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri üreten mikroorganizmaların miktarı diyabet veya insülin direnci varlığında azalmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının doğal veya beşerî yollarla değiştirilmesi insülin direncini etkileyebilir. Sağlıklı beslenme ve prebiyotik, probiyotik tüketimi gibi doğal yollar fayda sağlayabilir. Bağırsak mikrobiyotası diyabeti önleme veya kan şekerini kontrol altına almada rol alabilir. Bağırsak mikrobiyotası ve insülin direnci ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve terapötik amaçlı kullanımı ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Bellikci Koyu, E., & Büyüktuncer Demirel, Z. (2018). Fonksiyonel Bir Besin: Kefir. *Journal of Nutrition and Dietetics*, 46(2), 166–175. <https://doi.org/10.33076/2018.bdd.301>
- Chen, Z., Radjabzadeh, D., Chen, L., Kurilshikov, A., Kavousi, M., Ahmadizar, F., Ikram, M. A., Uitterlinden, A. G., Zhernakova, A., Fu, J., Kraaij, R., & Voortman, T. (2021). Association of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes with Gut Microbial Diversity: A Microbiome-Wide Analysis from Population Studies. *JAMA Network Open*, 4(7). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18811>
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. In *Signal transduction and targeted therapy* (Vol. 7, Issue 1, p. 135). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- International Diabetes Federation (IDF). "Diabetes Atlas 10th edition." 08.12.2022. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- International Diabetes Federation (IDF). "Turkey-diabetes-report." 08.12.2022. <https://diabetesatlas.org/data/en/country/203/tr.html>
- Kayacan Y, Kola AZ, Guandalini S, Yazar H, Söğüt MÜ. (2022). The Use of Probiotics Combined with Exercise Affects Thiol/Disulfide Homeostasis, an Oxidative Stress Parameter. *Nutrients*. 2022 Aug 29;14(17):3555. doi: 10.3390/nu14173555. PMID: 36079815; PMCID: PMC9460532.



- Kim, C. H. (2018). Microbiota or short-chain fatty acids: Which regulates diabetes? *Cellular and Molecular Immunology*, 15(2), 88–91. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.57>
- Kılıç Ü, Altındış M. (2017). Antibiyotik Kullanımı ve Mikrobiyota: *J Biotechnol and Strategic Health Res (Special issue)*:39-43
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S. A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., & Srivastava, A. (2020). Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
- Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. In *Digestive Diseases* (Vol. 34, Issue 3, pp. 260–268). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000443360>
- Leong, K. S. W., Jayasinghe, T. N., Wilson, B. C., Derraik, J. G. B., Albert, B. B., Chiavaroli, V., Svirskis, D. M., Beck, K. L., Conlon, C. A., Jiang, Y., Schierding, W., Vatanen, T., Holland, D. J., O'Sullivan, J. M., & Cutfield, W. S. (2020). Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. *JAMA Network Open*, 3(12), e2030415. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30415>
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. In *Gut Microbes* (Vol. 7, Issue 3, pp. 189–200). Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- Mueller, N. T., Differding, M. K., Zhang, M., Maruthur, N. M., Juraschek, S. P., Miller, E. R., Appel, L. J., & Yeh, H. C. (2021). Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial. *Diabetes Care*, 44(7), 1462–1471. <https://doi.org/10.2337/dc20-2257>
- Sağlık Bakanlığı. “2020 Sağlık İstatistikleri Yıllığı” syf. 194. <https://www.saglik.gov.tr/TR,89801/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-yayinlanmistir.html> erişim 08.12.2022
- Sanna, S., van Zuydam, N. R., Mahajan, A., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Vösa, U., Mujagic, Z., Masclee, A. A. M., Jonkers, D. M. A. E., Oosting, M., Joosten, L. A. B., Netea, M. G., Franke, L., Zhernakova, A., Fu, J., Wijmenga, C., & McCarthy, M. I. (2019). Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. In *Nature Genetics* (Vol. 51, Issue 4, pp. 600–605). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0350-x>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Tao, Y. W., Gu, Y. L., Mao, X. Q., Zhang, L., & Pei, Y. F. (2020). Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2>
- Wang, H., Lu, Y., Yan, Y., Tian, S., Zheng, D., Leng, D., Wang, C., Jiao, J., Wang, Z., & Bai, Y. (2020). Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00455>
- Wang, B., Zhang, L., Wang, Y., Dai, T., Qin, Z., Zhou, F., & Zhang, L. (2022). Alterations in microbiota of patients with COVID-19: potential mechanisms and therapeutic interventions. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00986-0>
- World Health Organization (WHO). 08.12.2022. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
- Wu, H., Tremaroli, V., Schmidt, C., Lundqvist, A., Olsson, L. M., Krämer, M., Gummesson, A., Perkins, R., Bergström, G., & Bäckhed, F. (2020). The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metabolism*, 32(3), 379-390.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011>
- Quigley, E. M. M. (2019). Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 17, Issue 2, pp. 333–344). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.028>
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y. L., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chow, K. M., Ng, S. S. S., Li, T. C. M., Ng, R. W. Y., Yip, T. C. F., ... Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., ... Zhang, † Chenhong. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. <http://science.sciencemag.org/>