

Review Article / Derleme Makalesi

Bağırsak mikrobiyotası ve tip 2 diyabetes mellitus

Gut microbiota and type 2 diabetes

Gülseren Özsaç  ¹

Özlem Özpak Akkuş  ^{1*}

¹ Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mersin, Türkiye

Article info

Anahtar Kelimeler:

Tip 2 diyabet, insülin direnci, bağırsak mikrobiyotası, bağırsak geçirgenliği, inflamasyon

Keywords:

Type 2 diabetes, insulin resistance, gut microbiota, intestinal permeability, inflammation

Received: 24.04.2023

Accepted: 18.05.2023

E-ISSN: 2979-9511

DOI: 10.58625/jfng-2093

Özsaç & Özpak Akkuş; Bağırsak mikrobiyotası ve tip 2 diyabetes mellitus

Available online at <https://jfng.toros.edu.tr>

Corresponding Author(s):

* Özlem Özpak Akkuş, ozlem.akkus@toros.edu.tr

Özet

Tip 2 diyabetes mellitus'un dünya çapındaki prevalansı sürekli olarak artmakta ve halk sağlığı için önemli bir endişe haline gelmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra yaşam tarzı, yüksek enerji ve düşük lifli besinlerin tüketiminin artması ve bağırsak mikrobiyotası gibi birçok faktörün tip 2 diyabete yol açabileceği savunulmaktadır. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin tip 2 diyabeti tetikleyebileceğini öne sürmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler bağırsak geçirgenliğinin bozulmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak insülin direncine katkıda bulunan metabolik düzenleme sistemleri üzerinde sinerjistik olarak hareket eden kısa zincirli yağ asitlerinin, safra asitlerinin ve diğer metabolitlerin metabolizmasını modüle edebilmektedir. Son yıllarda yapılan kısıtlı sayıda çalışmada bağırsakta homeostazı sağlayan müdahalelerin insülin sekresyon ve duyarlılığı üzerine yararlı etkilerinin olduğu ve glisemik kontrolü iyileştirdiği görülmektedir. İlerleyen yıllarda yapılacak olan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasının modüle ettiği spesifik yolları tanımlamak ve tip 2 diyabetin yönetim stratejisinde yeni potansiyel hedeflerini belirlemek için olası patofizyolojik mekanizmalar klinik çalışmalarda daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.



Extended Abstract

Type 2 diabetes is an inflammatory metabolic disease characterized by insulin insufficiency/insufficient use of insulin in the body, the prevalence of which has been increasing (1,2). Environmental factors and genetic predisposition contribute to type 2 diabetes (3). Disruption of the gut microbiota is among the environmental factors contributing to type 2 diabetes (4,5). In this review, the relationship between gut microbiota and type 2 diabetes is summarized.

Gut microbiota includes microorganisms such as bacteria, archaea, fungi, and viruses that have settled in the gastrointestinal tract. Some functions of the gut microbiota, which has a symbiotic relationship with the human body, have various effects on human health. These functions are regulation of the immune system and inflammatory processes, ensuring intestinal integrity, regulation of neural signals, and increasing the levels of vitamins and intestinal metabolites (6).

Intestinal microbiota includes six bacterial phyla, mainly *Firmicutes* and *Bacteroidetes*. Factors such as genetics, mode of birth, breast milk intake, diet, lifestyle, and antibiotic use affect microbiota diversity (8). The intestinal barrier, which prevents the passage of toxins, intestinal bacteria, and bacterial metabolites into the circulation, is protected by intestinal permeability formed by the interconnection of intestinal epithelial cells (9). As a result of the disruption of the intestinal barrier, intestinal permeability increases which leads to translocation of intestinal bacteria into the circulation (6,10). Lipopolysaccharides (LPS) in the cell wall of Gram-negative bacteria increase intestinal permeability. Translocation of LPS into the circulation cause metabolic endotoxemia, leading to low-grade chronic inflammation. The resulting metabolic inflammation increases proinflammatory cytokines and impairs insulin metabolism. Intestinal microbiota is the main factor of the increase in intestinal permeability in type 2 diabetes (11). Therefore, healthy intestinal barrier functions may protect from metabolic diseases such as type 2 diabetes (12).

Gut microbiota metabolites can protect the host from various metabolic diseases. These metabolites include short chain fatty acids (SCFAs), branched chain amino acids (BCAAs), imidazole, and indole (13). SCFAs, bile acids, BCAAs, imidazole propionate, and LPS are effective in type 2 diabetes and the most important of these metabolites is SCFAs (6). SCFAs (butyrate, acetate, and propionate) are produced when indigestible carbohydrates are fermented by bacteria in the gut. Butyrate is produced by phylum *Firmicutes*, while acetate and propionate are produced by phylum *Bacteroidetes*. Butyrate contributes to the immune system by showing anti-inflammatory effect (8). It also prevents

the translocation of LPS into the circulation and thus prevents the initiation of proinflammatory processes (15). Butyrate contributes to glucose homeostasis by activating intestinal gluconeogenesis (8,13). Acetate, another SCFA, not only acts as an energy source in peripheral tissues but also participates in cholesterol biosynthesis in the liver and plays a role in lipogenesis. It also contributes to increased secretion of anorexigenic hormones that suppress appetite (13). Propionate passes through colonocytes, is transported to the liver where it functions as acetate, and acts as a substrate for gluconeogenesis in the liver (14,16). In addition, the increase in intestinal propionate production is associated with an increase in pancreatic β cell functions independent from GLP-1 increase (13). Short-chain fatty acids also suppress glycolysis and gluconeogenesis by directly affecting hepatic glucose metabolism, increasing glycogen synthesis and decreasing plasma fatty acid concentrations. Short-chain fatty acids have also been shown to increase peripheral glucose uptake by increasing the formation of glucose transporter type 4 (GLUT4) (13). Because of the role of short-chain fatty acids, reduction in the bacteria producing these acids may lower these beneficial effects and promote the development of insulin resistance and type 2 diabetes (17). Intestinal bacteria play a role in the production of secondary bile acids, which regulates hepatic glucose metabolism and insulin sensitivity by stimulating GLP-1 secretion (18). Trimethylamine (TMA) is an organic compound synthesized from food, exclusively by the gut microbiota. Once absorbed, it is converted to trimethylamine N-oxide (TMAO) in the liver. Plasma TMAO levels are associated with increased risks of type 2 diabetes and cardiovascular disease (19).

Disturbances in the intestinal microbiota, caused by both internal and external factors, lead to a decrease in bacterial diversity that results in the formation of an unhealthy intestinal flora called dysbiosis. In intestinal dysbiosis, the formation of LPSs produced from the outer membrane of Gram-negative bacteria is triggered which warns the natural immune system and increases the release of proinflammatory cytokines that damage insulin signaling (20). Intestinal dysbiosis is directly associated with altered SCFA production (21). Butyrate and propionate administration increases GLP-1 and PYY levels and decreases insulin and leptin levels (23). Intestinal microbiota interacts with type 2 diabetes. Disrupted gut microbiota may be associated with type 2 diabetes, causing intestinal dysbiosis (12).

While the number of butyrate-producing bacteria decreases in type 2 diabetes, the number of pathogenic bacteria increases (6). In a study conducted in individuals with type 2 diabetes in China, there was a decrease especially in butyrate-producing bacteria

among SCFAs (27). Zhang et al. (30) observed that while butyrate-producing bacteria were found intensively in healthy individuals, the amounts of *Bacteroidetes* and *Verrucomicrobiae* were low in individuals with type 2 diabetes.

Probiotics are non-pathogenic live microorganisms with beneficial effects on intestinal and human health when taken in appropriate amounts (17). Probiotics are important for the management of type 2 diabetes by decreasing the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio and proinflammatory cytokines, increasing SCFA-producing bacteria and GLP-1 levels (12,37). It also prevents the colonization of pathogenic microorganisms on the intestinal surface, reduces intestinal barrier permeability and LPS translocation, and increases beta cell mass (17). Application of *Lactobacillus reuteri* in 31 glucose-tolerant individuals for 4 weeks showed that GLP-1 and insulin secretions were increased without any change in insulin sensitivity (40). Probiotic supplementation with *Lactobacillus reuteri*, for 12 weeks in individuals with type 2 diabetes receiving insulin treatment, improved insulin sensitivity but did not change HbA1c values indicating long-term glycemic control (41).

High-fat diets increase LPS levels in the gut microbiota and circulation, thus lead to metabolic endotoxemia (51). High-fat and low dietary fiber consumption increases body weight and insulin resistance (53).

Prebiotics, the nutrients of probiotics, consist of fermentable polysaccharides such as indigestible inulin, fructooligosaccharides (FOS), galactooligosaccharides (GOS), and lactulose. Prebiotics are fermented in the colon to produce SCFA. Positive contribution of prebiotic consumption to both appetite metabolism and glucose metabolism are mediated by SCFAs (38,39,54). Inulin is the prebiotic that has the most evaluated association with type 2 diabetes. *Bifidobacterium* and *Bacteroidetes* ratios and fecal FGCI concentrations were found to be higher in individuals with type 2 diabetes consuming inulin than those consuming placebo (55). There are studies showing that symbiotic use of prebiotics and probiotics provides more beneficial effects than their usage alone (57). In the presence of inulin with *Lactobacillus acidophilus*, butyrate production was 14.5 times higher when its used alone (58).

Gut dysbiosis may play an important role in type 2 diabetes by negatively affecting body weight, proinflammatory activity and insulin sensitivity. Although the mechanisms underlying these functions are still unclear, the gut microbiota should be considered as an important potential actor in treatment of metabolic disorders such as type 2 diabetes. Long-term and well-planned randomized controlled trials are needed before gut microbiota modulation can be considered as

a therapeutic option to improve glycemic control and reduce the risk of complications of type 2 diabetes.

GİRİŞ

Tip 2 diyabet, insülin sekresyon yetersizliği veya vücudun üretilen insülini yeterince kullanamaması nedeniyle oluşan kronik ve metabolik bir hastalıktır (1). Tip 2 diyabet dünya çapında 420 milyondan fazla insanı etkilemekte ve 2045 yılına kadar dünya çapında yaklaşık 630 milyon insanın bu hastalıktan etkileneceği tahmin edilmektedir (2).

Tip 2 diyabet en sık yaşlı yetişkin bireylerde teşhis edilse de bu patolojinin insidansı artan obezite seviyeleri ve fiziksel inaktivite nedeniyle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde giderek daha fazla görülmektedir (2). Tip 2 diyabeti tetikleyen genetik risk faktörlerinin yanı sıra yüksek enerji ve yetersiz lif alımı ile bozulan bağırsak mikrobiyotası potansiyel çevresel risk faktörlerden biri olarak gösterilmektedir (3). Son yıllarda yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının tip 2 diyabet patogenezinin potansiyel katkı sağlayabileceğini öngörmektedir (4,5).

Bu derlemede bağırsak mikrobiyotası ve tip 2 diyabet arasındaki karşılıklı ilişkinin olası patofizyolojik mekanizmaları özetlenmiştir.

Bağırsak Mikrobiyotası

“Bağırsak mikrobiyotası” terimi gastrointestinal yolda yerleşmiş olan ve çeşitli metabolik işlevlerinin olduğu bilinen bakterileri, mantarları, virüsleri içeren mikroorganizmaların bütünlüğünü ifade etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası insan vücudunun “temel organı” olarak da değerlendirilmektedir. İnsan vücudundaki en büyük mikro ekosistem olan bağırsak mikrobiyotası yerleştiği insan vücuduyla simbiyotik bir ilişki içerisindedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki denge normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülebilmesi açısından önemlidir. Bağırsak mikrobiyotasının fizyolojik olarak ana fonksiyonları immün sistem ve inflamatuvar tepkinin modü-

lasyonu, nöronal sinyallerin düzenlenmesi, bağırsak bariyer bütünlüğünün sağlanması vitaminlerin ve bağırsak metabolitlerinin sentezinin arttırılması olarak sıralanabilmektedir (6).

Sindirim sisteminde yaşayan karmaşık bir mikroorganizma topluluğu olan bağırsak mikrobiyotası vücudun diğer kısımlarıyla karşılaştırıldığında daha fazla miktarda ve türde mikroorganizma barınmaktadır (7). Sağlıklı yetişkin bireylerin bağırsak mikrobiyotasının çoğunluğu *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bakteri filumları başta olmak üzere *Protoeobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* altı bakteri filumundan oluşmaktadır. Bu bakteriler arasındaki hem tür hem de sayı açısından olan çeşitlilik bireylerin mikrobiyotasının farklı ve bireye özel olmasına neden olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin sürdürülmesi insan sağlığı açısından oldukça önemli olduğu görüşü hakimdir. Mikrobiyotadaki bu çeşitliliğin oluşumu doğum anında başlayarak genetik faktörler ile doğum şekli, anne sütü alımı, diyet örüntüsü, yaşlanma, yaşam tarzı, egzersiz, ilaçlar ve antibiyotik kullanımı gibi birçok çevresel faktörlerden etkilenerek değişebilmektedir (8).

Metabolik Endotoksemi

Bağırsak bariyeri bakterilerin, toksinlerin ve bağırsak lümen ürünlerinin dolaşıma geçmesini önlemekte ve bu bariyer bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı protein bağlantısı ve adezyon tarafından düzenlenen bağırsak geçirgenliğine sahiptir (9). Gram negatif bakteri duvarının bir bileşeni olan lipopolisakkarit (LPS) seviyeleri intestinal bütünlüğün sağlanmasıyla ilişkilendirilmektedir. Sağlıklı bir bireyde bağırsak homeostazı sırasında bağırsak bariyeri LPS'nin dolaşıma translokasyonunu önlemekte, intestinal bariyerdeki bozulmalar ise endotoksin ve LPS'nin translokasyonuna neden olmakta ve bağırsak geçirgenliğini de artırabilmektedir (6,10). Lipopolisakkaritlerin dolaşımdaki seviyelerinin normalin 2 ila 3 katına çıkması "metabolik endotoksemi" olarak adlandırılmakta olup, düşük dereceli metabolik inflamasyona yol açmaktadır. Oluşan bu metabolik inflamasyon interlökin (IL)-6, IL-1 ve tümör nekrozis faktör (TNF- α)'ünde dahil olduğu proinflamatuvar sitokinleri arttırarak insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve tip 2

diyabetle ilişkilendirilmektedir (11).

Tip 2 diyabette bağırsak geçirgenliğindeki değişikliklerin en önemli sorumlularından biri bağırsak mikrobiyotasıdır. Bağırsak geçirgenliğindeki artış metabolik endotoksemi başlangıcı, inflamasyon ve tip 2 diyabetle ilişkilendirildiği için bağırsak bariyeri fonksiyonunun düzenlenmesi tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklara karşı koruma sağlayabilmektedir (12).

Bağırsak Mikrobiyotası Metabolitleri

Kısa zincirli yağ asitleri

Bağırsak mikrobiyotasının metabolitleri ve bileşenleri çeşitli metabolik hastalıkları önleyebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası anaerobik fermentasyon ile kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), safra asitleri, dallı zincirli aminoasitler (BCAA), imidazole ve indol gibi metabolitler üretmektedir. Bu metabolitler baskın olarak *Akkermansia*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* ve *Fusobacterium* gibi bakteriler tarafından üretilmektedir (13). Tip 2 diyabette de KZYA, safra asitleri, BCAA, imidazol propiyonat ve LPS'lerin önemli regülatörler olduğu bilinmekte olup bu metabolitlerden en önemlisi KZYA'lar olarak gösterilmektedir (6).

Bağırsak mikrobiyotası besinlerle alınan polisakkaritleri fermente ederek karbonhidrat metabolizmasına katkı sağlamaktadır. Polisakkaritler hidrolize olarak metabolizmayı etkileyebileceği gibi kolonda fermente olarak da etkisini gösterebilmektedir (8). Sindirilemeyen karbonhidratların fermente edilmesiyle ortaya çıkan KZYA'ları bağırsak mikrobiyotasının önemli metabolitleri olarak değerlendirilmekte olup asetat, propiyonat ve bütirat oluşmaktadır. Asetat ve propiyonat çoğunlukla *Bacteroidetes* filumları tarafından üretilirken, bütirat *Firmicutes* filumları tarafından üretilmektedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizma üzerindeki işlevleri enerji substratı olarak kullanılarak bağırsak bariyerini güçlendirmeleri ve inflamatuvar süreçlerde düzenleyici olarak görev almaları şeklinde sıralanabilmektedir (14). Aynı zamanda kolonositlerde ve adipositlerde eksprese olan leptin ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) düzeylerinin

artması ve nöropeptit Y düzeylerinin azalması ile ilişkilendirilen G proteinine bağlı reseptör 41 (GPR41) ve 43 (GPR43)'ün aktivasyonuna da katkı olarak iştah baskılayıcı rol oynamaktadır (12).

Bu KZYA'larından olan bütirat, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumunu baskılamakta olup, göstermiş olduğu bu antiinflamatuvar özellik ile immün sistem modülasyonunu sağlamaktadır (8). Bu özelliğinin yanı sıra bağırsaktan endotoksin olarak bilinen ve artmış düzeyleri beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilen LPS'lerin translokasyonuna engel olarak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını da inhibe etmektedir (15). Ayrıca kolon mukozasının enerji gereksiniminin yaklaşık %60-70'ini sağlayan bütirat kolonositlerinin proliferasyonları için gerekli enerjiyi sağlayan temel enerji kaynağı olarak görülmesiyle birlikte (13), intestinal glukoneogenezi aktive ederek glukoz homeostazını da olumlu bir şekilde etkilemektedir (8). Bir diğer KZYA olan asetat periferik dokularda enerji kaynağı olarak görev yapmasının yanı sıra karaciğerde kolesterol biyosentezine katılmakta ve lipogenezde rol oynamaktadır (16). Aynı zamanda asetat kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamik nöral aktivasyonu indükleyen ve iştahı baskılayan peptit YY, GLP-1, GLP-2 gibi anoreksijenik hormonların ekspresyonunun artmasına katkı sağlayabilmektedir (13). Ayrıca GLP-1 hormonu mide boşalmasını ve bağırsak geçişini yavaşlatırken enerji absorpsiyonuna yardımcı olmakta ve glukozu bağı insülin salınımını arttırmaktadır (14). Propiyonat ise kolonositlerden geçmekte, asetat olarak fonksiyon gördüğü karaciğere taşınmakta ve karaciğerde glukoneogenez için substrat görevi görmektedir (14,16). Trikarboksilik asit döngüsüne giren propiyonat süksinil-koenzim A'ya dönüştürülmekte süksinil-koenzim A ise tekrardan trikarboksilik asit döngüsüne katılıp en son glukoneogenez öncüsü olan okzaloasetata dahil edilerek enerji metabolizmasına katılmaktadır. Ayrıca intestinal propiyonat üretimindeki artış GLP-1 artışından bağımsız olarak pankreas β hücre fonksiyonlarındaki artma ile de ilişkilendirilmektedir (13).

Kısa zincirli yağ asitleri aynı zamanda hepatik glukoz metabolizmasını direkt etkileyerek glikoliz ve glukoneogenezi baskılamakta, glikojen

sentezini arttırmakta ve plazma yağ asidi konsantrasyonlarını azaltmaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin adenozin mono fosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesinin etkisiyle glukoz taşıyıcı tip 4'ün (GLUT4) ekspresyonunu artırarak periferik olarak glukoz alımını arttırdığı da gösterilmiştir (13). Kısa zincirli yağ asitlerinin rolü nedeniyle bu asitleri üreten bakterilerdeki azalmalar bu yararlı etkileri azaltarak, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimini teşvik edebilmektedir (17)

Safra Asitleri

Bağırsak bakterileri birincil safra asitlerinin ikincil safra asitlerine dönüşümünün düzenlenmesinde önemli rol oynamakta ve bağırsak mikrobiyotası ise bu dönüşümü etkileyebilmektedir. İkincil safra asitleri G proteinine bağlı safra asit reseptörü 1 (TGR5) yoluyla GLP-1 sekresyonunu uyularak hepatik glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenleyebilmektedir (18).

Trimetil N-Oksit (TMAO)

Trimetilamin (TMA), yalnızca bağırsak mikrobiyotası tarafından fosfotidilkolin, kolin ve karnitin dahil olmak üzere besinlerden sentezlenen organik bir bileşiktir. Absorbe edildikten sonra karaciğerde trimetilamin N-oksidi (TMAO) dönüştürülmektedir. Plazma TMAO seviyeleri artmış tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmektedir. Yakın tarihte yapılan bir çalışmada diyetle meydana gelen değişikliklerin plazma TMAO, kolin ve karnitin seviyelerini değiştirebileceğini ve bu seviyelerin azalmasının gelişmiş insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (19).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasının yüksek kan glukozu ile karakterize metabolik bir hastalık olan tip 2 diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu savunulmakta iken, insülin direnci gibi prediyabetik durumlarla da ilişkilendirilmektedir (9).

Bağırsak mikrobiyotası, glukoz metabolizması ve immün sistem arasında üçlü etkileşim vardır. Bunlar:

1. Bağırsak mikrobiyotası KZYA ve LPS gibi

metabolitler aracılığıyla glukoz homeostazının düzenlenmesinde görevli GLP-1 ve gastrik basıklayıcı polipeptit (GİP) hormonlarının üretimini etkilemektedir.

2. İmmün sistem bağırsak mikrobiyotası ile simbiyotik bir ilişki sürdürmektedir. Ancak bakteriyel translokasyonun artması çeşitli doku ve organlarda inflamasyona ve sonuç olarak da doku kaybına neden olabilmektedir (beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci gibi).

3. Hiperglisemi ise bağırsak geçirgenliğini ve dolayısıyla bakterilerin dolaşıma translokasyonunu arttırmakta ve sonuç olarak bakteriyel translokasyon immün sistemi uyararak proinflatuar yanıtı arttırmaktadır.

Bu üç mekanizma karşılıklı olarak birbirini etkilemekte ve sonuç olarak bağırsak mikrobiyotasının bozulması tip 2 diyabete katkı sağlayabilmektedir (6,20).

Bağırsak mikrobiyotası glukozun metabolik regülasyonunda düzenleyici olarak görev yaptığı için insülin direnci ve tip 2 diyabet patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında hem iç hem de dış faktörlerden kaynaklanan bozulmalar bakteri çeşitliliğinin azalmasına neden olarak disbiyozis denilen sağlıklı bir bağırsak florasının oluşumuna neden olmaktadır. Bağırsak disbiyozisinde gram nega-

tif bakterilerin dış zarından üretilen ve doğal immün sistemin tetikleyicisi olan LPS'lerin oluşumu artarak insülin sinyalizasyonuna zarar veren proinflatuar sitokinlerin de salınımı tetiklenmiş olmaktadır (20).

Bağırsak disbiyozisi KZYA üretiminin değişmesi ile doğrudan ilişkilidir (21). Diyet polisakkaritlerinin fermentasyonu sonucunda üretilen KZYA'ların glukoz metabolizması üzerindeki olumlu etkisinden dolayı ratlara bütirat uygulaması yapılan çalışmalarda GLP-1 ve PYY seviyelerini arttırdığı, insülin ve leptin seviyelerini azalttığı ayrıca insülin direncinde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (22,23). Benzer şekilde Gao vd. (24) ratlarda yapmış oldukları başka bir çalışmada bütirat üretimindeki artışın GLP-1 salgılanmasını uyararak ve adipositlerin inflamasyonunu azaltarak insülin salgılanması ve duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur. Obez bireyler ile yapılan klinik bir çalışmada ise karbonhidrat alımındaki azalmaların bireylerin dışkılarındaki bütirat miktarlarının ve bütirat üreten bakterilerin azalmasına neden olduğu, bu durumunda insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz bir etki oluşturduğu bulunmuştur (25).

Bağırsak mikrobiyotası tip 2 diyabet ile karşılıklı olarak etkileşim halindedir. Bozulan bağırsak mikrobiyotası tip 2 diyabet ile ilişkilendirilebileceği gibi tip 2 diyabette bağırsak disbiyozisine

Tablo 1. Tip 2 diyabetli hastalarının bağırsak mikrobiyotası kompozisyonu değişiklikleri (29)

Bakteri Filumları	Tip 2 Diyabetteki Durumları
<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcus mutans</i> (artar)
	<i>Roseburia spp</i> (azalır)
	<i>Eubacterium rectale</i> (azalır)
	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (azalır)
	<i>Lactobacillus gasseri</i> (artar)
<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteriodes spp</i> (artar)
	<i>Alistipes</i> (artar)
	<i>Parabacteriodes</i> (artar)
<i>Protobacteria</i>	<i>Escherichia coli</i> (artar)

neden olabilmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların bağırsak mikrobiyotalarında meydana gelen bütirat üreten bakterilerde azalma, bağırsak geçirgenliğinde artma, metabolik endotoksemi, inkretin hormonlarındaki değişiklikler, orta dereceli disbiyozis, mikrobiyal genlerin dahil olduğu oksidatif stresle birlikte seyreden proinflatuar süreçler olası mekanizmalar olarak gösterilmektedir (12).

Tip 2 diyabetli bireyler ile sağlıklı bireyler arasındaki bağırsak mikrobiyotası bileşimindeki farkı tanımlayan ilk çalışmada küçük bir örneklem grubunun dışkı bileşimleri analiz edilerek yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda tip 2 diyabetli bireylerin bağırsak mikrobiyotalarında *Firmicutes* oranında önemli miktarda azalmasına karşın *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'ların oranlarının arttığı görülmüştür (26). Ancak bu sonuçlar tip 2 diyabetli bireylerle yürütülen diğer çalışmalarla doğrulanamamıştır (27,28). Tablo 1'de bağırsak mikrobiyotasında yoğunlukla bulunan bakteri filumlarının miktarının tip 2 diyabet ile değişimi görülmektedir. Bakteri türlerinde meydana gelen bu değişiklik hem disbiyozisle hem de artmış kan glukozu seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir.

Tip 2 diyabette bütirat üreten bakterilerin (*Clostridiales sp. SS3/4*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium rectale*, and *Roseburia inulinivorans*) sayısı azalırken, patojen bakterilerin (*Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella*, *lenta Clostridium ramosum*, and *Escherichia coli*) ve sülfür üreten bakterilerin (*Desulfovibrio sp. 3_1_syn3*) sayısı artmaktadır (6). Tip 2 diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada KZYA'lardan özellikle bütirat üreten bakterilerde (*Clostridiales sp. SS3/4*, *Eubacterium rectale*, *F. prausnitzii* ve *R. intestinalis*) azalma olduğu saptanmıştır (27). Zhang vd. (30) yapmış oldukları bir çalışmada ise sağlıklı bireylerde bütirat üreten bakteriler (*Akkermansia muciniphila* ve *Faecalibacterium prausnitzii*) yoğun olarak bulunmaktayken tip 2 diyabetli bireylerde *Bacteroidetes* ve *Verrucomicrobiae* miktarlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar, KZYA'lerinden özellikle bütiratın düzeylerini artırabilen faktörlerin tip 2 diyabet semptomlarını hafifletmek için önemli olduğunu düşündürmektedir. Tip 2 diyabetin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini gösteren çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Literatürde bağırsak mikrobiyotası ve bağırsakta üretilen metabolitlerin glukoz metabolizmasının düzenlenmesi ile karşılıklı olarak etkileşim halinde önemli rollerinin olmasıyla birlikte tutarsızlıklarında olduğu görülmektedir. Tutarsızlıklardaki muhtemel nedenler farklı çalışma popülasyonları, mikrobiyota tespitinde kullanılan yöntemler, diyet alımı ve ilaç kullanımındaki farklılıklar gibi çeşitli karıştırıcı faktörler olabileceği değerlendirilmiştir.

Tip 2 Diyabet için Bağırsak Modülasyonları

Probiyotikler

Probiyotikler, uygun miktarlarda alındığında bağırsak sağlığı ve insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan, patojen olmayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. En yaygın probiyotikler *Lactobasillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* türleridir (17). Probiyotikler *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının ve proinflatuar sitokinlerinin azalmasını, KZYA'ları üreten bakterilerin ve GLP-1 seviyelerinin artmasını sağlayarak tip 2 diyabet yönetimi için önem teşkil etmektedir (12,37). Probiyotikler ayrıca bağırsak yüzeyine patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önleyerek, bağırsak bariyeri geçirgenliğini ve LPS translokasyonunu azaltmakta ve beta hücre kütlelerini arttırmaktadır (17).

Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin vücut ağırlığını, glisemik kontrolü, insülin direncini ve proinflatuar aktiviteyi iyileştirdiği gösterilmektedir. *İn vitro* olarak indüklenen diyabetik ratlarda probiyotik bakteri içeren bir süt ürününün glisemik kontroldeki bozulmayı geciktirdiği görülürken (38,39), yapılan randomize kontrollü bir çalışmada da 31 glukoz toleranslı bireye 4 hafta boyunca uygulanan *Lactobasillus reuteri*'nin etkinliği değerlendirilmiş ve sonuçta insülin duyarlılığında bir değişim olmaksızın, GLP-1 ve insülin sekresyonlarında artış olduğu bulunmuştur (40). İnsülin tedavisi alan tip 2 diyabetli bireylere 12 hafta boyunca *Lactobasillus reuteri* ile yapılan probiyotik takviyesinin ise insülin duyarlılığını iyileştirdiği fakat uzun dönem glisemik kontrolü gösteren HbA1c değerlerinde bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır (41). Yapılan sistemik incelemeler ve meta-analizler probiyotiklerin tip 2 diyabette glisemik kontrol üzeri-

Tablo 2. Tip 2 diyabetin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini gösteren çalışmalar

Çalışma	Çalışma Grupları	Katılımcı sayısı	Sonuçlar
Wu vd. (2020) (31)	Sağlıklı bireyler	206	Prediyabet ve tip 2 diyabetli bireylerde bütirat üreten bakterilerin sayısının düştüğü gözlemlenmiştir.
	Prediyabetli bireyler	220	
	Tip 2 diyabetli bireyler	58	
Zhang vd. (2013) (30)	Sağlıklı bireyler	44	Sağlıklı bireylerde bütirat üreten bakteriler (<i>Akkermansia muciniphila</i> ATCCBAA-835 ve <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> L2-6) yoğun olarak bulunmaktayken tip 2 diyabetli bireylerde <i>Bacteroidetes</i> ve <i>Verrucomicrobiae</i> miktarlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir.
	Prediyabetli bireyler	64	
Qin vd. (2012) (27)	Tip 2 diyabetli bireyler	13	Sağlıklı bireylerin bağırsaklarında Roseburia ve <i>Fecalibacterium prausnitzii</i> bakterileri bol miktarda bulunurken tip 2 diyabetli hastaların bağırsaklarında bu iki bakteri sayısının azalmış olduğu gözlemlenmiştir.
	Sağlıklı bireyler	182	
Lambeth vd. (2015) (32)	Tip 2 diyabetli bireyler	183	Çalışma sonunda tip 2 diyabetli grupta <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> ve <i>Serratia</i> gibi gram negatif bakterilerin de içinde bulunduğu <i>Enterobacteriaceae</i> familyasının artış gösterdiği görülmüştür.
	Sağlıklı bireyler	15	
	Prediyabetli bireyler	20	
Zhao vd. (2019) (33)	Tip 2 diyabetli bireyler	14	Tip 2 diyabetli katılımcılarda <i>Proteobacteria</i> ve <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> oranının sağlıklı katılımcılara göre yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Buna ek olarak KZYA üreten bazı bakterilerin (<i>Lachnospiraceae</i> ve <i>Ruminococcaceae</i> gibi) ve fekal KZYA konsantrasyonlarının tip 2 diyabetli katılımcılarda azaldığı görülmüştür.
	Sağlıklı bireyler	35	
Zhong vd. (2019) (34)	Normal glikoz toleransı olan bireyler	65	Prediyabet ve normal glikoz toleransı olan bireylerde <i>Akkermansia muciniphila</i> seviyelerinin tip 2 diyabetli gruba karşılaştırıldığında yüksek; <i>Bacteroidetes spp.</i> seviyelerinin ise düşük olduğu görülmüştür. Bunlara ek olarak bütirat üreten bazı <i>Firmicutes</i> türlerinin prediyabet ve tip 2 diyabetli katılımcılarda normal glikoz toleransı olan gruba göre azaldığı gözlemlenmiştir.
	Prediyabetli bireyler	97	
	Tedavi görmemiş tip 2 diyabetli bireyler	80	
Gaike vd. (2020) (35)	Tip 2 diyabetli bireyler	77	Yeni tanı almış tip 2 diyabetli bireylerin bağırsaklarında <i>Akkermansia</i> , <i>Blautia</i> ve <i>Ruminococcus</i> bakterilerinin seviyeleri önemli derecede azalırken <i>Lactobacillus</i> seviyelerinin sağlıklı olan bireylerle karşılaştırıldığında arttığı gözlemlenmiştir.
	Sağlıklı bireyler	35	
	Prediyabetli bireyler	17	
	Yeni tanı tip 2 diyabetli bireyler	11	
	Tip 2 diyabetli bireyler	39	

Tablo 2. (devamı) Tip 2 diyabetin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisini gösteren çalışmalar

	Sağlıklı bireyler	60	Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında prediyabetli bireylerde <i>Proteobacteria</i> kompozisyonunun önemli derecede arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda tip 2 diyabetli bireylerin diğer bireylere göre <i>Bacteroidetes</i> kompozisyonunun oldukça düşük olduğu da görülmüştür.
Zhang vd. (2021) (36)	Prediyabetli bireyler	60	
	Tip 2 diyabetli bireyler	60	

ne etkili olduğunu göstermektedir; fakat HbA1c ve anti-inflamatuar değerler üzerindeki etkileri tutarlılık göstermemektedir. Bu tutarsızlığın nedenleri ise çalışmaların heterojenliği, kullanılan bakteri suşları, tedavi süreleri, analiz yöntemleri ve örneklem boyutlarındaki farklılıklar olarak gösterilmektedir (42-46).

Diyet ve prebiyotikler

Son yıllarda yapılan çalışmalar besin tüketimindeki örüntünün bakteri kompozisyonunu etkileyebileceğini göstermektedir (47-50). Yüksek yağlı diyetlerin bağırsak mikrobiyotasında ve dolaşımda LPS seviyelerini arttırdığı ve böylece metabolik endotoksemiye yol açtığı bilinmektedir (51). Bu diyetler bağırsak mikrobiyotasının değişmesine neden olarak dolaşımdaki proinflamatuar sitokinlerin artmasına da katkıda bulunmaktadır (11). Bu konuda deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada *invitro* ortamda indüklenerek oluşturulan endotoksemi ile yüksek yağlı diyetle beslenen ratların vücut ağırlığı, glukoz ve insülin seviyelerinin benzer oranlarda artmış olduğu gözlemlenmiştir (52). Yapılan prospektif bir çalışmada da yüksek yağlı ve düşük diyet lifli tüketimin vücut ağırlığı ve insülin direncini arttırdığı bildirilmiştir (53). David vd. (47) hayvansal kaynaklı beslenmenin, KZYA'ları üreten bitkisel kaynaklı beslenmeye göre *Firmicutes* seviyelerini azalttığını göstermişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise yüksek diyet lif alımının HbA1c seviyelerini azalttığı, GLP-1 üretimini ve KZYA üreten bakterilerin miktarını arttırdığı tespit edilmiştir (49). Bu nedenle bireye özgü olarak makro-mikro besin öğeleri ve lif açısından iyi planlanmış diyetler bağırsak mikrobiyotasının bileşimine önemli katkıda bulunabilmektedir.

Probiyotiklerin besin maddesi olarak adlandırılan prebiyotikler ise sindirilemeyen inülin, fruktooligosakaritler (FOS), galaktooligosaka-

ritler (GOS) ve laktuloz gibi fermente edilebilir polisakaritlerden oluşmaktadır. Prebiyotikler kolonda fermentasyona uğrayarak KZYA'nın üretimini sağlamaktadır. *In vivo* ve *invitro* çalışmalarda prebiyotik tüketiminin hem iştah metabolizmasına hem de glukoz metabolizmasına olan olumlu katkısı KZYA'ları aracılığı ile olduğu gösterilmektedir (38,39,54).

Tip 2 diyabet ile olan ilişkisinin en çok değerlendirildiği prebiyotikler inülinlerdir. Plasebo kontrollü çapraz tasarımlı klinik bir çalışmada plaseboya kıyasla inülin tüketen tip 2 diyabetli bireylerin *Bifidobacterium* ve *Bacteroidetes* oranlarının ve fekal KZYA konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (55). Li vd. (56) yapmış oldukları bir çalışmada da diyetteki inülinin tip 2 diyabetli farelerde açlık kan glukozunu, plazma LPS, IL-6, TNF- α değerlerini azalttığı saptanmıştır. Prebiyotiklerin ve probiyotiklerin sinbiyotik kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre daha fazla yararlı etki sağladığı gösteren çalışmalarda mevcuttur (57,58). *Lactobasillus acidophilus* ile inülinin varlığında tek kullanımlarına göre 14,5 kat daha fazla bütirat üretiminin olduğu belirlenirken (59), yapılan bir meta-analizde ise prebiyotik ve sinbiyotikle desteklenen diyetlerin tip 2 diyabetli bireylerde açlık kan glukozu ve HbA1c üzerinde daha fazla etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir (60).

SONUÇ

Günümüzde prevalansı gittikçe artan ve metabolik bir hastalık olan tip 2 diyabette bağırsak disbiyozisi önemli bir çevresel faktör olarak düşünülmektedir. Bağırsak disbiyozisi vücut ağırlığını, proinflamatuar aktiviteyi ve insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkileyerek tip 2 diyabette önemli rol oynayabilmektedir. Bu rollerin altında yatan mekanizmalar halen netleşmemiş olsa da bağırsak mikrobiyotası tip 2 diyabet

gibi metabolik bozuklukların tedavisinde önemli bir potansiyel hedef olarak ele alınmalıdır. Bağırsak mikrobiyotası modülasyonunun glisemik kontrolü iyileştirmede ve tip 2 diyabetin komplikasyon riskini azaltmada terapötik bir seçenek olarak görülebilmesi için uzun süreli ve iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization (2016, 24 Mayıs) Global Reports on Diabetes. World Health Organization. WHO Press, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
- International Diabetes Federation (2017, 30 Nisan) Diabetes Atlas. Eighth Edition. <https://diabetesatlas.org>
- Lyssenko, V., Jonsson, A., Almgren, P., Pulizzi, N., Isomaa, B., Tuomi, T., Berglund, G., Althshuler, D., Nilsson, P., & Groop, L. (2008). Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359, 2220–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801869>
- Everard, A., & Cani, P.D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical Gastroenterology*, 27(1), 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.007>
- Kahn, S.E., Hull, R.L., & Utzschneider, K.M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444, 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
- Zhang, L., Chu, J., Hao, W., Zhang, J., Li, H., Yang, C., & Wang, H. (2021). Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus: Association, mechanism, and translational applications. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5110276>
- Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019-2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
- Bielka, W., Przekaz, A., & Pawlik, A. (2022). The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 480. <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>
- Salgaço, M. K., Oliveira, L. G. S., Costa, G. N., Bianchi, F., & Sivieri, K. (2019). Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 9229-9238. <https://doi.org/10.1007/s002253-019-10156-y>
- Trøseid, M., Nestvold, T. K., Rudi, K., Thoresen, H., Nielsen, E. W., & Lappegård, K. T. (2013). Plasma lipopolysaccharide is closely associated with glycemic control and abdominal obesity: evidence from bariatric surgery. *Diabetes Care*, 36(11), 3627-3632. <https://doi.org/10.2337/dc13-0451>
- Sircana, A., Framarin, L., Leone, N., Berrutti, M., Castellino, F., Parente, R., & Musso, G. (2018). Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence?. *Current Diabetes Reports*, 18, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6>
- Kuzu, F. (2017). Bağırsak mikrobiyotasının obezite, insülin direnci ve diyabetteki rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 68-80. <https://dergipark.org.tr/en/pub/bshr/issue/32641/363323>
- Cunningham, A. L., Stephens, J. W., & Harris, D. A. (2021). Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathogens*, 13(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00446-0>
- Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, I., Lanza, E., & Di Ciaula, A. (2022). Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1105. <https://doi.org/10.3390/ijms23031105>
- Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The gut microbiota and inflammation: an overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
17. Sircana, A., Framarin, L., & Leone, N. (2018). Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence?. *Current Diabetes Report*, 18(10), 98. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6>
- Pathak, P., Xie, C., Nichols, R.G., Ferrell, J.M., Boehme, S., & Krausz, K.W. (2018). Intestine farnesoid X receptor agonist and the gut microbiota activate G-protein bile acid receptor-1 signaling

- to improve metabolism. *Hepatology*, 68(4), 1574-1588. <https://doi.org/10.1002/hep.29857>.
11. Heianza, Y., Sun, D., Li, X., Di Donato, J.A., Bray, G.A., & Sacks, F.M. (2018). Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: the POUNDS Lost trial. *Gut*, 68(2), 263-270. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316155>.
 12. Scheithauer, T. P., Rampanelli, E., Nieuwdorp, M., Vallance, B. A., Verchere, C. B., Van Raalte, D. H., & Herrema, H. (2020). Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Frontiers in Immunology*, 2546, 11, 571731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>.
 13. Alexander, C., Swanson, K.S., Fahey, G.C., & Garleb, K.A. (2019). Perspective: physiologic importance of short-chain fatty acids from nondigestible carbohydrate fermentation. *Advance Nutrition*, 10(4), 576-589. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz004>.
 14. Gao, Z. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509-1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
 15. Lin, H.V., Frassetto, A., Kowalik, E.J., Nawrocki, A.R., Lu, M.M., Kosinski, J.R., Hubert, J.A., Szeto, D., Yao, X., & Forrest, G. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *Plos One*, 7, e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>.
 16. Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R.E., Martin, R.J., Lefevre, M., Cefalu, W.T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509-1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
 17. Duncan, S.H., Belenguer, A., Holtrop, G., Johnstone, A.M., Flint, H.J. & Lopley, G.E. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 1073-1078. <https://doi.org/10.1128/AEM.02340-06>.
 18. Larsen, N., Vogensen, F.K., Van Den Berg, F.W., Nielsen, D.S., Andreasen, A.S., & Pedersen, B.K. (2010). Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *Plos One*, 5(2), e9085. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>.
 19. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., & Zhang, F. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55-60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>.
 20. Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C.J., & Fagerberg, B. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*, 498(7452), 99-103. <https://doi.org/10.1038/nature12198>.
 21. Yang, G., Wei, J., Liu, P., Zhang, Q., Tian, Y., Hou, G., & Jiang, X. (2021). Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism*, 117, 154712. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>.
 22. Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., & Ji, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *Plos One*, 8(8), e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>.
 23. Wu, H., Tremaroli, V., Schmidt, C., Lundqvist, A., Olsson, L. M., Krämer, M., & Bäckhed, F. (2020). The gut microbiota in prediabetes and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Cell Metabolism*, 32(3), 379-390. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011>.
 24. Lambeth, S. M., Carson, T., Lowe, J., Ramaraj, T., Leff, J. W., Luo, L., & Shah, V. O. (2015). Composition, diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Obesity*, 2(3), 1-7. <https://doi.org/10.15436/2376-0949.15.031>.
 25. Zhao, L., Lou, H., Peng, Y., Chen, S., Zhang, Y., & Li, X. (2019). Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine*, 66, 526-537. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02103-8>.
 26. Zhong, H., Ren, H., Lu, Y., Fang, C., Hou, G., Yang, Z., & Li, J. (2019). Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in prediabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. *EBioMedicine*, 47, 373-383. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.048>.
 27. Gaike, A. H., Paul, D., Bhute, S., Dhotre, D. P., Pande, P., Upadhyaya, S., & Shouche, Y. S. (2020). The gut microbial diversity of newly diagnosed diabetics but not of prediabetics is significantly different from that of healthy nondiabetics. *MSystems*, 5(2), e00578-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00578-19>.
 28. Zhang, Z., Tian, T., Chen, Z., Liu, L., Luo, T., &

- Dai, J. (2021). Characteristics of the gut microbiome in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *PeerJ*, 9, e10952. <https://doi.org/10.7717/peerj.10952>.
29. Virieze, A.M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J.E., Bloks, V.W., Groen, A.K., Heilig, H.G., Zoetendal, E.G., Stroes, E.S., de Vos, W.M., Hoekstra, J.B., & Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 143, 913-6.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.031>.
 30. Hur, K.Y. (2017). Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *The Journal of Korean Diabetes*, 18(2), 63-70. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.3.198>.
 31. Delzenne, N.M., Neyrinck, A.M., Backhed, F., & Cani, P.D. (2011). Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 639-646. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.126>.
 32. Simon, M.C., Strassburger, K., Nowotny, B., Kolb, H., Nowotny, P., & Burkart, V. Intake of lactobacillus reuteri improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*, 38(10), 1827-1834. <https://doi.org/10.2337/dc14-2690>.
 33. Mobini, R., Tremaroli, V., Ståhlman, M., Karlsson, F., Levin, M., & Ljungberg, M. (2017). Metabolic effects of lactobacillus reuteri DSM 17938 in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 19(4), 579-589. <https://doi.org/10.1111/dom.12861>.
 34. Ruan, Y., Sun, J., He, J., Chen, F., Chen, R., & Chen, H. (2015). Effect of probiotics on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Plos One*, 10(7), e0132121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121>.
 35. Li, C., Li, X., Han, H., Cui, H., Peng, M., & Wang, G. (2016). Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 95(26), e4088. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004088>.
 36. Samah, S., Ramasamy, K., Lim, S.M., Neoh, C.F. (2016). Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, 172-182. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.014>.
 37. Akbari, V., & Hendijani, F. (2016). Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 74(12), 774-784. <https://doi.org/10.1093/njtr/nuw039>.
 38. Yao, K., Zeng, L., He, Q., Wang, W., Lei, J., & Zou, X. (2017). Effect of probiotics on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Medical Science Monitor*, 23, 3044-3053. <https://doi.org/10.12659/MSM.902600>.
 39. David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., & Wolfe, B.E., (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>.
 40. Houghton, D., Hardy, T., Stewart, C., Errington, L., Day, C.P., & Trenell, M.I. (2018). Systematic review assessing the effectiveness of dietary intervention on gut microbiota in adults with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 61(8), 1700-1711. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4632-0>.
 41. Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y.Y., & Wang, X. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*, 359(6380), 1151-1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>.
 42. Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., & Bohlooly, Y.M. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341(6145), 569-573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>.
 43. Li, X., Watanabe, K., & Kimura, I. (2017). Gut microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. *Frontiers in Immunology*, 8, 1882. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01882>.
 44. Hansen, C.H., Krych, L., Buschard, K., Metzendorf, S.B., Nellesmann, C., & Hansen, L.H. (2014). A maternal gluten-free diet reduces inflammation and diabetes incidence in the offspring of NOD mice. *Diabetes*, 63, 2821-2832. <https://doi.org/10.2337/db13-1612>.
 45. Pereira, M.A., Kartashov, A.I., Ebbeling, C.B., Van Horn, L., Slattery, M.L., & Jacobs, D.R. (2015). Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet*, 365(9453), 36-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17663-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17663-0).
 46. Han, J.L., & Lin, H.L. (2014). Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World Journal of*

- Gastroenterology: WJG*, 20(47), 17737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17737>.
47. Birkeland, E., Gharagozian, S., Birkeland, K.I., Valeur, J., Måge, I., Rud, I., & Aas, AM. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2020 Oct;59(7):3325-3338. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02282-5>.
 48. Li, K., Zhang, L., Xue, J., Yang, X., Dong, X., & Sha, L. (2019). Dietary inulin alleviates diverse stages of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in db/db mice. *Food Function*, 10(4), 1915–1927. <https://doi.org/10.1039/C8FO02265H>.
 49. Morshedi, M., Saghafi-Asl, M., & Hosseinifard, E.S. (2020). The potential therapeutic effects of the gut microbiome manipulation by synbiotic containing- *Lactobacillus plantarum* on neuropsychological performance of diabetic rats. *Journal Translational Medicine*, 18(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02169-y>.
 50. Wang, Z., Li, W., Lyu, Z., Yang, L., Wang, S., Wang, P., Song, F., Chen, K., & Huang, Y. (2022). Effects of probiotic/prebiotic/synbiotic supplementation on blood glucose profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Public Health*, 210, 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.06.012>.
 51. Nazzaro, F., Fratianni, F., Nicolaus, B., Poli, A., & Orlando, P. (2012). The prebiotic source influences the growth, biochemical features and survival under simulated gastrointestinal conditions of the probiotic *Lactobacillus acidophilus*. *Anaerobe*, 18(3), 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.03.002>.
 52. Mahboobi, S., Rahimi, F., & Jafarnejad, S. (2018). Effects of prebiotic and synbiotic supplementation on glycaemia and lipid profile in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(4), 565–574. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.065>.