

Probiyotikler, Prebiyotikler ve Diabetes Mellitus

Probiotics, Prebiotics And Diabetes Mellitus

Öz

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) dünya genelinde prevalansı artan, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks bir hastalıktır. Obezite, yetersiz ve dengesiz beslenme, fiziksel inaktivite Tip 2 DM gelişiminde önemli yer tutmaktadır. Son yıllarda intestinal mikrobiyotadaki değişimin obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gibi birçok hastalıkla ilişkisini incelenmektedir. Mikrobiyotayı etkileyen probiyotiklerin suplementasyonu veya diyet ürünleriyle (fermente süt ürünleri gibi) alımı insülin direnci ve kan glikoz regülasyonu üzerinde olumlu etki göstermektedir. Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin kan glikozu regülasyonu, insülin direnci ve diyabet üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları literatürde farklılık gösterebilmektedir. Uzun dönemde yapılacak olan insan çalışmalarının bu konuyu aydınlatacağı düşünülmektedir. Bu derlemede probiyotikler, prebiyotikler ve DM arasındaki ilişki incelenmiştir.

Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a complex disease which is increasing worldwide prevalence and affected by genetic and environmental factors. Obesity, inadequate and unbalanced diet, physical inactivity is important in the development of type 2 DM. Recent studies examine the relationship between changes in intestinal microbiota and obesity, diabetes, cardiovascular disease (CVD) and other diseases. Supplementation or consumption of dietary probiotics products (such as fermented milk products) that affecting microbiota shows a positive effect on blood glucose regulation and insulin resistance. The results of studies that are examined the effect of probiotics and prebiotics on blood glucose regulation, insulin resistance and diabetes may vary in the literature. This subject is expected to clarify with long term human studies. The relationship between DM and probiotics, prebiotics is examines in this review.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Birliği (FAO) tarafından probiyotikler "yeterli miktarlarda alındığında sağlığa yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar" ya da "dost bakteriler" ve "iyi bakteriler" olarak adlandırılmak-

*Arş. Gör. Feride ÇELEBİ¹,
Prof. Dr. Nevin ŞANLIER²,
¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
Beşevler
²Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
Bölümü*

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

*Prof. Dr. Nevin ŞANLIER
Ankara Medipol Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
Bölümü*

*Tel/phone: +90 312 216 26 01
E-mail:nevintekgul@gmail.com*

Anahtar Kelimeler:

Probiyotik, prebiyotik, diabetes mellitus, mikrobiyotika.

Keywords:

Probiotics, prebiotics, diabetes mellitus, microbiota.

Geliş Tarihi - Received

03/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted

04/02/2019

tadır. Günümüzde probiyotik kullanımı yaygın hale gelmiş, özellikle diyare, alerji, inflamatuvar- irritabl bağırsak hastalıkları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, obezite, diyabet, gastrointestinal sistem kanser vb. pek çok hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (1).

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketimleri sağlığa fayda sağlayan canlı organizmalardır (2). Probiyotiklerin içerisinde kullanılan suşların özellikleri önemli olup, olumlu etkilerinin görülebilmesi için tolere edilebilir olması, mide asidi, bağırsak pH'sı ve safra tuzlarından etkilenmeden etki edeceği kısma, özellikle bağırsağa, hayatta kalarak direk geçmesi olumlu etkilerini göstermesi için önemlidir. Ayrıca konak için herhangi bir riske neden olmamalı (1), konağın mikrobiyal ekosistemi, immün fonksiyonları veya kolonik fermentasyon üzerinde etkileri olmalıdır (3). Probiyotik suşların etkinliğini gösterebilmesi, canlı organizma içermeli ve düzenli olarak alınmalıdır ayrıca midenin asit salgısından, safra asitlerinden etkilenmemesi için probiyotik tabletler enterik kaplarla kaplanmaktadır (4). Türk Gıda Kodeksi'ne (5) göre 'Probiyotik gıda: İçerisinde raf ömrü sonuna kadar yeterli miktarda canlı probiyotik mikroorganizma (en az 1.0×10^6 kob/g) bulunduran ve bu canlılığı muhafaza eden ürün' olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan türleri *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* ve *Saccharomyces* olsa da (3), *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* gibi bakteri türleri de sık kullanılmaktadır (1). Probiyotikler günümüzde kapsül veya toz formunda bulunduğu gibi süt, yoğurt (3), kefir gibi fermente süt ve ürünlerinde de çok kullanılmaktadır (1).

Probiyotiklerin etki mekanizmasıyla ilgili yapılan çalışmalar *in vitro* ve hayvan modelli çalışmalar olduğundan, insanlar üzerindeki etkilerinin sonuçlarının tahmininde sınırlılıklar bulunmaktadır. Birincil etki mekanizması patojen bakterilerin kolonizasyonuna karşı koruma veya sınırlamanın getirdiği 'bariyer etki'dir. Bu etki, geniş spektrumlu inhibitör etki yapan bakteriyosinlerden, kısa zincirli yağ asitlerindeki azalmaya bağlı pH'daki azalmadan veya antimikrobiyal etkisi olan biyosümfaktanlardan kaynaklanabilir (1). Probiyotiklerden özellikle bifidobakteriler ile laktobasillerin fermente besinler ve sütte kullanımı güvenlidir. Probiyotiklerin türlerine göre güvenilirliği de değişebilmektedir. Laktobasiller, bifidobakteriler, lactococci ve mantarlar Genel Olarak Güvenli Kabul Edilir (GRAS) tanımlanmasında yer almaktadır (6). *Enterobacteriaceae* ve *Enterococcus* gibi probiyotik özelliğe sahip olan bazı suşlar GRAS kategorisinde yer almamaktadır (7).

Probiyotiklerin kullanımında risk ile ilişkili farklı teoriler öne sürülmektedir. Olumlu etkilerinin yanı sıra bazı durumlarda kullanımında dikkat edilmesi gerektiğine de dik-

kat çekilmektedir. Probiyotikler enfeksiyonlardan sorumlu olabilir ve bu enfeksiyonların sadece kısa bağırsak sendromu veya santral venöz kateteri olan bireyler gibi risk faktörü olan hasta bireylerde gelişebileceği gösterilmiştir (8). Bir diğer negatif etki ise probiyotiklerin ürettikleri metabolitlerin toksik potansiyeli ile ilişkilidir. Laktik asidozdan sorumlu bakteriyel fermentasyon sırasında ortaya çıkan D-laktat risk oluşturabilmektedir. Kısa bağırsak sendromu olan çocuklarda *Lactobacilli* suşlarının kullanımı hiperventilasyon veya ensefalopatiyle sonuçlanan laktik asidozla ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı çocuklarda böyle bir durum rapor edilmemiştir (9). *Enterococcus* veya *E.coli* gibi antibiyotiğe dirençli türlere bağlı olarak, bu durumda probiyotik kullanımının problem yaratabileceği bildirilmektedir (7).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, tüketen bireyin bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal türlerin büyümesini ve/veya aktivitesini uyararak veya miktarını sınırlayan insan sağlığı için fayda sağlayan sindirilmeyen, fermente besin bileşenleridir (10). Yaygın olarak kullanılan prebiyotikler; inülin türü fruktanlar (inülin, oligofruktoz, frukto-oligosakkaritler) ve galakto-oligosakkaritlerdir (GOS). İnsan gastrointestinal sistemi (GIS) prebiyotikleri sindirecek enzimleri üretme yeteneğine sahip değildir. Bu yüzden prebiyotikler kolona ulaşır ve mikrobiyota tarafından fermente edilir (3). Prebiyotik intestinal enzim sisteminde hidrolize olmaz ancak bakteriler tarafından fermente edilerek konağa fayda sağlamaktadır. Prebiyotiklerin GIS fonksiyonları, iştah ve immün fonksiyonun düzenlenmesi, mineral absorpsiyonu, GIS ve obeziteyle ilişkili hastalıklar üzerinde fizyolojik rolü olduğu gösterilmiştir (10). Yüksek doymuş yağ içeren diyetle beslenen farelerde *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* seviyeleri azalırken, gastrointestinal geçirgenliğin arttığı gösterilmiştir. Diyet prebiyotik suplementasyonunun faydalı bakteri türlerini artırdığı ve bağırsak bariyer bütünlüğünü geliştirdiği gösterilmiştir (11).

Bağırsak Mikrobiyotası

Doğumla birlikte gelişmekte olan çevresel faktörler ve beslenme alışkanlıkları enerji homeostazına katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının patojenlere karşı vücudu koruma, immünite, intestinal mikrovillusların gelişimi ve sindirilmeyen polisakkaridlerin parçalanması gibi çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır (12). Probiyotiklerin, immün sistem ve inflamatuvar işlevlerin düzenlenmesi, diyet posasının fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asidi üretimi, glikoz ve yağ metabolizmasının, intestinal geçirgenliğin ve bağırsak hormonlarının sekresyonunun düzenlenmesi, minerallerin absorpsiyonunun artması, gastrointestinal fonksiyonların geliştirilmesi gibi birçok etkisi bulunmaktadır (13). Son

bilgiler bağırsak mikrobiyotasının yağ dokusu gelişimi ve enerji homeostazının değişiminde önemli rolü olduğunu göstermektedir (14). Bağırsak mikrobiyotası immün sistemin gelişimi için elzem olup, özellikle T hücrelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (15). Kısa zincirli yağ asitleri koruyucu peptitlerin, sitokinlerin, fagositoların üretimi ve salınımını sağlayarak immün modülatör etki göstermektedir (16).

Yaş, etnik yapı, immün sistem ve beslenme intestinal mikrobiyotanın temel düzenleyicileridir. Yüksek yağlı bir diyet hafif derece inflamasyon durumu olan disbiyoz, obezite ve diğer metabolik hastalıklara neden olabilir zira disbiyoz, immünolojik problemler, sistemik endotoksemi, karsinojenik bileşenlerin üretimi, enerji ve lipid metabolizmasının değişimiyle, otoimmün hastalıklar, alerjiler, metabolik hastalıklar, irritabl bağırsak sendromu, kolorektal kanser ve bakteriyel enfeksiyonların gelişimiyle ilişkilendirilmektedir (17). Ayrıca disbiyoz ile plazma glikoz seviyesi ve Tip2 DM oluşumu pozitif korelasyon saptanmıştır (18). Her türlü bakteriden yoksun bırakılan fare ile normal fare kıyaslandığı bir çalışmada, bakteri içermeyen farelerde yağ dokusu ve insülin direncinin arttığı tespit edilmiştir (19).

Probiyotik ve Diyabet İlişkisi

Dünya genelinde Diabetes Mellitus (DM) prevalansı git-tikçe artmakta olup 347 milyon diyabetli birey bulunmaktadır (20). Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışması sonuçlarıyla 12 yıl önce yapılan TURDEP-I çalışması verileri kıyaslandığında yetişkin bireylerde obezite parametrelerinin (vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi vb.) arttığı görülmektedir. Aynı zamanda ülkemizde bu sürede diyabet sıklığının %90, obezite sıklığının %44 oranında arttığı gösterilmiştir (21). İnsülin yetersizliğiyle karakterize Tip 1 DM'den korunmaya dair bir bilgi bulunmazken, insülin eksikliğiyle karakterize Tip2 DM'in patogeneğinde aşırı vücut ağırlığı ve fiziksel inaktivite yer almaktadır. Özellikle ideal vücut ağırlığının korunumu, düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzında yapılan değişiklikler diyabetin komplikasyonlarını geciktirmede, Tip 2 DM'den korunmada etkilidir (20).

Son dönemde barsak mikrobiyotası, probiyotik kullanımı ve insan sağlığı üzerinde durulmaktadır. İnsan barsak mikrobiyotası, besin öğeleri ve konak hücrelerinin etkileştiği büyük, kompleks bir ekosistemdir. Barsak mikrobiyotasını oluşturan bakterilerin metabolik, bariyer etkisi ve trofik fonksiyonlar gibi birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Herhangi bir bakteriyel dengesizlik sağlık yönünden olumsuz sonuçlara neden olabilir. Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve DM gibi birçok hastalık bağırsak mikrobiyotasında bozulmayla ilişkilendirilmektedir. Probiyotik veya prebiyotik kulla-

nımının bazı hastalıkların tedavisinde ve korunmasında bağırsak mikrobiyotasını olumlu etkilediği bilinmektedir (1).

İlk olarak 1947 yılında android tip obezitenin, Tip 2 DM ve KVH ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14). Günümüzde obezitenin değerlendirilmesinde, obeziteye bağlı olarak insülin direnci ve ilişkili hastalıklar önemli yer tutmaktadır. Hafif şişman veya obez insülin direnci olan bireylerde, vücut ağırlığındaki %5-10 düzeyinde azalma insülin duyarlılığını artırabilmektedir (22,23). Bağırsak mikroflorası farklı fizyolojik işlevlerin regülasyonu ve kontrolünde önemli bir yere sahiptir. Ancak bu mikroflora internal ve eksternal birçok faktörden etkilenmektedir. Antibiyotik, prebiyotik, probiyotik kullanımı gibi etkenler mikrobiyotayı değiştirebilir. Bağırsak mikrobiyotası beslenme metabolizması için anahtar organı olup ve mikrobiyotadaki dengesizlik obezite ve diyabetin gelişimine katkı sağlamaktadır (24). Obezitede mikrobiyotadaki değişiklik; intestinal permeabilite düzenler, hafif derece kronik inflamasyona, insülin direnci patogeneze ve Tip2 DM'e neden olan metabolik endotoksin sekresyonunu artırır (14,25). Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler tight-junction proteinleri, endokanobinoid sistem ve intestinal alkalen fosfataz aktivitesi, intestinal permeabiliteyi değiştirip, insülin direnci patogenezi etkileyebilir (14). Mikrobiyotanın konakçının enerji dengesi ve metabolizmasını etkileyen sinyal yollarını düzenleyici yeteneği vardır. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasının diyetin enerji harcama kapasitesini artırarak vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (26).

Fare çalışmalarından sonra insan çalışmalarında da mikrobiyota ile obezite (27). ve Tip 2 DM (28). arasındaki ilişki rapor edilmiştir. Obezite oluşumunda genetik, beslenme, fiziksel inaktivite en önemli nedenlerden olsa da, temelde enerji alımıyla harcaması arasındaki dengesizlik vücut ağırlığındaki artışa neden olur (14). Ancak son yıllarda obezite ve mikrobiyota arasındaki ilişki sorgulanmaktadır. Çalışmalar probiyotiklerin BKİ üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığını, bu etkinin kullanılan türlerin patolojik durumla ilişkisi olmamasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir (29,30).

Ancak Qin ve ark.'ları (28), fekal metagenomik markerların obez hastalarda obez olmayanlara göre farklı olduğunu ve mikrobiyota üzerinde çalışmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik ve kompozisyonundaki değişimlerin obeziteyle ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır (14). Wu ve ark.'ları (18), bazı bakteri türlerindeki değişimlerin obezite ve Tip2 DM ile ilişkili olduğunu, hafif şişman, obez ve Tip 2 DM'li hastalarda zayıf olanlara göre Bifidobacterium sayısı daha düşük olduğunu saptamıştır. Yine benzer olarak Faecalibacterium prausnitzii sayısı Tip 2 DM'li hastalarda

azalmaktadır. Ayrıca *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium prausnitzii* anti-inflamatuvar etkiyle korelasyon göstermektedir (31). Obezite ve Tip2 DM'deki bağırsak mikrobiyotaya kompozisyonu ve fonksiyonun değişimi tam olarak açıklanamamakla beraber birçok soruyu da beraberinde getirmektedir. 'Bağırsak mikrobiyotasındaki değişim beslenme durumundan mı kaynaklı, yoksa obezite patolojisinin direkt kendisiyle mi ilişkilidir?'(32). "Bununla birlikte erken yaşlardaki bağırsak mikrobiyotasındaki değişim obeziteye yatkınlığın artışıyla mı ilişkili yoksa obezite ve Tip2 DM'de gözlemlenen bağırsak mikrobiyotasındaki değişim bir neden midir yoksa bilinmeyen bir patolojinin sonucu mudur?" sorularının cevabı halen belirsizdir (33).

Probiyotiklerin diyabet gelişimini etkilediğine dair birçok çalışma mevcuttur (34-39). Probiyotiklerin kullanımı, patojen ve antijenlere karşı mukozal bariyerin artmasında etkilidir. Ayrıca ince bağırsakta mukus sekresyonu ve aktivasyonunda etkili olan probiyotikler patojen *Escherichia coli*'nin de intestinal yolda verdiği hasarı inhibe etmektedir. Farklı probiyotikler, mukozal bariyer üzerinde farklı etki gösterebilmektedir (40). Tip 2 DM'de değişen intestinal mikrobiyotaya kompozisyonu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında Firmicutes seviyesindeki artış diyabetli bireylerde daha az anlamlı görülmüşken, Bacteroidetes ve Proteobacteria daha fazla ilişkili bulunmuştur. Bacteroidetes'in Firmicutes'e olan oranı ile BKİ seviyesi arasında ters ilişki varken, glikoz toleransı ile bu oran arasında pozitif ilişki saptanmıştır (37). Bu sonuçlar göstermektedir ki, hafif kilolu olma durumu ile obezite, intestinal mikrobiyotanın farklı gruplarından etkilendiğini göstermiştir (24). Diyabetik olmayan bireylerde Bacteroides ve Prevotella bakteri grubu daha fazla bulunurken, diyabetik bireylerde Clostridia coccoides ve *Escherichia rectale* anlamlı seviyede daha yüksek oranda bulunmaktadır. İnsan çalışmalarında vücut ağırlığındaki azalma *Clostridium spp.*, *C.coccoides* de azalmayla ve Bacteroides-Prevotella gruptaki artış ile (41,42), Bacteroides ve Prevotella seviyesinde azalma Tip 2 DM'li farelerde metabolik endotoksemi ve inflamasyondaki azalmayla ilişkilendirilmektedir (43).

Son çalışmalar, diyabetik ve obez bireylerde, fare modellerinde de gösterildiği gibi, Bacilli ve *Lactobacillus* seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir (42,43). Obez ve diyabetik bireylerde azalan bakteri çeşitliliği farklı diyetler, yaşam tarzı veya diğer faktörlerle ilişkili olabilir (44). Cani ve ark.'larının (11) hipotezine göre gram-negatif bakterilerin bağırsaktaki (Bacteroidetes ve Proteobacteria) varlığı metabolik hastalıklarla ilintilidir. Gram-negatif bakterilerin dış membran temel bileşenlerinden olan lipoprotein (LPS), endotoksemiye neden olabilecek inflamasyon ve inflamatuvar cevap düzenleyicisi olarak bilin-

mektedir ve bu durum diyabetin gelişiminde rol oynamaktadır (45). Hayvan modellerinde *Lactobacilli*'nin Tip2 DM gelişimini azalttığı tespit edilmiştir (35).

Lactobacillus acidophilus ve *Lactobacillus casei* içeren oral probiyotik kullanımı glikoz intoleransı gelişimini geciktirdiği ve özellikle *L.casei*'nin ise plazma glikoz seviyesini düşürdüğü (35), *Bifidobacterium* türlerinin glikoz toleransını ve insülin sekresyonunu geliştirdiği (36), ağırlık kazanımının Firmicutes ve Bacteroidetes bakteri miktarındaki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (37). Probiyotik supleman olan *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 ve *L.gasseri* BNR1'in farelerde, insülin seviyesini etkilemeden, kan glikozunu azaltıp, glikoz toleransını geliştirerek anti diyabetik etkisinin olduğu ifade edilmektedir (35, 46). Yüksek früktozlu diyetle beslenen ratlara yağsız süt (*L.acidophilus* ve *L.casei* fermente süt ve ürünlerinde bulunmaktadır) verilmiş, süt verilmeyen gruba göre hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve oksidatif stres ilerleyişinin geciktiği gösterilmiştir. Aynı zamanda HbA1C, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin, süt verilmeyen gruba göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır (47).

Diyabetin oksidatif stres ve inflamasyonu da içerisine alan kompleks bir patogenezi vardır. Bazı probiyotiklerin oksidatif stresi ve pro-inflamatuvar molekülleri azalttığı, CD4+ T hücrelerini baskıladığı belirtilmiştir (48). Matsuzaki (49) ise *L.casei*'nin farelerde oral yolla alımının plazma glikoz seviyesini anlamlı olarak azalttığını, diyabetin başlamasında etkili olan β hücrelerine özel olan CD4+ T hücrelerinin ve sitokinlerin üretimini inhibe ettiğini göstermiştir. Diyabette probiyotik kullanımının diğer pozitif etkisi birçok hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili olan inflamasyon işlemlerinin baskılanmasıdır (50). İnflamasyona neden olan pro-inflamatuvar sitokinler insülin direnci ve Tip 2 DM'in patogenezinde yer almaktadır. Probiyotik bakteriler sistemik inflamasyonu azaltarak insülin duyarlılığını geliştirmektedir. Probiyotiklerin immün modüler etkisi bulunmaktadır (24). *L.casei* Shirota streptozotocin ile diyabete neden olan ratlarda kandaki pro-inflamatuvar sitokin IL-6 seviyesinin, akut faz proteini CRP'nin anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca diyabetik komplikasyon riskinin ve nötrofil konsantrasyonunun düştüğü (51), streptozotocin ile diyabetik yapılan ratlarda *L.rhamnosus* GG verildiğinde glikoz toleransının geliştirildiği gösterilmektedir (52).

Bağırsak mikrobiyotası inflamasyonu tetikleyerek insülin direnci ve Tip2 DM'de majör rol oynamaktadır (26). İnflamasyon, obezite ve birçok metabolik hastalığın temelinde olan bir durumdur (14). Mekanizmalar arasında bağırsak mikrobiyotaya türevli lipopolisakkaritin (LPS) inflamasyon gelişimi ve metabolik hastalıkların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (11). Aslında LPS güçlü

bir pro-inflamatuvar faktör olup, bağırsak mikrobiyotasında üretimi gram-negatif bakterilerin ölümüyle artmaktadır (14). Yüksek yağlı diyetlerle LPS seviyeleri artar (18). Artan LPS seviyeleri metabolik endotoksemi olarak tanımlanır ve bu kavram obezite ve Tip2 DM'de sıklıkla ortaya çıkmaktadır (43). Anderson ve ark.'ları (53) yüksek seviyedeki endotoksemimin adipoz tümör nekrozis faktör alfa ve IL-6, insülin direncini artırdığı aynı zamanda yüksek yağlı ve karbonhidratlı öğünün postprandiyal plazma LPS seviyesini anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştir. Endotoksemi obeziteyle ilişkili inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynayabildiği gibi aynı zamanda besinlerin bileşimi plazma endotoksin seviyesini etkileyebilmektedir.

İnflamasyonun yanı sıra diyabetin patogenezinde ve ilerleyişinde oksidatif stresin de etkisi olduğu gösterilmektedir (54). Non-enzim protein glikolizasyonuna bağlı serbest oksijen radikal oluşumu, glikozun ootoksidasyonu ve bozulmuş antioksidan koruma enzimleri diyabette sıklıkla görülen sonuçlardır (55). Bu bozulan oksidan/antioksidan dengesizliği hücrel hasara, insülin direnci gelişimine, çeşitli enzimlerin disfonksiyonuna, inflamasyon işlemlerinin oluşumuna ve lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir (54,56). Probiyotik besinlerin oksidatif stresi baskıladığı belirtilmektedir. *L.acidophilus* ve *L.casei*'nin oksidatif stresi azalttığı ve anti-diyabetik etkileri bulunduğu bildirilmektedir. Probiyotiklerin bu etkisi reaktif oksidatif türlerinin temizlenmesi, metal iyon şelatlarının ayrılması, pro-oksidan enzim inhibisyonu ve askorbat oksidasyonunun inhibisyonundan kaynaklı olabileceği ifade edilmektedir (57). *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* yüksek yağlı diyetin olumsuz etkilerini anlamlı olarak olumluya çevirmekte (58), *Bifidobacterium spp.*'nin glikoz toleransını geliştirdiği ve inflamasyonu normale çektiği, *L.acidophilus La5* ve *B.lactis Bb12*'nin kan glikozunu, HbA1C'yi azalttığı ve eritrosit süperoksid dismutazı ve tip2 DM'li hastalarda glutatyon peroksidaz seviyesini artırarak toplam antioksidan kapasiteyi geliştirdiği bildirilmektedir (59).

Bununla birlikte *Bacteroidetes/Firmicutes* oranındaki değişimler enerji metabolizmasını etkilerken, bakteriyel inflamasyon moleküllerinin (lipoprotein gibi) birikimi Tip 2 DM'deki inflamasyonu hızlandırmaktadır (34). Probiyotikler kronik inflamasyona neden olan mikrobiyota değişimine karşı immün sistem modülatörü olarak etki göstermektedir. Hafif derece inflamasyona neden olan obezite, Tip 2 DM'in ilerleyişinde etkilidir. Bazı probiyotikler inflamatuvar etki gösteren IFN- γ ve IL-2 ya da IL-1 β down regülasyonunu, anti-inflamatuvar etki gösteren IL-10 üretimin artışı sağlayarak diyabete karşı koruyucu etki göstermektedir (49).

Mikrobiyotanın yapısı diyabet, obezite ve diğer metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Bu durum fark-

lı bakteriyel popülasyonların bağırsak mikrobiyotasına etkisiyle (37), metabolik fonksiyonları ve kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (60). Sonuç olarak probiyotiklerin, diyabetik hastalarda inflamasyonu inhibe eden, serbest oksijen radikallerine karşı koruyarak ve inflamasyonu inhibe ederek hastalık ve sağlık üzerinde birçok faydası bulunmaktadır (24).

Prebiyotikler ve Diyabet İlişkisi

Prebiyotik suplemanı bağırsak peptid konsantrasyonuna bağlı olarak (glukagon like peptid 1 ve peptid YY) sağlıklı bireylerde iştah kontrolü ve yemekten sonraki glikoz yanıtı ile de ilişkili olduğu gösterilmektedir (61.) Dehghan ve ark.'ları (62), oligofruktozla zenginleştirilmiş inülinin; vücut ağırlığı, BKİ, açlık kan şekeri, HbA1C, inflamatuvar marker (IL-6, TNF- α) ve lipopolisakkarit (LPS) seviyesini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. İnülin tipi fruktanlar postprandiyal glikoz seviyesini azaltarak, gastrik boşalmayı geciktirerek serum glikoz seviyesini iyileştirici etki gösterebilir. Diyet posasının kolonda fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri üretilir ve mide hareketlerini düzenleyip, gastrik boşalmayı yavaşlatabilir (62). Lecerf ve ark.'ları (63), 3 g inülin ve 1 g ksilooligosakkarit suplemantasyonunu 4 hafta boyunca sağlıklı bireylere verdiklerinde TNF- α ve IL-1 seviyelerinde azalma olduğunu göstermiştir. Yoğun bakım hastalarında oligofruktoza ilave verilen probiyotiklerin inflamasyon üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (64).

Genel olarak probiyotikler, diyabetik bireylerde hiperlisemiyle artan serbest oksijen türlerinin seviyesini azaltarak, intestinal geçirgenliği artıran oksidatif stresi azaltmaktadır. Probiyotikler serum LPS seviyesini azaltır ve intestinal geçirgenliği azaltarak inflamasyonu azaltabilir, kısa zincirli yağ asitleri de inflamasyon üzerinde pozitif etki sağlamaktadır. Ayrıca obezite de inflamasyonla sonuçlanan bir durumdur. Probiyotiklerin vücut ağırlığı kontrolündeki olumlu etkileri inflamatuvar biyomarkerların düzenlenmesinde rol oynar. Bunlara ek olarak, serum insülin seviyesindeki azalma LPS klirensini artırarak inflamasyonu azaltır (62). Probiyotiklerin diyetle eklenmesi insülin direnci ve glikoz toleransını geliştirerek inflamasyonu azaltabileceği, fermente diyet posası gibi probiyotikler glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (anoreksijenik) seviyesini artırırken, ghrelin (oreksijenik) seviyesini azaltacağı ifade edilmektedir (65).

Sınırlı sayıda yapılan insan çalışmalarının incelendiği bir çalışmaya göre, diyet probiyotiklerin kullanımının iştahın düzenlenmesi, postprandiyal glikoz ve insülin konsantrasyonunun azalmasında etkili olduğunu göstermiştir (13). Tip 2 DM'li bireylerde 8 hafta yapılan probiyotik desteğinin HbA1C seviyesini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (66). Dehghan ve ark.'ları (67), Tip 2 DM tanısı alan kadınlara

bir gruba 10g/gün inülin, diğer gruba ise aynı miktarda maltodekstrin verdiğinde, 8 hafta sonunda AKŞ, HbA1C, insülin, CRP, TNF α , HOMA-IR ve plazma LPS seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını, bu durumun Tip 2 DM'li kadınlarda inülinin inflamasyon ve metabolik endotoksemiye düzenlediğini tespit etmişlerdir. Probiyotiklere ilave edilen prebiyotikler gıda sektöründe sinbiyotik ürünler olarak adlandırılmaktadır. Sinbiyotik ürünlerin de GIS hastalıkları ve kanserleri, obeziteden korunma gibi birçok etkisi bulunmaktadır. *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Lactobacillus acidophilus* La5, *Lactobacillus casei* CRL431 ve inülin eklenmiş sinbiyotik yoğurt tüketen sağlıklı bireylerde tüketmeyen gruba göre enerji alımını azaltarak GIS fonksiyonları ve obeziteden korunum için olumlu etkiler sağlamaktadır (68).

Sonuç ve Öneriler

Sonuçta probiyotikler ve prebiyotiklerin risk faktörlerini azaltarak insülin direnci, glikoz toleransı üzerinde olumlu etki sağlarken, Tip2 DM gelişiminde de etkili olduğu belirtilmektedir. Özellikle probiyotik suş türlerine göre hastalıklar üzerine etkinin farklı olabileceği unutulmamalıdır. Probiyotikler üzerine yapılan insan çalışmalarının etkilerinin tam olarak değerlendirilebilmesi için uzunlamasına yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerine etkilerini gösteren mekanizmaların açıklanması, yine probiyotiklerin güvenilirliği konusunda da yapılacak çalışmalar ileri dönemde probiyotiklerin insan sağlığı üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde ışık tutacaktır.

Kaynaklar

1. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* 2014; 44 (1): 1-8.
2. FAO/WHO. Food and Agriculture Organization of the UN and World Health Organization Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Rome/Geneva 2002.
3. Whelan K. Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14 (6): 581-87.
4. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67 (6): 449-58.
5. Türk gıda kodeksi gıda maddelerinin genel etiketleme ve beslenme yönünden etiketleme kuralları tebliğinde değişiklik yapılması hakkında tebliğ Tebliğ No (2006/34) 2006.
6. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 31-40.
7. Franz CM, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Galvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol* 2011; 151: 125-40.
8. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. Clin Infect Dis* 2002; 35: 1155-60.
9. Connolly E, Abrahamsson T, Bjorksten B. Safety of D (-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 489-92.
10. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010; 104 (Suppl 2): S1-S63.
11. 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 (11): 2374-83.
12. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639-46.
13. Kellow NJ, Coughlan MT, Reid CM. Metabolic benefits of dietary prebiotics in human subjects: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2014; 111 (7): 1147-61.
14. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27 (1): 73-83.
15. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (5): 313-23.
16. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009; 461 (7268): 1282-86.
17. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464 (7285): 59-65.
18. Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010; 61 (1): 69-78.
19. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718-23.
20. WHO. Diabetes fact sheet N 312. (2013). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Access: 04 May 2014
21. TURDEP II Sonuçlarının Öz. http://www.istanbul.edu.tr/itf/attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf. Erişim: 04 Mayıs 2014.
22. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 578-81.
23. McLaughlin TL, Reaven GM. Beyond type 2 diabetes: the need for a clinically useful way to identify insulin resistance. *Am J Med* 2003; 114: 501-502.
24. Naydenov K, Anastasov A, Avramova M, et al. Probiotics and diabetes mellitus. *Trakia Journal of Sciences* 2012; 10: 300-306.
25. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev* 2011; 12 (4): 272-81.

26. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (3): 979-84.
27. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
28. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
29. Shen, J, Obin MS, Zhao, L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 39-58.
30. Sanz, Y, Rastmanesh, R, Agostoni, C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res* 2013; 69: 144-55.
31. Furet J-P, Kong L-C, 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 (12): 3049-57.
32. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (3): 534-38.
33. Bäckhed F. Changes in intestinal microflora in obesity: cause or consequence? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: S56-S57.
34. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (2): 112-20.
35. Andersson U, Branning C, Ahrne S, et al. Probiotics lower plasma glucose in the high-fat fed C57BL/6J mouse. *Benef Microbes* 2010; 1 (2): 189-96.
36. Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu Xu, Lu FG. Effects of four Bifidobacteria on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3394-401.
37. Larsen N, Vogensen FK, Gobel RJ, et al. Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr* 2013; 32 (6): 935-40.
38. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010; 53: 606-13.
39. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta diabetologica* 2011; 48 (4): 257-73.
40. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl.2): S87-S91.
41. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (7): 758-67.
42. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2009; 17 (10): 1906-15.
43. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58 (8): 1091-103.
44. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457 (7228): 480-84.
45. Allcock G, Allegra M, Flower R, Perretti M. Neutrophil accumulation induced by bacterial lipopolysaccharide: effects of dexamethasone and annexin 1. *Clin Exp Immunol* 2001; 123 (1): 62-67.
46. Yun S, Park H, Kang J. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes. *J Appl Microbiol* 2009; 107 (5): 1681-86.
47. Yadav H, Jain S, Sinha P. Effect of skim milk and dahi (yogurt) on blood glucose, insulin, and lipid profile in rats fed with high fructose diet. *J Med Food* 2006; 9 (3): 328-35.
48. So J-S, Kwon H-K, Lee C-G, et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol* 2008; 45 (9): 2690-99.
49. Matsuzaki T, Yamazaki R, Hashimoto S, Yokokura T. Antidiabetic effects of an oral administration of *Lactobacillus casei* in a non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) model using KK-Ay mice. *Endocr J* 1997; 44 (3): 357-65.
50. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104 (12): 1831-38.
51. Zarfeshani A, Khaza'i H, Ali RM, Hambali Z, Wahle K, Mutalib M. Effect of *Lactobacillus casei* on the production of pro-inflammatory markers in streptozotocin-induced diabetic rats. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2011; 3 (3-4): 168-74.
52. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus GG* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67 (6): 1421-24.
53. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol* 2007; 92 (6): 2272-79.
54. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (5): 816-23.
55. Sarkhail P, Abdollahi M, Fadayeveatan S, et al. Effect of *Phlomis persica* on glucose levels and hepatic enzymatic antioxidants in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacogn Mag* 2010; 6 (23): 219.
56. Maritim A, Sanders R, Watkins rJ. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17 (1): 24-38.
57. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012; 28 (5): 539-43.
58. Mallappa RH, Rokana N, Duary RK, Panwar H, Batish VK,

- Grover S. Management of metabolic syndrome through probiotic and prebiotic interventions. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (1).
59. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94 (7): 3288-94.
60. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (2): 112-20.
61. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (5): 1236-43.
62. Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asghari Jafar-Abadi M. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2014; 30 (4): 418-23.
63. Lecerf J-M, Dépeint F, Clerc E, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties. *Br J Nutr* 2012; 108 (10): 1847-58.
64. Anderson A, McNaught C, Jain P, MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients. *Gut* 2004; 53 (2): 241-45.
65. Fallucca F, Porrata C, Fallucca S, Pianesi M. Influence of diet on gut microbiota, inflammation and type 2 diabetes mellitus. First experience with macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (Suppl 1): 48-54.
66. Pourghassem Gargari B, Dehghan P, Aliasgharzadeh A, Asghari Jafar-Abadi M. Effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J* 2013; 37 (2): 140-48.
67. Dehghan P, Gargari BP, Jafar-Abadi MA, Aliasgharzadeh A. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65 (1): 117-23.
68. Tulk HMF, Blonski DC, Murch LA, Duncan AM, Wright AJ. Daily consumption of a synbiotic yogurt decreases energy intake but does not improve gastrointestinal transit time: a double-blind, randomized, crossover study in healthy adults. *Nutr J* 2013; 12: 87.