

# Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- $\gamma$ ve İntestinal Mikrobiyotanın Obezite Üzerine Terapötik Etkisi

The Therapeutic Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  and Intestinal Microbiota on Obesity

Vedat AKTAŞ<sup>\*1,2</sup>, Şermin DURAK<sup>1</sup>, Saadet Büşra AKSOYER SEZGİN<sup>1</sup>, Ali Osman GÜROL<sup>1</sup>, Hayriye Arzu ERGEN<sup>1</sup>, Ümit ZEYBEK<sup>1</sup>

## ÖZ

Obezite, çevresel ve genetik faktörlerin etkilediği multifaktöriyel bir hastalıktır. Prevalansı son birkaç yılda artarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemik düzeylere ulaşmıştır. Genetik faktörlerin yanısıra sedanter yaşam tarzı ve yüksek enerjili diyet tüketiminin artması gibi çevresel faktörler ile birlikte enerji dengesinin bozulması obezitenin gelişimine katkı sağlamaktadır. Enerji dengesinde önemli bir rol oynayan ve obezitenin oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bir diğer unsur intestinal mikrobiyotadır. İntestinal mikrobiyota, metabolik, fizyolojik ve immün sistem üzerinde önemli görevler üstlenmektedir. İmmün regülasyonun sağlanabilmesi için mikrobiyal kompozisyonun dengede olması gerekir. Bağırsak florasının kompozisyonunun bozulması olarak tanımlanan disbiyoz gerçekleştiğinde obezite görülmektedir. Yağsız vücut kütlesi, lipid ve glukoz metabolizmasının bir diğer düzenleyicisi de Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- $\gamma$ 'dır. Ayrıca tip 2 diyabet (T2D), obezite ve diğer kronik durumlarda metabolik göstergelerin iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar Kelime:** PPAR- $\gamma$ , İntestinal Mikrobiyota, Obezite, Disbiyoz.

## ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease affected by environmental and genetic factors. Its prevalence has increased in the last few years, reaching epidemic levels in developed and developing countries. In addition to genetic factors, environmental factors such

as sedentary lifestyle and increased consumption of high-energy diets contribute to the development of obesity. Another factor that plays an important role in energy balance and is thought to have an effect on the formation of obesity is the intestinal microbiota. Intestinal microbiota plays an important role in metabolic, physiological and immune systems. Microbial composition must be in balance in order to achieve immune regulation. Obesity is observed when dysbiosis, which is defined as the deterioration of the composition of the intestinal flora, occurs. Another regulator of lean body mass, lipid and glucose metabolism is Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ . It also contributes to the improvement of metabolic indicators in type 2 diabetes (T2D), obesity and other chronic conditions.

**Keywords:** PPAR- $\gamma$ , Intestinal Microbiota, Obesity, Dysbiosis.

## GİRİŞ

Obezite, son yıllarda tüm ülkelerde çok sık görülen, çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen, erken mortalite, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar için risk faktörü olan multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Toplumların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanların daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. Son zamanlarda doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek beslenme tarzı obezite ve diyabet prevalansında hızlı bir artışa yol açmıştır. Bu metabolik hastalıklar tüm dünyada küresel bir sağlık sorunu haline gelmiş ve pek çok ülkede tüm yaş dönemlerinde hızla artmaya başlamıştır (2). Obezitedeki artış; etnik köken, genetik yatkınlık, insülin direnci, hareketsizlik, orantısız kalori alımı, stres ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir (3). Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2016 yılında 1,9 milyar insanın fazla

Vedat AKTAŞ (✉)

Department of Molecular Medicine, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

Health Sciences Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

e-mail: avicenna1881@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Molecular Medicine, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

<sup>2</sup> Health Sciences Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

kilolu ve 650 milyonun üzerinde insanın ise obez olduğu tespit edilmiştir.

Bireyin genetik yapısı hastalık oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olsa da çevresel faktörlerin modern obezite pandemisinin temel nedeni olma olasılığı daha yüksektir (4). Multifaktöriyel bir gelişimi olan obezitenin oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bir etmen de kompleks mekanizmalar aracılığı ile enerji dengesinde rol oynayan mikrobiyotadır (5). Mikrobiyota, insan vücudunda bulunan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların topluluğuna verilen isimdir. İnsan vücudunda mikroorganizmalar gastrointestinal sistem, orofaringeal alan, deri, hava yolları, ürogenital sistem, kan ve gözlerde lokalize olmuştur (6). İnsan bağırsak mikrobiyotası bakterileri, mantarları, virüsleri ve diğer ökaryotik türleri içerisinde barındıran 100 trilyon hücreden oluşmaktadır. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası karbonhidrat fermantasyonu, besin emilimi, patojen bakterilerden korunma ve metabolik bozuklukların düzenlenmesi için vazgeçilmezdir (7). Sindirilmeyen karbonhidratların, bakteriyel bağırsak fermantasyonu tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri ile aktive edilen G proteinine bağlı reseptör 41 ve 43 (GPR 41 ve 43) adipositlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. GPR41 ve 43, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi inkretin hormon peptidlerinin salgılanmasını indüklemektedir. İnkretin hormon peptidlerinin de doğrudan kan şekeri ve insülin salınımını regüle ederek yağ dokusu üzerine etki ile obeziteye karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (8,9). Yağ dokusunda eksprese edilen bir diğer reseptör de peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör –  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ )'dır. Obezitenin enerji metabolizmasının kontrolünde PPAR'ların önemli rolleri vardır ve inflamasyon, farklılaşma, karsinogenez ve kimyasal toksisiteyi etkilediği bilinmektedir (10). Adiposit farklılaşması esnasında İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )'nın insülin duyarlılığında etkili olan PPAR  $\gamma$ , adiponektin ve GLUT 4' ün ekspresyonunu azaltarak, adiposit farklılaşmasını ve yağ birikimini azaltması sonucu obeziteye karşı korumada ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). PPAR- $\gamma$  agonistlerinin (glitazonlar veya TZD'ler) glukoz homeostazı üzerindeki etkileri, en iyi yağ dokusunda PPAR- $\gamma$ 'nın aktivasyonu ile açıklanabilir. PPAR- $\gamma$  aktivasyonu ayrıca iskelet kasındaki ve karaciğerdeki insülin sinyalleşmesini etkiler ve normalleştirir. Adipositin insüline tepkisini iyileştirerek serbest yağ asidi metabolizmasını etkilemesi sonucu hormona duyarlı lipazı aktifleştirir ve serbest yağ asidi seviyeleri düşer (12).

Bu derlemede, obezitenin instestinal mikrobiyota üzerinde oluşturduğu değişikliklere, beslenme şekillerinin mikrobiyota üzerine etkilerine ve mikrobiyota kompozisyonunun obeziteye sağladığı katkıya yer verilmiş, PPAR- $\gamma$ 'nın obezitedeki terapötik etkilerine, metabolik göstergelere katkılarına ve obezite patogenezi üzerine etkisine de değinilmiştir.

### ***Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Edilen Reseptörler (PPARlar)***

Nükleer reseptör ailesinin üyeleri olarak bilinen PPAR'lar, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  ve PPAR $\gamma$  dahil olmak üzere üç farklı izotiplere sahip ligandla aktive olan transkripsiyon faktörleridir. PPAR'ların hem lipid metabolizması hem de enflamasyonu düzenlemede görev aldığı düşünülmektedir (13). Bu transkripsiyon faktörleri farklı genler tarafından eksprese edilmektedir ve çeşitli dokularda farklı işlevsel özellik kazanmışlardır. Ligand tarafından etkinleştirildiğinde gen transkripsiyonunu etkinleştirir ya da baskırlar. Transaktivasyon, PPAR'ların lipid metabolizması ve glukoz homeostazı üzerindeki etkilerden sorumlu olan başlıca mekanizmadır (14). Ligand bağlanması üzerine PPARlar, retinoid X reseptörleri (RXR'ler) ile fonksiyonel heterodimerler oluşturur. PPAR/RXR kompleksi, geniş bir gen dizisinin ekspresyonunu kontrol eden spesifik peroksizom proliferatör yanıt elemanlarına (PPRE'ler) bağlanır (15). PPAR izoformları, farklı fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonlara sahip çeşitleri türlerde ifade edilir (16).

#### ***PPAR Altı Türlerinin Fizyolojik Olaylardaki Rolü:***

**PPAR $\alpha$ :**  $\beta$ -oksidasyonunda görevli olan açıl-CoA oksidaz ve karnitin palmitoiltransferaz gibi enzimlerin gen ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörüdür (17). Karaciğer, kalp, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusu gibi metabolik hızı yüksek dokularda eksprese edilir. Yağ asidi katabolizmasını aktive ederek ve hepatik glukoneogenezi uyararak enerji kaynaklarının mobilizasyonunda kritik öneme sahiptir. Diğer etkiler, asit metabolizmasını ve üre sentezini düzenlemeyi içerir (18). PPAR $\alpha$  aktivatörleri, aktive makrofajların apoptozunu tetikler. Fenofibrat vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1)'in sitokin-nedenli ekspresyonunu azaltarak monositik hücrelerin stimüle endotel hücrelerine adezyonunu sınırlar. PPAR $\alpha$  aktivasyonu, obez diyabetik farelerde makrofajların beyaz adipoz dokuya infiltrasyonunu önleyerek beyaz adipoz

dokunun enflamasyonunu iyileştirir ki bu obezite nedenli insülin direncini düzeltebilir (19).

*PPAR $\beta/\delta$* : PPAR $\alpha$  ve PPAR $\gamma$  üzerine yapılan çok sayıdaki çalışmaya karşın, PPAR $\beta$  'nın işlevsel kimliği henüz netlik kazanmamıştır; çünkü beyin, adipoz doku ve deri başta olmak üzere hemen her yerde eksprese edilmektedir. PPAR $\beta$ , embriyo implantasyonu, hücre proliferasyonu, miyelinasyon, adiposit farklılaşması ve yara iyileşmesinin düzenlenmesinde rol oynar (20). Ayrıca açıl-CoA sentetaz 2 dahil olmak üzere birçok genin transkripsiyonel aktivasyonu ve beyindeki lipid metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlar (21). Bununla beraber, piruvat dehidrojenaz kinaz-4 ve karnitin palmitoiltransferaz 1A'nın ekspresyonu ile yağ asidi oksidasyonunun yoğunluğunu arttırılmasında etkilidir (22). APO-AII ve Fosfolipid Transfer Proteini (PLTP) ekspresyonunu indükleyerek kan plazma HDL' sini artırır ve kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasına katkı sağlar. Karaciğer, PPAR $\beta$  aşırı ekspresyonu ile hepatik glukozu pentoz fosfat yoluna ve glikojen sentezine yönlendirerek insülin duyarlılığına ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olur (23).

*PPAR $\gamma$* : Nükleer resptör ailesin bir üyesi olan PPAR $\gamma$  enerji dengesinin, lipoprotein metabolizmasının, insülin duyarlılığının, oksidatif stresin ve inflamatuvar sinyalleminin düzenlenmesinde rol alır (24). PPAR $\gamma$ , PPAR $\gamma$ 1 ve PPAR $\gamma$ 2 olmak üzere iki ek izoformu tanımlanmıştır (25). PPAR $\gamma$ , adipogenezi ve lipid sentezini teşvik ederek enerji depolamasına katkıda bulunur ve beyaz yağ dokusunda en yüksek ekspresyon seviyelerini gösterir. Ayrıca karaciğer, iskelet kasları, bağırsak ve bağırsıklık hücrelerinde de eksprese edilir (26). Bununla birlikte, glukoz homeostazi üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak, yağ hücresi farklılaşmasını ve vücut yağ birikimini arttırırlar (27). Sonuç olarak, PPAR $\gamma$  aktivasyonu, serbest yağ asitlerinin ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptin ve resistin gibi insülin direncine aracılık eden adipositokinlerin salınımının azalmasına ve anti-aterosklerotik ve anti-diyabetik özelliklere sahip adiponektin üretimini artmasına neden olur (28).

#### *PPAR- $\gamma$ 'nın Obezite Üzerine Terapötik Etkisi*

Obezite karmaşık multifaktöriyel ancak önlenilebilir bir hastalıktır. Oksidatif strese, mitokondriyal disfonksiyona ve insülin direnci sonucu bilişsel bozulmaya neden olur. Aktif PPAR $\gamma$ , inflamatuvar mediatörlerin gen ekspresyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Ayrıca oksidatif stres ile ilgili antioksidanların ve prooksidant genlerin gen ekspresyonunu doğrudan modüle eder (29). PPAR $\gamma$  agonisti

olan tiazolidinedion (TZD)'ler inflamasyonda TNF- $\alpha$  ve interlölin-6 (IL-6) sitokinlerin üretimini baskılayarak adiponektin salınımı artırır ve obezitede insülin duyarlılığını geliştirir. Böylece yağ asidi oksidasyonu artışını sağlayarak ve pankreasta  $\beta$ -hücre işlevlerini de destekleyerek obezitenin tedavisinde önemli rol oynar (30). İnsanlarda, TZD sınıfı ilaç olan pioglitazon ve rosiglitazon insülin sensitizörleri olarak işlev görür ve bu nedenle diyabetli hastalarda insülin etkisini artırır, hiperglisemiye iyileştirir. Benzer şekilde, PPAR $\gamma$  agonistleri yüksek plazma serbest yağ asidi seviyelerini etkili bir şekilde düşürdüğü, karaciğer, iskelet kası ve kalp gibi periferel dokularda aşırı lipid birikimini ve hiperinsülinemi/insülin direncini iyileştirmenin yanısıra adipokinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu modüle ettiği gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda pioglitazon veya rosiglitazon tedavisi, hiperglisemiye azaltmanın ve insülin etkisini artırmasının yanısıra plazma trigliseritlerinde, HDL-C'de, LDL partikül konsantrasyonu ve boyutunda önemli gelişmelerle ilişkili olduğu görülmüştür (31,32). Obez hasta ve kontrolü oluşturan sağlıklı bireylerde PPAR $\gamma$  polimorfizminin incelendiği çalışmamızda; obez ve kontrol grubundaki PPAR $\gamma$  gen polimorfizm düzeylerinin artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Klinik veriler neticesinde PPAR $\gamma$  nın sağlıklı bireylerde yüksek olması obezite ve diyabette koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir. (33).

#### *İntestinal Mikrobiyota*

Bağırsak mikrobiyolojisi, çeşitli bakteriyofaj topluluğunu içeren bakteri, arkea, mantar ve virüslerden oluşan çeşitli bir ekosistemdir. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia ve Cyanobacteria bağırsak sisteminde en fazla görülen, en baskın bakteri türleridir (34). Normal mikrobiyal floradan, kalıcı flora ve geçici flora şeklinde bahsedilebilir. Kalıcı flora üyeleri ortadan kalktığında, geçici flora kolonize olur, çoğalır ve hastalık yapıcı özellik kazanabilirler (35). Floramızdaki bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içermektedir. Faydalı/zararlı bakterilerin oranı azaldığında "mikrobiyal disbiyozis" adını verdiğimiz patolojik bir süreç başlamaktadır (36). Mikrobiyal disbiyozis süreci; inflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, astım, Parkinson hastalığı, obezite gibi birçok hastalık ile ilişkilidir (37). Yapılan araştırmalarda, sindirim sistemi mikrobiyotası elemanlarının, vitamin, kısa zincirli serbest yağ asitleri, konjuge linoleik asit üretimleri, safra asitlerinin biyotransformasyonu, immün sistemin modülasyonu

gibi birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (38). Şişman farelerin zayıf olanlara göre %50 daha az Bacteroidetes, %50 daha fazla Firmicutes türlerini bağırsaklarında bulundurduğu saptanmıştır (39). Obezitede bağırsak mikrobiyomunun disbiyozu ugradığı ve farklı bir metabolik karaktere büründüğü ortaya konulmuştur (40). Bağırsak mikrobiyotası parmak izi gibi olup, her insanın kendine özgü içeriği ve dağılımı mevcuttur (41).

#### *İntestinal Mikrobiyota'nın Obezite Üzerine Terapötik Etkisi*

Bağırsak mikrobiyotasına ait kısa zincirli yağ asitleri, safra asiti ve biyoaktif lipidler gibi spesifik metabolitler, enteroendokrin L hücrelerinde üretilen GPR41, GPR43, GPR119 ve TGR5 reseptörlerini aktive ederek, inkretin hormon sekresyonunun düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Enteroendokrin L hücreleri, insülin salınımını uyaran ve kan şekerini regüle eden GLP-1, GLP-2, gastrik inhibitör peptid (GIP) ve peptid YY (PYY) gibi inkretin hormon peptidleri salgılar. Bu peptidler gastrointestinal sistem, beyin, yağ dokusu ve karaciğer gibi geniş bir organ ve doku hattını etkilemektedir. Bağırsak bariyeri fonksiyonu düzenlenmesi, glukoz ve enerji homeostazındaki iyileşmeler ile obezite ve T2D gibi metabolik bozukluklara karşı korunma sağlamaktadır (9,42,43). Tipik Batı diyeti ile beslendiğinde germ-free farelerde konvansiyonel farelere göre obezite ve insülin direnci gelişmediği bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar beslenme ile ilişkili obezite oluşumunda bağırsak mikrobiyotasının rolü olduğunu göstermektedir (44,45). Obez kişilerin bağırsak mikrobiyotasına probiyotiklerin, prebiyotiklerin (inülin tipi fruktan), D vitamini, Lif, metformin ve antibiyotik müdahalesi ile metabolik bozukluklarda, vücut yağ dokusu oranında ve bağırsak inflamasyonlarında iyileşme görülmektedir. Bunun yanı sıra bariatric cerrahi ve fekal transplantasyon uygulamaları mikrobiyota içeriğinin değişmesini sağlayarak obezite üzerine terapötik etki göstermektedir (46,47,48).

## **SONUÇ**

PPAR $\gamma$ , başlıca adipoz dokuda eksprese edilen ve adiposit farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol alan nükleer hormon reseptörüdür. Bu reseptörlerin doğal veya sentetik alınarak metabolize edilen yağ asitleri olan agonistleri vardır. Pozitif enerji dengesi sağlayacak diyet ile beslendiğinde PPAR $\gamma$  reseptörlerin yağ dokuda uyarılması ile sonuçlanır. TZD'ler lipid metabolizmasında rol alan

proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyonu PPAR $\gamma$  aracılığı ile sağlayan reseptör agonistidir. Bununla birlikte, glukoz homeostazi üzerindeki yararlı etkilerine ek olarak, yağ hücresi farklılaşmasını ve vücut yağ birikimini arttırmalar. PPAR'lar farmakolojik müdahalede daha ileri ilerlemeler için çok umut verici düzeydedir ve bireyselleştirilmiş tedaviye rehberlik etmede öncü olabilir.

Yapılan çalışmalarda mikrobiyota ile birçok hastalığın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beslenme ve diyet içeriği mikrobiyotayı etkileyen en önemli unsurlardan biridir. Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, enerjinin depolanması ve harcanmasında önemli rol oynamaktadır. Diyet uygulamalarına ek olarak, probiyotik ve prebiyotik alımının bağırsak florasını olumlu etkilediği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra bariatric cerrahi ve fekal transplantasyon uygulamaları mikrobiyota içeriğinin değişmesini sağlayarak obezite üzerine terapötik etki göstermektedir. Mikro canlıların tam anlamıyla aydınlatılması için yeni nesil tekniklerin kullanılması ve bireylere yarar sağlayacak yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının yeniden düzenlenmesi gibi potansiyel obezite tedavilerinin kullanılmasında yenilikçi klinik stratejiler yol gösterici olacaktır.

Dewulf ve ark. yapmış olduğu çalışmada, beslenme şekillerinin intestinal mikrobiyota üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber bağırsak fermantasyonu sonucu üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin yağ dokusu üzerinde etkili olduğu bilinen GPR 41 reseptörünü aktifleştirdiği ve aktive edilen GPR 41 reseptörlerinin inkretin hormon peptidlerini indükleyerek insülin ve kan glukoz düzeylerine etki ederek obeziteye karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Demirci ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin üretimini baskılanması aracılı mekanizma yoluyla meydana gelen insülin duyarlılığında etkili olan PPAR $\gamma$ , adiponektin ve GLUT-4 taşıyıcı sistemlerinin ekspresyon seviyelerini azaltarak yağ dokuda adiposit farklılaşması ve yağ birikiminin azaltılması ile obeziteye karşı korumada ilişkili olduklarını göstermişlerdir.

Metabolizma üzerine etkisi olan bağırsak mikrobiyotası ile birlikte ele alınacak olan lipid metabolizmasında etkili moleküller ve genler üzerine gerçekleştirilen araştırmalar obezite ile olan savaşta önemli kazanımlar sağlanılabileceğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası ve Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör- $\gamma$ 'nın obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, obezitenin önlenmesi ve patogenezini tersine çevirme

adına potansiyel bir terapötik etkisinin olabileceğini göstermektedir. Patogenezinde çok farklı mekanizmaların rol aldığı, obezite gibi multifaktoriyel hastalıklarda tedavi başarısı için, obezite gelişimi üzerine etkili olabilecek mekanizmaların birlikte ele alınması hastalıkla mücadelede önemli katkılar sağlayabilecektir.

**Çıkar Çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Destek ve Teşekkür:** Çalışmanın gerçekleşmesine İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) yürütücü sekreterliğine desteğinden dolayı teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

- Semerci CN. Obezite ve Genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46 (4):353-359.
- Kuzu F, Bağırsak Mikrobiyotasının Obezite, İnsülin Direnci ve Diyabetteki Rolü. *J. Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017; 1 (Special Issue): 68-80.
- Kim H, Ahn Y. Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  in the Glucose-Sensing Apparatus of Liver and  $\beta$ -Cells. *Diabetes*. 2004; 53(1):S60-S65.
- Çatak J, Servi EY, Memiş N. Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2021; 31 (Ek Sayı 1): 275-291.
- Demirel MD, Karabudak E. Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları. *ACU Sağlık Bil. Derg.* 2019; 10(1): 1-7.
- Kurtaran B. Mikrobiyom ve mikrobiyota. *Ege Tıp Dergisi*. 2021; 60: 88-93.
- Tekin T, Çiçek B, Konyalıgil N. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018; 27: 95-99.
- Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Holle AV, Muccioli GG, Deldicque L, Bindels LB, Pachikian BD, Sohet FM, Mignolet E, Francaux M, Larondelle Y, Delzenne NM. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR $\gamma$ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011; 22: 712-722.
- Gündoğdu A. Bir "Süper Organizma" Olarak İnsan; Mikrobiyomun Genetik Kontrolü. *Türk Mikrobiyol Cem. Derg.* 2016; 46(4): 147-151.
- Demirci Ş, Gün C. Adipoz Doku ve Adipoz Dokudan Salınan Bazı Proteinler. *MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.* 2017; 5(2): 155-179.
- Montanez JE, Peters JM, Correll JB, Gonzalez FJ, Patterson AD. Metabolomics: An Essential Tool to Understand the Function of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha. *Toxicol Pathol*. 2013; 41(2): 410-418.
- Staels B. PPAR Agonists and the Metabolic Syndrome. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*. 2007; 62 (4): 319-326.
- Bahrambeigi S, Molaparast M, Sohrabi F, Seifi L, Faraji A, Fani S, Shaifei-Irannejad V. Targeting PPAR ligands as possible approaches for metabolic reprogramming of T cells in cancer immunotherapy. *Immunology Letters* 220. 2020; 32-37.
- Şenol ŞP, Tunçtan B. Peroksizom Proliferatör İle Etkinleştirilen Reseptörlerin İnsülin Direnci ve Septik Şok Patojenezindeki Rolü. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2015; 5(4): 247-258.
- Eibl G, Reber HA, Hines OJ, Go V.L.W. COX and PPAR Possible Interactions in Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2004; 29(4): 247-253.
- Bright JJ, Walline CC, Kanakasabai S, Chakraborty S. Targeting PPAR as a therapy to treat multiple sclerosis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2008; 12:12, 1565-1575.
- Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*. 2019; 68: 443-458.
- Nahlé Z. PPAR trilogy from metabolism to cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004; 7:397-402.
- Aydoğan HY, Kurt Ö, Kurnaz Ö, Teker BA, Küçüküseyin Ö. Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktive reseptör (PPAR) izoformları. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2013; 38(4): 372-384.
- Cresci S. Pharmacogenetics of the PPAR genes and cardiovascular disease. *Pharmacogenomics*. 2007; 8 (11): 1581-1595.
- Abbott BD. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR), beta (PPAR), and gamma (PPAR) in rodent and human development. *Reproductive Toxicology*. 2009; 27: 246-257.
- Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*. 2019; 68:443-458.
- Berthier A, Johanns M, Zummo FP, Lefebvre P, Staels B. PPARs in liver physiology. *BBA-Molecular Basis of Disease* 1867. 2021; 166097.
- Seiri P, Abi A, Soukhtanloo M. PPAR- $\gamma$ : Its ligand and its regulation by microRNAs. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018; 120(7): 10893-10908.
- Mansour M. The Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Metabolic Syndrome. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Editor: Ya-Xiong Tao, Elsevier Science, Alabama 2014: 217-266.
- Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021; 114: 154338.
- Larsen TM, Toubro S, Astrup A. PPARgamma agonists in the treatment of type II diabetes: is increased fatness commensurate with long-term efficacy?. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: 147-161.
- Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JH, Staels B. Role of the PPAR family of nuclear receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis: new approaches to therapy. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5:177-183.

29. Yılmaz İ. Deneysel Obezite Modelinde Egzersizin Hipokampus PPAR gamma Gen İfadesi ve Öğrenme İlişkisi. Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep. 2019; 87.
30. Göktaş Z, Besler HT. Obezite, İnsülin Direnci ve Bazı Adipokinler. *Bes Diy Derg.* 2015; 43(3):251-257.
31. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- $\beta/\delta$  and PPAR- $\gamma$ . *Future Cardiol.* 2017; 13(3): 279–296.
32. Dubois V, Eeckhoutte J, Lefebvre P, Staels B. Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(4):1202–1214.
33. Aktaş V, Çelik F, Durak Ş, Aksoyer Sezgin SB, Dıramalı M, Gürol AO, Aksakal N, Zeybek Ü. Investigation of Genetic Variations of PPAR- $\gamma$  Gene in Patients With Diabetic and Obesity. VIII. International Congress of Molecular Medicine; 2021 Nov 9-12; Istanbul Yeni Yüzyıl University; Istanbul, Turkey; 2021; 30.
34. Aksu D, Aksu B. İnsan Mikrobiyotası. *Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology C – Life Sciences and Biotechnology.* 2020; 9(1): 146-154.
35. Çetinbaş S, Kemeriz F, Göker G, Biçer İ, Velioglu YS, İnsan Mikrobiyomu: Beslenme ve Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Akademik Gıda.* 2017; 15(4): 409–415.
36. Çakmak B, İnkaya B. Mikrobiyotanın Hastalıklar Üzerindeki Etkisi. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2020; 45(1): 96-108.
37. İpek KD, Yılmaz HÖ. Diyetin ve Karbonhidrat İçeriğinin Mikrobiyotaya Etkisi. *Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg.* 2018; (3)2: 29-39.
38. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2020; 74(9): 1251-1262.
39. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2020; 113: 2019-2040.
40. Altuntaş Y, Batman A. Mikrobiyota ve Metabolik Sendrom. *Türk Kardiyol. Dern. Ars.* 2017; 45(3): 286–296.
41. Öztürk MB. Obez ve Sağlıklı Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Karşılaştırılması. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Sivas. 2019; 107.
42. Durmaz B. Bağırsak Mikrobiyotası ve Obezite ile İlişkisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2019; 76(3): 353-360.
43. Taşkırılmaz RN, Çakıroğlu FP, Meserli R, Küçükerdönmez Ö. Süper Organ Mikrobiyota ve Obezite. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2017; 2(1): 45-49.
44. Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(16): 2089–2105.
45. Çetinbaş A. Mikrobiyota. *Euras J Fam. Med.* 2017; 6(2): 51-56.
46. Şener D, Yüksel D, Keskin CN, Albayrak G, Biberoğlu FM. Obezite ve Mikrobiyota İlişkisi. 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences. Publisher: e-book. Ankara. 2019.