

Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Diyabet ile İlişkisi

Relationship Between Prebiotics-Probiotics and Diabetes Mellitus

Hülya KAMARLI ALTUN*

Akdeniz Üniversitesi, Antalya Sağlık
Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Antalya, Türkiye
E-mail: hkamarli@akdeniz.edu.tr

Emine AKAL YILDIZ

Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve
Diyetik Bölümü, Gazimağusa,
KKTC
E-mail: emine.yildiz@emu.edu.tr

Öz

Barsak mikrobiyotası beslenme metabolizmasında kilit organdır ve beslenme de barsak mikrobiyotasını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Yanlış beslenme sonucunda mikrobiyotadaki bakteri popülasyonunun dengesi bozulmakta; yararlı bakterilerden Bifidobacterium'un sayısı azalırken, Firmicutes sayısı artmaktadır. Bu dengenin değişmesi de barsak geçirgenliğinde artışa, kanda Glukagon Benzeri Peptid-1, Glukagon Benzeri Peptid-2 ve pankreatik Peptid YY'nin artışı ile ghrelin hormonunun azalmasına ve endotoksin artışına neden olmaktadır. Bu hormonal değişiklikler ve endotoksemi ise hedef organlarda lipogenez, yağ kütlesi, inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunda artış; insülin duyarlılığı, beta hücre kütlesi ve insülinde ise azalmaya neden olarak metabolik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Mikrobiyotada meydana gelen bu bozukluk da karşımıza obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 Diabetes Mellitus ve barsak hastalıkları gibi kronik hastalıkları çıkarmaktadır. Barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi için esas olan beslenmedir ve son yıllarda yapılan çalışmalarla probiyotik ve prebiyotik müdahaleleri ile barsak florasının eski haline getirilebileceği belirtilmektedir. Probiyotikler ve prebiyotikler dış kaynaklı hastalıkları azaltmada, inflamasyonu inhibe etmede ve diyabetik hastalarda antioksidan savunmayı düzeltmede, insülin duyarlılığını ve pankreas β -hücre fonksiyonlarını iyileştirerek kan şekeri regülasyonunu sağlamada, kan lipid profilini dengelemede ve kilo kontrolünü sağlamada etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, mikrobiyota, prebiyotik, probiyotik

Abstract

The gut microbiota is a key organ in nutritional metabolism, and nutrition is an important factor that directly affects the gut microbiota. As a result of malnutrition, the balance of the bacterial population in the microbiota is disrupted and while the number of Bifidobacterium, one of the beneficial bacteria, decreases, the number of Firmicutes increases. This change in the balance leads to an increase in the intestinal permeability, a decrease in ghrelin hormone and an increase in endotoxin, with an increase in Glucagon-like Peptide-1, Glucagon-like Peptide-2, and Pancreatic Peptide YY in the blood. These hormonal changes and endotoxemia lead to an increase in lipogenesis, fat mass, inflammation, and macrophage infiltration in the target organs and a decrease in the insulin sensitivity, beta cell mass, and insulin, laying the groundwork for the formation of metabolic diseases. Obesity, metabolic syndrome, chronic diseases such as cardiovascular diseases, Type 2 diabetes mellitus, and intestinal diseases may occur due to this disorder in the microbiota. Nutrition is the key for the regulation of the gut microbiota and in the recent studies it is stated that the gut flora can be restored due to the probiotic and prebiotic administration. Probiotics and prebiotics are effective in reducing exogenous diseases, inhibiting the inflammation, and improving the antioxidant defense, maintaining blood glucose regulation by improving the insulin sensitivity and pancreatic β -cell functions, and in balancing the blood lipid profile and ensuring weight control in diabetic patients.

*Corresponding author
Handling Editor: E. Sevindik

Keywords: Diabetes Mellitus, microbiota, prebiotic, probiotic

1. Giriş

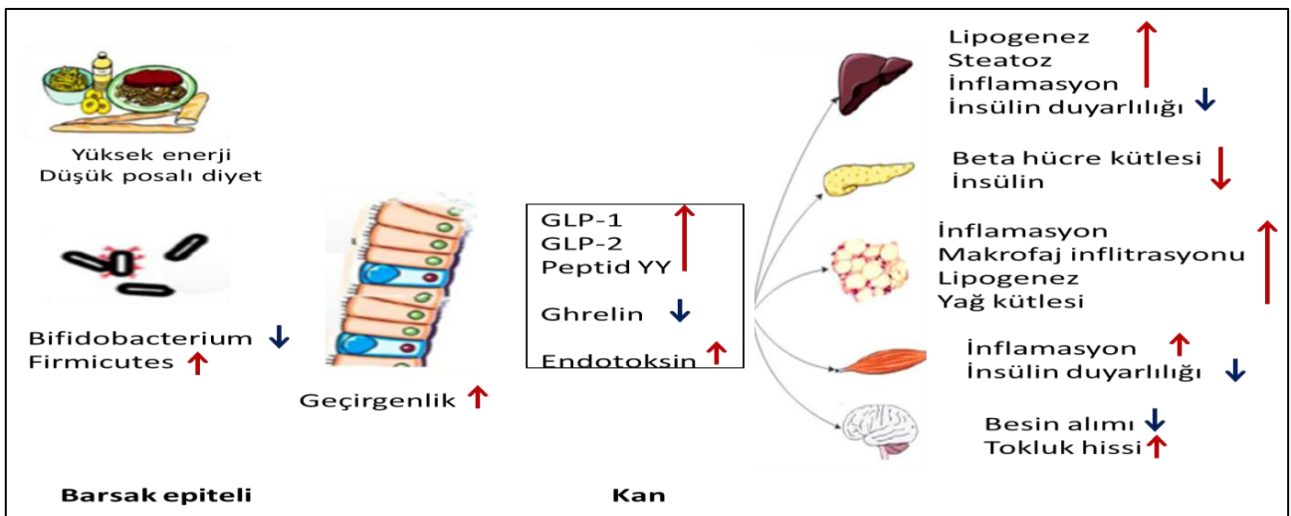
Diabetes Mellitus (DM) insülin sekresyonunda bozukluk ve/veya insülin etkisindeki mutlak veya göreceli azlık sonucu ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır (Altuntaş 2001; Bennett ve Knowler 2008). Son yıllarda aşırı ve yanlış beslenme, diyetdeki makro besin ögesi alımlarının dağılımı ve hareketsiz yaşamı da kapsayan yaşam tarzındaki hızlı değişiklikler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle Tip 2 DM'nin prevalansının giderek artmasına neden olmaktadır ("Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı" 2011; Panwar vd. 2013; Yoo ve Kim 2016). Multifaktöriyel bir bozukluk olan Tip 2 DM'nin patogeneğinde genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler, sağlıklı yaşam tarzı ve barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler gibi birçok risk faktörü oksidatif stres, inkretin salınım bozukluğu, barsak geçirgenliği, sistemik inflamasyon, metabolik endotoksemi, dislipidemi, adipozite, hiperglisemi, β -hücre disfonksiyonu gibi patofizyolojik bulguların oluşumunda rol oynamaktadır (Panwar vd. 2013).

Son yıllarda özellikle kronik hastalıkların oluşumunun ve ilerlemesinin önüne geçebilmek adına birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hastalık ve sağlık üzerine barsak mikrobiyalinin etkisini çözmek amaçlanmış olup, Tip 2 DM'nin yönetiminde diyet müdahalesi de dahil olmak üzere multifaktöriyel müdahaleler önerilmiştir. Ayrıca metabolik bozuklukların barsak mikrobiyota kompozisyonundaki bir değişiklikten kaynaklanabileceği de öne sürülmektedir. Gastrointestinal sistemdeki mikrobiyota farklı tür ve suşlardan oluşmuş bir ekosistemdir. Sağlıklı bir insan barsak mikrobiyotasının 10^{14} organizma içerdiği tahmin edilmektedir ve mikrobiyotayı oluşturan bu mikroorganizmalar gastrointestinal sistem boyunca düzensiz bir şekilde dağılmıştır (Panwar vd. 2013; Çoşkun 2014; Yoo ve Kim 2016). Gastrointestinal yol boyunca en fazla bakteri kolonizasyonunun ileum ve kolonda olduğu; buradaki bakteri popülasyonlarının çoğunluğunu da probiyotik

bakterilerin oluşturduğu görülmektedir. Bu organizmaların birçoğu konakçının sağlığına yararlı olan çeşitli metabolik aktiviteleri gerçekleştirmektedir. Bunlar arasında besinlerden enerji ve besin öğelerinin elde edilmesi, besin ögesi emilimi, vitamin biyosentezi, safra tuzu dönüşümü, doğal ve adaptif bağışıklığın geliştirilmesi, mukozal bariyerin güçlendirilmesi ve bağırsak epitel bütünlüğünün korunması yer almaktadır (Panwar vd. 2013; Çoşkun 2014; Mizock 2015).

Barsak mikrobiyotasındaki bakterilerin %90'ından fazlasını gram negatif Bacteroidetes ve gram pozitif Firmicutes oluşturmaktadır (Tsukumo vd. 2009). Barsak mikroflorası vücutta farklı fizyolojik süreçlerin kontrolünde ve düzenlenmesinde önem taşımaktadır. Barsak mikroflorası ekolojik yapısını değiştirebilen antibiyotikler, prebiyotikler ve probiyotikler gibi çeşitli iç ve dış faktörlerden etkilenebilmektedir (Naydenov vd. 2012). Barsak mikrobiyotası beslenme metabolizmasında kilit organdır ve beslenme de barsak mikrobiyotasını doğrudan etkileyen önemli bir faktördür. Yanlış beslenme (yüksek enerjili ve düşük posalı) sonucunda mikrobiyotadaki bakteri popülasyonunun dengesi bozulmakta; yararlı bakterilerden Bifidobacterium'un sayısı azalırken Firmicutes sayısı artmaktadır. Bu dengenin değişmesi de barsak geçirgenliğinde artışa, kanda Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1), Glukagon Benzeri Peptid-2 (GLP-2) ve pankreatik Peptid YY (PYY)'nin artışı ile ghrelin hormonunun azalmasına ve endotoksin artışına neden olmaktadır. Bu hormonal değişiklikler ve endotoksemi ise hedef organlarda lipogenez, yağ kütlesi, inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunda artış; insülin duyarlılığı, beta hücre kütlesi ve insülinde ise azalmaya neden olarak metabolik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Marik 2012) (Şekil 1).

Mikrobiyotanın metabolik hastalıklar üzerindeki etkisi ile mikrofloranın öneminin anlaşılmasından sonra sağlıklı olma halinin devamlılığını sağlamada probiyotik kullanımı ile probiyotik bakterilerin sayısını, aktivitesini ve etkisini arttıran prebiyotiklere olan ilgi artmaya başlamış ve bunların hastalıklarla olan ilişkilerini ortaya koymak için yapılan çalışma sayıları da artmıştır (Çoşkun 2014).



Şekil 1. Yanlış beslenme sonucunda mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler (Marik 2012).

2. Probiyotikler

20. yüzyılın başlarında Metchnikoff çalışmalarında bazı bakterilerin olumlu etkileri üzerinde durmuş, yararlı mikroorganizma vererek zararlı bakterilerin yerine yararlı bakterilerin konulabileceğini öne sürmüştür. Ekşitilmiş sütte bulunan yararlı mikroorganizmaların yaşamı uzattığını belirtmiştir (Senok vd. 2005; Parkes 2007; Figueroa-Gonzalez vd. 2011). Probiyotik terimi Yunanca "pro bios" dan gelmekte olup "yaşam için" anlamını taşımaktadır ve ilk kez Lilly ve Stillwell tarafından 1960'lı yıllarda kullanılmıştır (Lilly ve Stillwell 1965; Soccol vd. 2010). Literatürde probiyotikler için kullanılan birçok tanım bulunmaktadır. Günümüzde ise probiyotik "yeterli miktarda alındığında konağın barsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek, sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır" şeklinde tanımlanmaktadır (World Gastroenterology Organisation 2017).

2.1. Probiyotik Mikroorganizmalar ve Özellikleri

Probiyotik mikroorganizmalar gram pozitif bakteri veya mayalardır. Esas olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ailesinin üyeleridirler. *Saccharomyces cerevisiae Boulardii* ise probiyotik özellikleri kanıtlanmış tek mayadır. Yapılan çalışmalarda en çok çalışılan ve etkinliği saptanmış olan mikroorganizmalar; *S. cerevisiae Boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *L.caseii*, *L.rhamnosus*, *L.casei Shirota*, *Bifidobacterium lactis* ve *B.animalis*'dir (Soccol 2010; Williams 2010; Figueroa-Gonzalez vd. 2011; Huys vd. 2013).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için bazı özellikleri taşıması gerekmektedir. Her şeyden önce probiyotik olarak nitelendirilen bir mikroorganizmanın insanda güvenli olarak kullanılabilmesi ve gastrointestinal kanaldan geçerken canlı kalabilmesi gerekmektedir. Ayrıca patojen ve toksik özelliklere sahip olmamalı, yüksek sayıda canlı mikroorganizma içermeli ve barsaklarda canlı kalarak, metabolik aktivitesini sürdürebilmelidir. Besin katkı maddeleri ile işleme koşullarına dirençli olmalı, barsak epiteline tutunarak, GIS kolonize olabilmeli ve antimikrobiyal özellikte maddeler salgılayabilmeli ve patojen bakterilerin tutunmasını inhibe edebilmelidir (Senok vd. 2005; Williams 2010; Sekhon ve Jairath 2010; Upadhyay ve Moudgal 2012).

Probiyotik mikroorganizmalar yoğurt, kefir, ayran gibi fermente süt ürünleri ile turşu, tarhana, şalgam, şarap, bira, soya ürünleri ve zeytin gibi doğal fermente ürünler ve sucuk, pastırma, tütsülenmiş et, kurutulmuş/tütsülenmiş et ürünleri gibi fermente et ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır ("Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği" 2009).

2.2. Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Yapılan çalışmalarda *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* suşlarının kullanımının çeşitli kronik hastalıkların riskini azalttığı gözlenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar probiyotiklerin; akut diyare, antibiyotik kaynaklı diyare ve bebekler ile çocuklarda inek sütünden kaynaklı besin

alerjisinin önlenmesinde etkili olduğunu ortaya koymuştur. Araştırma çalışmaları ise *Colostridium difficile* bağlı kolitin tekrarında, turist ishalinde, dış çürükleri, çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları, irritabl barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, kolon kanseri, atopik dermatit ve üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde etkinliği olduğunu göstermiştir (Goldin ve Gorbach 2008; Panwar vd. 2013). Probiyotiklerin sağlık üzerine yararlı etkileri ve etki mekanizmaları ise tablo 1'de özetlenmiştir (Çoşkun 2014).

3. Prebiyotikler

Barsak mikrobiyotasının sağlığını korumanın bir yolu doğrudan yararlı organizmaları (probiyotikler) verme, diğeri ise prebiyotik kullanarak yapılan düzenlemelerdir. Prebiyotikler, canlı olmayan ve barsak florasını düzenleyerek konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyebilen besin bileşimleridir (Pineiro vd. 2008; Kelly 2008, 2009; Çoşkun 2014). Son yıllarda prebiyotik tanımında bazı değişiklikler yapılmış olup, "Seçici olarak fermente olabilen, gastrointestinal mikroorganizmaların kompozisyon ve/veya aktivitesini etkileyerek konakçının iyi olma hali ve sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan besin bileşenleridir" şeklinde tanımlanmaya başlamıştır (World Gastroenterology Organization 2017).

Bir besin bileşenin prebiyotik olarak sınıflandırılabilmesi için; mide asidi ve enzimlere karşı dirençli olması ve üst gastrointestinal sistemde hidrolize ve absorbe olmaması, kolon florasında bulunan bazı bakteriler tarafından fermente edilebilmesi, yararlı mikroorganizmaların metabolizmasını arttırabilmesi ve barsak florasının sağlıklı bireylerin barsak florasına benzer hale getirebilmesi gerekmektedir (Sanders vd. 2005; Slavin 2013; Yoo ve Kim 2016).

Bu kriterleri karşılayan prebiyotikler; galaktooligosakkaritler, polidekstroz, laktuloz, inulin, soya oligosakkaritleri, fruktooligosakkaritler, rafinoz ve staçyoz, laktitol, maltitol, sorbitol, mannitol ve ksilitol gibi şeker alkollerini ile dirençli nişastadır (Çoşkun 2014; Yoo ve Kim 2016).

Prebiyotikler enginar, pırasa, kuşkonmaz, soğan, sarımsak, hindiba kökü, yer elması, domates, kereviz, hardal bitkisi gibi sebzeler ile muz, üzüm, elma, çilek gibi meyvelerde doğal olarak bulunmaktadır. Ayrıca baklagiller, soya fasulyesi, tam buğday, karabuğday, yulaf, çavdar, arpa, keten tohumu, ceviz, badem, fındık ve bal da diğer doğal kaynaklar arasında yer almaktadır (Slavin 2013; Çoşkun 2014).

3.1. Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Prebiyotikler sınırlı sayıdaki doğal bakterinin uygun büyümesini ya da aktivitesini seçici olarak uyarmak yoluyla konakçının sağlığı üzerinde faydalı fizyolojik etki sağlayan sindirilemeyen maddelerdir (Slavin 2013). Prebiyotik alımının sağlık sonuç verileri aslında diyet lifinden çok daha sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda prebiyotik alımının diyarelerde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltmada, kolon

kanserinde ve obezitede etkisi olduğu gösterilmiştir (Slavin 2013).

Prebiyotiklerin sağlık üzerindeki bu etkileri farklı metabolik etki mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir. Prebiyotiklerin faydaları barsak bariyer fonksiyonunun ve konakçı bağışıklığının iyileştirilmesi, potansiyel patojenik bakteri alt popülasyonlarının azaltılması ve kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretiminin artırılmasını içermektedir. Prebiyotikler bifidobakterilerin ve lactobasillerin hem büyümesini artırma kabiliyetine sahiptir hem de probiyotik bakteriler aracılığı ile fermantasyona uğrayarak asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA'nin üretimini sağlamaktadır. Bu KZYA'lerinden bütirat kolonositlerin temel enerji kaynağıdır ve kolonositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasında etkindir. Ayrıca kolon hücrelerinin detoksifikasyonunu güçlendirerek kolon kanseri riskini azaltmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri su, sodyum,

kalsiyum ile bazı minerallerin emilimini ve mukozal kan akımını arttırmaktadır. Bifidobacteria ve lactobacilli gibi probiyotik bakterilerin çoğalmasını sağlayarak, potansiyel patojen mikroorganizmaların büyümesini inhibe etmekte ve immün modülasyonu sağlamaktadır. Bütirat kolesterol sentezini inhibe ederken, propiyonatın sentezi azaltıcı etkisi vardır (Marteau vd. 2004; Sangwan vd. 2011; Slavin 2013). Prebiyotiklerin sağlık üzerindeki diğer olumlu etkileri ise; kan lipid profilini düzenleme, yararlı mikroorganizmaların sayısını arttırarak patojenlere karşı direnç sağlama, Tip 2 DM'de kan şekeri regülasyonunu sağlama, barsak bariyer fonksiyonunu arttırmak suretiyle barsak inflamasyonunu azaltma, karsinogenezi azaltma ve immün sistemin nonspesifik uyarılması ile enfeksiyonlara karşı direnç sağlamaktır (Tsukumo vd. 2009; Williams 2010).

Tablo 1. Probiyotiklerin sağlık üzerine etkileri ve etki mekanizmaları (Çoşkun 2014)

Sağlık Üzerine Etkisi	Mekanizması
Laktöz intoleransı semptom ve bulgularının azaltılması	Barsaklara intraselüler b-galaktozidoz verilmesi
Rotavirüs ve antibiyotik ile ilişkili diyarelerin önlenmesi ve semptomların hafifletilmesi	Neden olan etmenleri dışlama Translokasyon/bariyer etkisi İmmün yanıtın güçlendirilmesi
Allerjilerin önlenmesi ve tedavisi (atopik egzama ve besin allerjileri)	Translokasyon/bariyer etkisi İmmün dışlama, eliminasyon ve düzenleme
Mutajenik ve karsinojenik riskin azaltılması	Mutajenlerin metabolizması İntestinal mikroekoloji değişikliği İntestinal metabolik aktivite değişikliği İntestinal geçirgenliğin normalleştirilmesi İntestinal immünitenin güçlendirilmesi
Hipokolesterolemik etki	Safra asitlerinin dekonjugasyonu
Helicobacter pylori ve intestinal patojenlerin inhibasyonu	Yarışmacı dışlama Bariyer etkisi Antimikrobiyal bileşik yapımı
İnflamatuvar barsak hastalıklarının önlenmesi	Yarışmacı dışlama Epitelyal "tight junction"ların güçlendirilmesi İntestinal geçirgenliğin düzenlenmesi İmmün yanıtın düzenlenmesi
İmmün sistemin stimülasyonu	Toll benzeri reseptörlerin tanınması- doğal immünitenin uyarılması Proinflamatuvar sitokin ve kemokin yapımının azaltılması Fagositik aktivitenin artırılması Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesi

4. Pre-Probiyotiklerin Diyabet Üzerine Etkisi

Yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme alışkanlıkları, strese maruz kalma, genetik yatkınlık ve immünitedeki anormallikler nedeniyle bireylerin sağlık durumlarında meydana gelen bozulmalar aslında normal barsak mikrobiyotasının yapısı, oranı ve bileşimindeki bir bozulmanın göstergesidir. Mikrobiyotada meydana gelen bu bozulmada karşımıza obezite, metabolik sendrom, KVH, Tip 2 DM ve barsak hastalıkları gibi kronik

hastalıkları çıkarmaktadır (Parkes 2007; Panwar vd. 2013). Barsak mikrobiyotasının düzenlenmesi için esas olan beslenmedir. Diyetle doymuş ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi besin öğelerinin aşırı olması ya da oligosakkaritlerin ve fitokimyasalların eksikliği bakteriyel metabolik aktiviteyi değiştirebilmektedir. Yüksek yağlı beslenme enterik gram negatif bakterilerden kaynaklanan lipopolisakkaritlerin (LPS) hedef dokulara

translokasyonunu teşvik etmektedir. Lipopolisakaritler endotel hücreler, monositler ve makrofajlar üzerinden Toll Benzeri Reseptör-4'e (TLR-4) bağlanarak, Nükleer Faktör kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu da insülin direnci, hiperinsülinemi ile hepatik ve adipoz dokuda aşırı yağ birikimine neden olan immün hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve IL-1) salgılanmasını ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini tetiklemek suretiyle endotel hasara ve işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Bu süreç "metabolik endotoksemi" olarak adlandırılmaktadır. Sistemik immün yanıtın ilerleyen aktivasyonunun sonucu olarak, insülin direnci daha belirgin hale gelmekte ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yüksek yağlı diyet karaciğer ve yağ dokusunda yağ asidi oksidasyonunu arttırdığından, barsak epitelinde mukus üretiminde azalma ve ROS meydana gelmektedir. Böylece zayıflamış barsak bariyer bütünlüğü barsak bakterilerinin translokasyonuna izin vermekte; ayrıca epitel hücre membranına karşı hasarı tetikleyen çoklu doymamış yağ asit oksidasyonunun sonucu olarak da oluşan malondialdehit, barsak sıkı birleşme yerlerindeki geçirgenliği arttırmaktadır (Gomes vd. 2014; Mizock 2015; Yoo ve Kim 2016).

Tip 2 DM'li hastaların barsak mikrobiyotasında Firmicutes ve Clostridia oranları azalmış; gram negatif bakterilerden bacteroidetes ve proteobacteria artmıştır. Yapılan rat çalışmalarında da bifidobacterium ve lactobacilli suşlarında azalma gözlenmiş ve buna bağlı olarak da NF-κB aktivasyonu aracılığı ile metabolik endotoksemiye neden olan gram negatif bakterilerin dış membranının başlıca bileşeni olan ve diyabetin gelişiminde rol oynayan plazma LPS'i artmıştır (Naydenov vd. 2012; Panwar vd. 2013). Metabolik endotoksemi ile eş zamanlı olan, barsak bariyerinden canlı bakterilerin kan içine translokasyonu Tip 2 DM gelişimi ile ilişkili görünmektedir. Obezite ve tip 2 DM gibi metabolik hastalıklarda yaygın olan özelliklerden biri hafif kronik inflamatuvar durum olup, diğer faktörlerin yanı sıra, gram negatif bakteri duvarında bulunan LPS aracılığı ile TLR'nin aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Toll benzeri reseptörler ise doğuştan gelen, immün sistemde patojenlerin doğasını ve varlığını tespit edebilme yeteneği ile öncelikli olarak konakçının savunmasını sağlamaktadırlar. Bununla birlikte, TLR'ler inflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek adaptif bağışıklığı uyarmaktadır. Toll benzeri reseptör-4 ise insülinin faaliyeti için hedef dokularda bulunan reseptördür. ROS'ların konsantrasyonunun artmasıyla birlikte sitokin sinyalizasyonunun kademeli aktivasyonu aracılığıyla TLR-4 uyarımı üzerinde tehlikeli olabilmektedir ve TLR-4 aktivasyonu aracılığıyla çeşitli dokularda proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun daha da artmasına yol açmaktadır (Gomes vd. 2014).

Barsak mikrobiyotasını eski haline getirmek ise diyabetteki medikal durumun ciddiyetini azaltacaktır. Bu bağlamda mikrobiyotadaki yararlı mikroorganizmaların sayısını arttırmak amacıyla probiyotik müdahalesinde bulunmak etkili bir beslenme stratejisidir. Barsak florasının yeni düzenleyicisi olarak görülen probiyotiklerin diyabet ve obezitenin tedavisi ve önlenmesindeki rolü yakın geçmişte Yadav ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yadav vd.

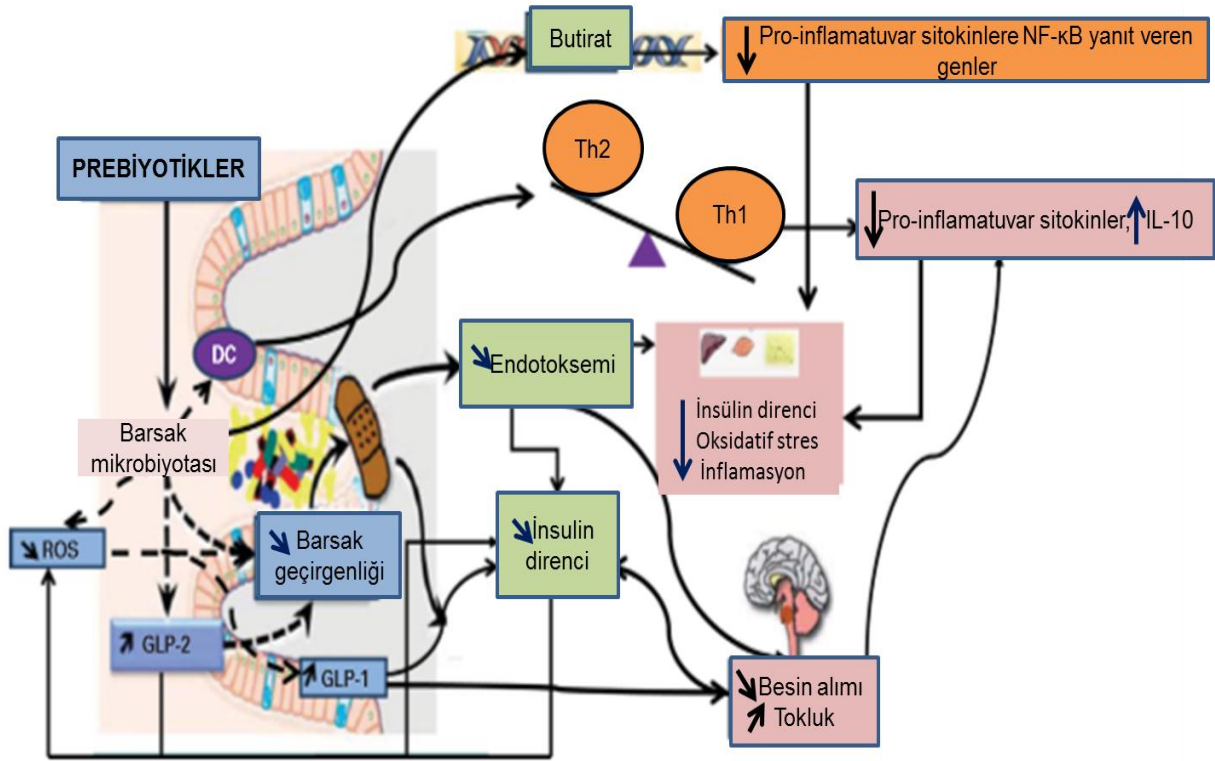
(2008) dahi olarak adlandırılan (yoğurt) probiyotik destekli fermente süt ürününün hayvan modellerinde streptozotoksin kaynaklı diyabetten koruduğunu ve diyet kaynaklı insülin direncini baskıladığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, probiyotik dahi'nin diyabetin ilerleyişini ve komplikasyonlarını antioksidan sistemi geliştirerek baskıladığı gözlenmiştir (Yadav vd. 2007a, 2007b, 2008; Nagpal vd. 2012; Panwar vd. 2013). Benzer şekilde Tip 2 DM'li hayvan modellerinde Lactobacilli'nin DM gelişme riskini azaltma yeteneği araştırılmış ve doğrulanmıştır. Yüksek yağlı diyet ile oluşturulan obezite ve diyabet modeli ratlarda probiyotik takviyesi olarak *L.plantarum* ve *L.gasseri* BNR 17 çalışılmış; insülin seviyeleri ve lipide etkisi olmadan glukoz toleransını düzeltme ve HbA1c, açlık ile tokluk kan glukoz seviyelerini azaltmak suretiyle anti-diyabetik etki gösterdiği saptanmıştır (Yun vd. 2009). Probiyotik kapsül kullanımıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda Andreassen vd. (2010) insanlarda *L.acidophilus*'un (10^{10} CFU 1 tablet/gün) insülin direnci ve inflamatuvar belirteçleri azalttığını bildirirken; Mazloom vd. (2013) *L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, *L.bifidum*, *L.caseii* içeren 1500 mg probiyotik kapsül (2tb/gün) kullanımının insülin, malondialdehit ve IL-6 seviyelerinde azalmaya neden olduğunu belirtmiştir. *L.acidophilus* La5 ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 (3.7×10^6 CFU/mg) içeren probiyotik yoğurt ile yapılan çalışmalarda ise Ejtahed vd. (2012) açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c ve malondialdehit konsantrasyonlarında azalma; eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz aktivitesi ve total antioksidan kapasitesinde artış gözlemlenmişlerdir. Mohamadshahi vd. (2014a, 2014b) ise HbA1c ile TNF-α, serum IL-6 ve C reaktif protein (CRP) seviyelerinde azalma, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin yüksek dansiteli lipoprotein'e (HDL) oranında azalma ve HDL kolesterol seviyesinde artış saptamışlardır. Probiyotik özelliği olan tek maya *Saccharomyces cerevisiae* kapsülü ile yapılan çalışmada ise *S. cerevisiae*'nin AKŞ ve HbA1c'de azalma ve insülin duyarlılığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Hosseinzadeh vd. 2013).

Streptococcus thermophilus, *L. caseii*, *L.acidophilus* ve *B.lactis* içeren kefir ile yürütülen çalışmada ise kefir tüketiminin serum glukoz ve HbA1c seviyelerinde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (Ostadrähimi vd. 2015). Feizollahzadeh ve ark *L.planetarum* A7 (10^7 CFU) içeren soya sütünün diyabetiklerde LDL kolesterolü azalttığını ve HDL kolesterolü artırdığını bildirmiştir (Feizollahzadeh vd. 2017). *L.acidophilus* La5 ve *B.lactis* Bb12 içeren probiyotikli fermente keçi sütü ise kan şekeri regülasyonu, inflamasyon ve kan lipid profili üzerine etkili olmuştur. Fruktozamin, HbA1c, TNF-α, resistin, LDL ve total kolesterolde azalma ile fekal asetik asit de artışa yol açmıştır (Tonnucci 2017).

Diyabetik hastaların beslenmesinde glisemik indekslerinin düşük olması ve kan şekeri regülasyonunu daha iyi sağlaması nedeniyle genellikle tam tahıllı ürünlere ve kurubaklagillere yer verilmektedir. Yapılan çalışmalarla tam tahılların biyoaktif bileşiklerinin özellikle de prebiyotiklerin glisemik yanıtı etkili bir şekilde düzenlediği, insülin duyarlılığını arttırdığı, pankreatik β-hücre fonksiyonunu iyileştirdiği ve insülin sekresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (Mirmiran vd. 2014).

Prebiyotiklerin fermentasyonu ile açığa çıkan KZYA'leri Tip 2 DM'de önemli fonksiyonları sağlamaktadır. KZYA'leri entero-endokrin L-hücreleri tarafından sentezlenen başlıca inkretin hormonlarından birisi olan GLP-1 sekresyonunu teşvik etmektedir. Bu hormon glukagon sentezini inhibe etmekte, insülin sekresyonunu stimule etmekte, hepatik glikoneogenezi azaltmakta, insülin duyarlılığını iyileştirmekte, merkezi tokluğu artırarak total enerji alımını azaltmakta ve kilo kaybına neden olmaktadır. Ayrıca PYY konsantrasyonu, gastrik boşalma zamanı, lipidler, inflamatuvar belirteçler ve immün fonksiyonları

etkilemektedir. Bu etkileri ile de özellikle postprandiyal glukoz seviyesindeki azalmalar ile ilişkili bulunmuştur (Idzior-Waluś ve Waluś-Miarka 2015; Yoo ve Kim 2016). Diyetle alınan fruktooligosakkarit ise GLP-1 seviyelerinin ve barsakta glukoz taşınmasını uyaran ve barsak geçirgenliğini azaltan GLP-2 üretimini arttırmaktadır (Shane-McWhorter 2012). Prebiyotiklerin diyabetteki etki mekanizmaları Şekil 2'de özetlenmiştir (Aliasgharzadeh vd. 2015).



Şekil 2. Prebiyotiklerin etki mekanizmaları (Aliasgharzadeh vd. 2015)

Prebiyotiklerin diyabetteki etkisini ortaya koymak için yapılan çalışmaların çoğunluğunda Psyllium kullanılmıştır. Psyllium ile yapılan araştırmalarda; psyllium'un metforminin gastrik toleransını iyileştirdiği, AKŞ, HbA1c, postprandiyal glukozu ve LDL/HDL kolesterol oranını azalttığı, HDL kolesterolü arttırdığı saptanmıştır (Ziai vd. 2005; Dastjerdi vd. 2007; Feinglos vd. 2013). Everard vd. (2011) farelerde yaptıkları çalışmada ise oligofruktozun glukoz toleransını düzelttiğini, barsak proglukagon mRNA ekspresyonu ve plazma GLP-1 seviyelerini arttırdığı ve yağ kütlesi gelişimi, oksidatif stres ile düşük dereceli inflamasyonu azalttığını belirtmiştir. Dirençli nişasta ve dekstrin ile yürütülen çalışmalarda ise açlık insülini, insülin direnci, insülin duyarlılık kontrol indeksi, AKŞ, HbA1c, total ve LDL kolesterol, trigliserit, CRP, IL-6, TNF-α, malondialdehit ve endotoksin konsantrasyonlarında azalma ve HDL kolesterolde yükselme gözlenmiştir (Aliasgharzadeh vd. 2015; Gargari vd. 2015). Hem probiyotiklerin hem de prebiyotiklerin diyabet üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Moroti vd. (2012) yürüttüğü çalışmada 10^8 CFU *L.acidophilus*,

B. bifidum ve 2g oligofruktoz içeren içeceğin AKŞ, total kolesterol ve trigliseritte düşme sağlarken, HDL-kolesterolde artışa neden olduğu bulunmuştur. Asemi vd. (2014) ise 10^7 CFU *L.sporogenes* ve 0.04g inulin içeren sinbiyotik besin tüketiminin diyabetik bireylerde serum insülin ve CRP düzeylerinde azalma, plazma total glutatyon, serum ürik asit ve HDL kolesterol seviyelerinde ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde sinbiyotik tablet kullanımıyla yapılan bir çalışmada ise sinbiyotik kullanımının inflamasyon belirteçleri olan CRP, IL-6 ve TNF-α'da azalma sağladığı saptanmıştır (Kooshki vd. 2015). Sonuç olarak, yukarıda özetlenen literatür bilgileri ışığında, probiyotikler ve prebiyotiklerin dış kaynaklı hastalıkları azaltmada, inflamasyonu inhibe etmede, diyabetik hastalarda antioksidan savunmayı düzeltmede, insülin duyarlılığını ve pankreas β-hücre fonksiyonlarını iyileştirerek kan şekeri regülasyonunu sağlamada, kan lipid profilini dengelemede ve kilo kontrolünü sağlamada etkili olabileceği söylenebilir.

Kaynaklar

- Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. 2015. Resistant Dextrin, as a Prebiotic, Improves Insulin Resistance and Inflammation in Women With Type 2 Diabetes: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Br J Nutr*, 113: 321-30.
- Altuntaş Y. 2001. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Andreassen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Moller K, et al. 2010. Effects of Lactobacillus Acidophilus NCFM on Insulin Sensitivity and The Systemic Inflammatory Response in Human Subjects. *Br J Nutr*, 104: 1831-8.
- Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. 2014. Effects of Synbiotic Food Consumption on Metabolic Status of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Cross-over Controlled Clinical Trial. *Clin Nutr*, 33: 198-203.
- Bennett PH, Knowler WC. 2008. Joslin's Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırılması. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Çoşkun T. 2014. Teoriden Kliniğe Prebiyotikler Probiyotikler. Probiyotikler/ Prebiyotikler. Akademi Yayınevi, İstanbul.
- Dastjerdi MS, Salehioun M, Najafian A, Amini M. 2007. A Randomized Controlled Study for Evaluation of Psyllium Effects on Kinetics of Carbohydrate Absorption. *Journal of Research in Medical Sciences*, 12: 125-30.
- Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. 2012. Probiotic Yogurt Improves Antioxidant Status in Type 2 Diabetic Patients. *Nutrition*, 28: 539-43.
- Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, et al. 2011. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes*, 60: 2775-86.
- Feinglos MN, Gibb RD, Ramsey DL, Surwit RS, McRorie JW. 2013. Psyllium Improves Glycemic Control in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 1: 156-61.
- Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. 2017. Effect of Probiotic Soy Milk on Serum Levels of Adiponectin, Inflammatory Mediators, Lipid Profile, and Fasting Blood Glucose Among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 9: 41-47.
- Figueroa-Gonzalez I, Quijano G, Ramirez G, Cruz-Guerrero A. 2011. Probiotics and Prebiotics-Perspectives and Challenges. *J Sci Food Agric*, 91: 1341-8.
- Gargari BP, Namazi N, Khalili M, Sarmadi B, Jafarabadi MA, Dehghan P. 2015. Is There Any Place for Resistant Starch, as Alimentary Prebiotic, for Patients with Type 2 Diabetes. *Complement Ther Med*, 23: 810-5.
- Goldin BR, Gorbach SL. 2008. Clinical Indications for Probiotics: An Overview. *Clin Infect Dis*, 46 (2): 96-100.
- Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. 2014. Gut Microbiota, Probiotics and Diabetes. *Nutr J*, 13: 60.
- Hosseinzadeh P, Javanbakht MH, Mostafaei SA, Djalali M, Derakhshanian H, et al. 2013. Brewer's Yeast Improves Glycemic Indices in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Prev Med*, 4: 1131-8.
- Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, et al. 2013. Microbial Characterization of Probiotics-Advisory Report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res*, 57: 1479-504.
- Idzior-Waluś B, Waluś-Miarka, M. 2015. Is Now the Time for Probiotics in Diabetes Management. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 125.
- Kelly G. 2008. Inulin-Type Prebiotics-A Review: Part 1. *Altern Med Rev*, 13: 315-29.
- Kelly G. 2009. Inulin-Type Prebiotics-A Review. (Part 2). *Altern Med Rev*, 14: 36-55.
- Kooshki AA, Tofighiyan T, Rakhshani HM. 2015. Effects of Synbiotics on Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Global Journal of Health Science*, 7.
- Lilly DM, Stillwell RH. 1965. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*, 147: 747-8.
- Marik PE. 2012. Colonic Flora, Probiotics, Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3: 87.
- Marteau P, Seksik P, Lepage P, Dore J. 2004. Cellular and Physiological Effects of Probiotics and Prebiotics. *Mini Rev Med Chem*, 4: 889-96.
- Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. 2013. Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Iran J Med Sci*, 38: 38-43.
- Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. 2014. Functional Foods-Based Diet as a Novel Dietary Approach for Management of Type 2 Diabetes and Its Complications: A Review. *World J Diabetes*, 5: 267-81.
- Mizock BA. 2015. Probiotics. *Dis Mon*, 61: 259-90.
- Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid AZ, Mohammadi F, Shirbeigi E. 2014. Effects of Probiotic Yogurt Consumption on Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Res Med Sci*, 19: 531-6.
- Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani GA, Mohammadi F. 2014. Effects of Probiotic Yogurt Consumption on Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes. *Bioimpacts*, 4: 83-8.
- Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. 2012. Effect of the Consumption of A New Symbiotic Shake on Glycemia and Cholesterol Level in Elderly People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Lipids Health Dis.*, 11:29.
- Nagpal R, Kumar A, Kumar M, Behare PV, Jain S, Yadav H. 2012. Probiotics, Their Health Benefits and Applications for Developing Healthier Foods: A Review. *FEMS Microbiol Lett*, 334: 1-15.
- Naydenov K, Anastasov A, Avramova M, Mindov I, Tacheva T, et al. 2012. Probiotics and Diabetes Mellitus. *Trakia Journal of Sciences* 10: 300-06.
- Ostadrhimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, Farrin N, Payahoo L, et al. 2015. Effect of Probiotic Fermented Milk (kefir) on Glycemic Control and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran J Public Health*, 44: 228-37.
- Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. 2013. 'Probiotics as Potential Biotherapeutics in the Management of Type 2 Diabetes – Prospects and Perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 29: 103-12.
- Parkes GC. 2007. An Overview of Probiotics and Prebiotics. *Nurs Stand*, 21: 43-7.
- Pineiro M, Asp NG, Reid G, Macfarlane S, Morelli L, et al. 2008. FAO Technical Meeting on Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*, 42 (3):156-9.

- Sanders ME, Guarner F, Mills D, Pot B, Rafter J, Rastall B, et al. 2005.** Selected Topics in Probiotics and Prebiotics: Meeting Report for the 2004 International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol*, 6: 55-68.
- Sangwan V, Tomar SK, Singh RR, Singh AK, Ali B. 2011.** Galactooligosaccharides: Novel Components of Designer Foods. *J Food Sci*, 76: 103-11.
- Sekhon BS, Jairath S. 2010.** Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: An Overview. *J Pharm Educ Res*, 1.
- Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. 2005.** Probiotics: Facts and Myths. *Clin Microbiol Infect*, 11: 958-66.
- Shane-McWhorter L. 2012.** Dietary Supplements and Probiotics for Diabetes. *Am J Nurs*, 112: 47-53.
- Slavin J. 2013.** Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*, 5: 1417-35.
- Socol CR, Sauza Vandenberghe LP, Spier MR, Pedroni Medeiros AB, Yamagishi CT, et al. 2010.** The Potential of Probiotics: A Review. *Food Technol. Biotechnol.*, 48: 413-34.
- Tonnuci LB, Olbrich dos Santos KM, Oliveria LL, Rocha Ribeiro SM, Martino HS. 2017.** Clinical Application of Probiotics in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Nutrition*, 36: 85-92.
- Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, Saad JM. 2009.** Translational Research into Gut Microbiota: New Horizons in Obesity Treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 53: 139-44.
- Türk Gıda Kodeksi Fermente Süt Ürünleri Tebliği. 2009/25.** Tarım ve Köyşleri Bakanlığı.
- Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı. 2011.** T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara.
- Upadhyay N, Moudgal V. 2012.** Probiotics: A Review. *J Clin Outcomes Manage* 19: 76-84.
- Williams NT. 2010.** Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*, 67: 449-58.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017.** Probiotics and Prebiotics.
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. 2007a.** Antidiabetic Effect of Probiotic Dahi Containing *Lactobacillus Acidophilus* and *Lactobacillus Casei* in High Fructose Fed Rats. *Nutrition*, 23: 62-8.
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. 2007b.** Formation of Oligosaccharides in Skim Milk Fermented with Mixed Dahi Cultures, *Lactococcus Lactis* ssp *Diacetylactis* and Probiotic Strains of *Lactobacilli*. *J Dairy Res*, 74: 154-9.
- Yadav H, Jain S, Sinha PR. 2008.** Oral Administration of Dahi Containing Probiotic *Lactobacillus Acidophilus* and *Lactobacillus Casei* Delayed the Progression of Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats. *J Dairy Res*, 75: 189-95.
- Yoo JY, Kim SS. 2016.** Probiotics and Prebiotics: Present Status and Future Perspectives on Metabolic Disorders. *Nutrients* 8.
- Yun SI, Park HO, Kang JH. 2009.** Effect of *Lactobacillus Gasseri* BNR17 on Blood Glucose Levels and Body Weight in A Mouse Model of Type 2 Diabetes. *J Appl Microbiol*, 107: 1681-6.
- Ziai SA, Larjani B, Akhoozadeh S, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F. et al. 2005.** Psyllium Decreased Serum Glucose and Glycosylated Hemoglobin Significantly in Diabetic Outpatients. *Journal of Ethnopharmacology*, 102: 202-07.