

## OBEZİTE VE MİKROBİYOTA

Merih ŞİMŞEK<sup>1</sup>

### Giriş

Yaşam tarzı ve yeme içme alışkanlıkları, bireylerin yaşam kalitesini ve sağlık durumunu büyük ölçüde etkileyen faktörlerdir. Sağlık kurallarına uygun olmayan beslenme ve yaşam tarzı, çeşitli metabolik bozuklukların bir sonucudur. Bu durum büyük bir küresel sorundur. Özellikle çevresel faktörler ve insan genetik yapısı metabolik bozuklukların ve hastalıkların ortaya çıkışında rol oynar. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması (disbiyotik) büyük ölçüde sağlıklı olmayan yiyeceklerin tüketimine bağlı olarak gerçekleşir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bütünlüğü ve fırsatçı patojenlere karşı savunma sisteminin aktivitesini, dolayısıyla insanın genel sağlık durumunu kontrol eden bir mekanizmadır (1,2,3). Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan bakteriler, konakçının vücudu ile yakın simbiyotik ilişkilerde bulunarak bağırsak mukozasını korur ve destekler. Bu yakın ilişki, bakterilerin bağırsak anormalliklerine katkıda bulunmasına izin verir. Bağırsak mikrobiyotasının, vücudun enerji dengesi üze-

rinde etkin rol oynayarak obezitenin ortaya çıkmasına yol açtığı düşüncesi giderek artmaktadır (4,5,6,7). Mikrobiyota, bakterilerin, virüslerin ve bazı ökaryotik mikroorganizmaların oluşturduğu bir yapıdır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, insan metabolizmasına, enerji ekstraksiyonunu artırarak, ayrıca immün sistem mekanizmasını ve lipid metabolizmasını olumlu ya da olumsuz yönde etkileyerek yön verir. İnsan gastrointestinal sisteminde bulunan trilyonlarca bakterinin, besin alımını ve enerji dağılımını etkilediği, ayrıca obez ve düşük kilolu insanların farklı bağırsak mikrobiyotalarına sahip olduğu düşünülmektedir (8,9,10,11,12,13).

İnsan bağırsak flora bakterileri, immün sistem stimülasyonunda ve karbonhidrat fermentasyonunda önemli bir yere sahiptir. İnsan ince bağırsak florasına *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* hakimdir. Flora insandan insana değişiklik göstermektedir. Konağın genetik yapısı, insan yaşamında erken dönem beslenme (mama veya anne sütü alımı) ve çevre koşulları, doğum şekli, kullan-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Merih ŞİMŞEK/Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Tıbbi Mikrobiyoloji AD./smerih16@gmail.com

asidi üretiminde düşürür. Dolayısı ile obezite oluşum riskini azaltır (49,50).

Probiyotikler ise insan için faydalı canlı mikro-organizmalardır. Probiyotikleri oluşturan en yaygın bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinslerine aittir. İnsanlarda probiyotik alımı ile birlikte bitki polisakkarit metabolizmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artış görülür. Probiyotikler, ayrıca mukus salgılanma miktarını artırarak insan bağırsağındaki patojen istilasını engeller ve bağırsak geçirgenliğini azaltır. Özellikle, *Bifidobacterium* bağırsak endotoksin düzeylerini azaltır. Bütün bunlarla birlikte, probiyotikler bağırsak bağışıklık sistemi üzerinde de etkili olabilir. Probiyotikler, obeziteyi ve ilişkili bozuklukları iyileştirmek için tamamlayıcı bir araç olarak işlev görebilir. Yüksek düzeyde bağırsak da bulunan *Lactobacillus*, sağlıklı yetişkinlerde obezite ve hiperglisemi risklerini artırabilir. Özellikle, *Lactobacillus casei / paracasei*, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus gasseri* obezite oluşumunu önleyebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar, probiyotiklerin vücut kitle indeksi ve vücut ağırlığını iyileştirmede ve yağ kaybını artırmada oldukça etkili olduğunu gösteriyor ve bağırsak mikrobiyomunu probiyotiklerle değiştirmenin daha öngörülebilir olduğunu öne sürüyor (47,50,51).

Piyasadaki probiyotik besin takviyeleri, *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Bifidobacterium* cinslerine ait bakterileri kullanır. Probiyotikler kalın bağırsakta floraya etki ederek, immünolojik değerleri, bağırsak geçirgenliğini regüle eder ve böylece, bakterilerin gastrointestinal sistemden ekstraintestinal dokulara geçmesini sağlarlar. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren probiyotiklerin gram negatif bağırsak bakterileri için faydalı olduğu ve böylece floradaki patojenik bakterilerin aşırı büyümesini önlediği belirlenmiştir. Bununla birlikte probiyotikler bağırsak epitel bariyerini güçlendirir ve endotoksemiye önlemeyi sağlayan bağırsak geçirgenliğini azaltabilir. Böylece, diyet tedavisi bağırsak florasının bileşimini değiştirebilir ve buna bağlı olarak KZYA'lerini sağlayan bakteri düzeyi artabilir, LPS üreticilerini azaltabilir ve LPS'nin neden olduğu doku kaybını ve organik inflamasyonu azaltabilir. Dolayısı ile probiyotiklerle, fırsatçı patojenler ve

metabolitleri (trimetilamin, LPS ve indol) azaltılabilir. Sonuç itibariyle, probiyotikler yağ birikimini inhibe edebilir. Günümüzde, probiyotiklerin vücut ağırlığı üzerindeki etkisini daha ayrıntılı olarak incelemek için özellikle tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar gereklidir (52,53,54).

## Sonuç

Dünyada şu ana kadar elde edilen veriler, insan bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasında güçlü bir bağ olduğunu göstermiştir. Obezite hastalarının ve normal kilolu kişilerin bağırsak mikrobiyotası bakımından farklılıklar gösterdikleri özellikle bazı bakteri türleri açısından daha baskın olduğu ve böylece hastaların enerji dengesinin obezite yönünde bozulduğu belirlenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının insan metabolizması, hormon dengesi, beyin üzerindeki etkisi ve nörotransmitter işlevi, obezite tedavisinde yol gösterici olabilir. Birden fazla faktör bağırsak mikrobiyota bileşenini ve çeşitliliğini belirler. Bu faktörlerden en önemli olanlardan biri beslenmedir. Probiyotikler ve prebiyotikler ile bağırsak mikrobiyotasının bileşimini düzenlemek ve değiştirmek, ayrıca mikrobiyota nakli obezite hastalarını tedavi etme konusunda umut verici ve bu konuda ileri çalışmalara odaklanmaya değer birer yol olarak düşünülebilir.

## KAYNAKÇA

1. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:631-4.
2. World Health Organization. (2011). Obesity and overweight Fact sheet. (Access date: 23.03.2021 and <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-867.
4. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444:1022-1023.
5. Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*. 2006;27:719-727.
6. Weigle DS. Appetite and the regulation of body composition. *Faseb J*. 1994;8:302-310.
7. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh PJ, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11070-11075.

8. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterology*. 2015;15:100.
9. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017;28:247-258.
10. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2015;26:493-501.
11. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*. 2012;69:52-60.
12. Hyer S. (2018). The role of human gut microbiota in obesity. Jolanta Urszula Weaver. (Eds). *Practical Guide to Obesity Medicine*. (pp.71-76). Missouri:Elsevier.
13. Czaplirńska JK, Gątarek P, Chartrand MS, et al. Is there a relationship between intestinal microbiota, dietary compounds, and obesity? *Trends in Food Science & Technolog*. 2017;70:105-113.
14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308:1635-1638.
15. Mikkelsen KH, Allin KH, Knop FK. Effect of antibiotics on gut microbiota, glucose metabolism and bodyweight regulation: a review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:444-453.
16. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118:511-521.
17. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9:123.
18. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505:559-563.
19. Wisniewsky JA, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat Rev Nephrol*. 2016; 12:169-181.
20. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J*. 2010;4:232-241.
21. Costabile A, Deaville ER, Morales AM, et al. Prebiotic potential of a maize based soluble fibre and impact of dose on the human gut microbiota. *PLoS One*. 2016;11(1):e0144457. doi:10.1371/journal.pone.0144457
22. Blottière HM, Vos WM, Ehrlich SD, et al. Human intestinal metagenomics: state of the art and future. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(3):232-239.
23. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2013;307:1915-1920.
24. Chow J, Tang H, Mazmanian SK. Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:473-480.
25. Tsai F, Coyle WJ. The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:307-313.
26. Moore TA, Hanson CK, Berry A, et al. Colonization of the gastrointestinal tract in neonates: a review *Infant Child & Adolescent. Nutrition*. 2011;3:291-295.
27. Salminen S, E Isolauri. Intestinal colonization, microbiota, and probiotics. *J. Pediatr*. 2009; 149: 115–120.
28. Palmas V, Pisanu S, Madau V, et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep*. 2021;11:5532.
29. Barczynska R, Bandurska K, Slizewska K, et al. Intestinal Microbiota, Obesity and Prebiotics. *Pol J Microbiol*. 2015;64:93-100.
30. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498:99-103.
31. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022-3.
32. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-484.
33. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59:3049-3057.
34. Kong LC, Tap J, Wisniewsky JA, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:16-24.
35. Romieu I, Dossus L, Barquera S, et al. IARC working group on Energy Balance and Obesity. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017;28:247-258.
36. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, et al. Gut microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental*. 2018;20:60-64.
37. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:15718-15723.
38. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:894-899.

39. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in Germ free mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:979-984.
40. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444:1027-1031.
41. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International Journal of Obesity Supplements.* 2019;9:10-19.
42. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, 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;278:11312-11319.
43. Bliss ES, Whiteside E. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. *Frontiers in Physiology.* 2018;8:900-927.
44. Hawkesworth S, Moore SE, Fulford AJ, et al. Evidence for metabolic endotoxemia in obese and diabetic Gambian women. *Nutr Diabetes.* 2013;3:83.
45. Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10:432-451.
46. 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;4:50-53.
47. Jia C, Xianzhi H, Jinhai H. Diet Effects in Gut Microbiome and Obesity. *Journal of food science.* 2014;79;4.
48. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50:2374-2383.
49. León SC, Vergara PC, Neira AC, et al. Gut microbiota and obesity: prebiotic and probiotic effects in Oral Health by Using Probiotic Products. *IntechOpen.* 2019;1-14. Doi: 10.5772/intechopen.86672
50. Silva TF, Casarotti SN, Oliveira GLV, et al. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;61:337- 355.
51. Million M, Angelakis E, Paul M, et al. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog.* 2012;53:100-108.
52. Okeke F, Roland BC, Mullin GE. The role of the gut microbiome in the pathogenesis and treatment of obesity. *Glob Adv Health Med.* 2014;3:44-57.
53. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54.
54. Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthy N, et al. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements. *BioMed Res Int.* 2019;1-20. Doi: 10.1155/2019/3291367