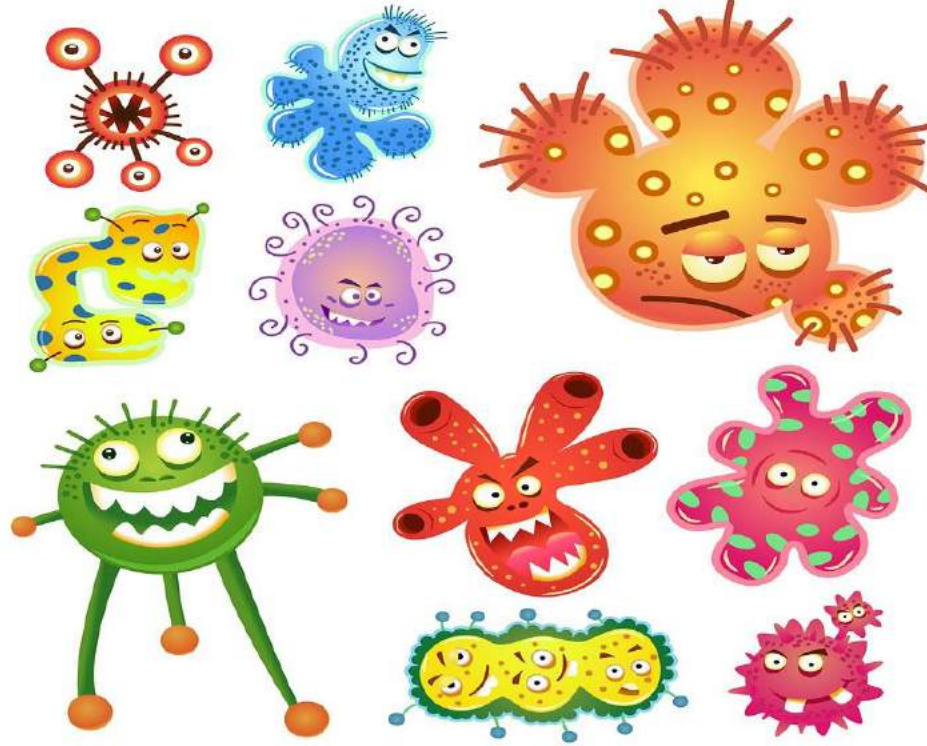


# Tip 2 DM

## BARSAK MİKROBİYOTASI



Doç. Dr. Özlem ÜSTAY TARÇIN  
Marmara Üniversitesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

# BARSAK MİKROBİYOTASI

- İntestinal mikrobiyota: Sindirim sisteminde yaşayıp konak organizma ile simbiyotik yaşam süren mikroorganizmalardır.
- Mikrobiyom: Mikroorganizmaların genomu
- İnsan bağırsağında trilyonlarca mikro-organizma mevcut (tüm vücudumuzdaki hücre sayısından 150 kat fazla, bakteri kütlesi: 1.5-2 kg)
- İnsandaki hücrelerin % 90'ı, mikrobiyomundaki genlerin ise %99'u bakteriyal kökenli
- İnsan ve mikrobiyal genomlar beraber evrimleşmiş (Hologenom)

Her insanın kendine has mikrobiyotası mevcut



# BARSAK MİKROBİYOTASI

- **Firmicutes (Gram pozitif ):** *Clostridium, eubacterium, ruminococcus, butyrivibrio, roseburia, anaerostipes, faecalibacterium*

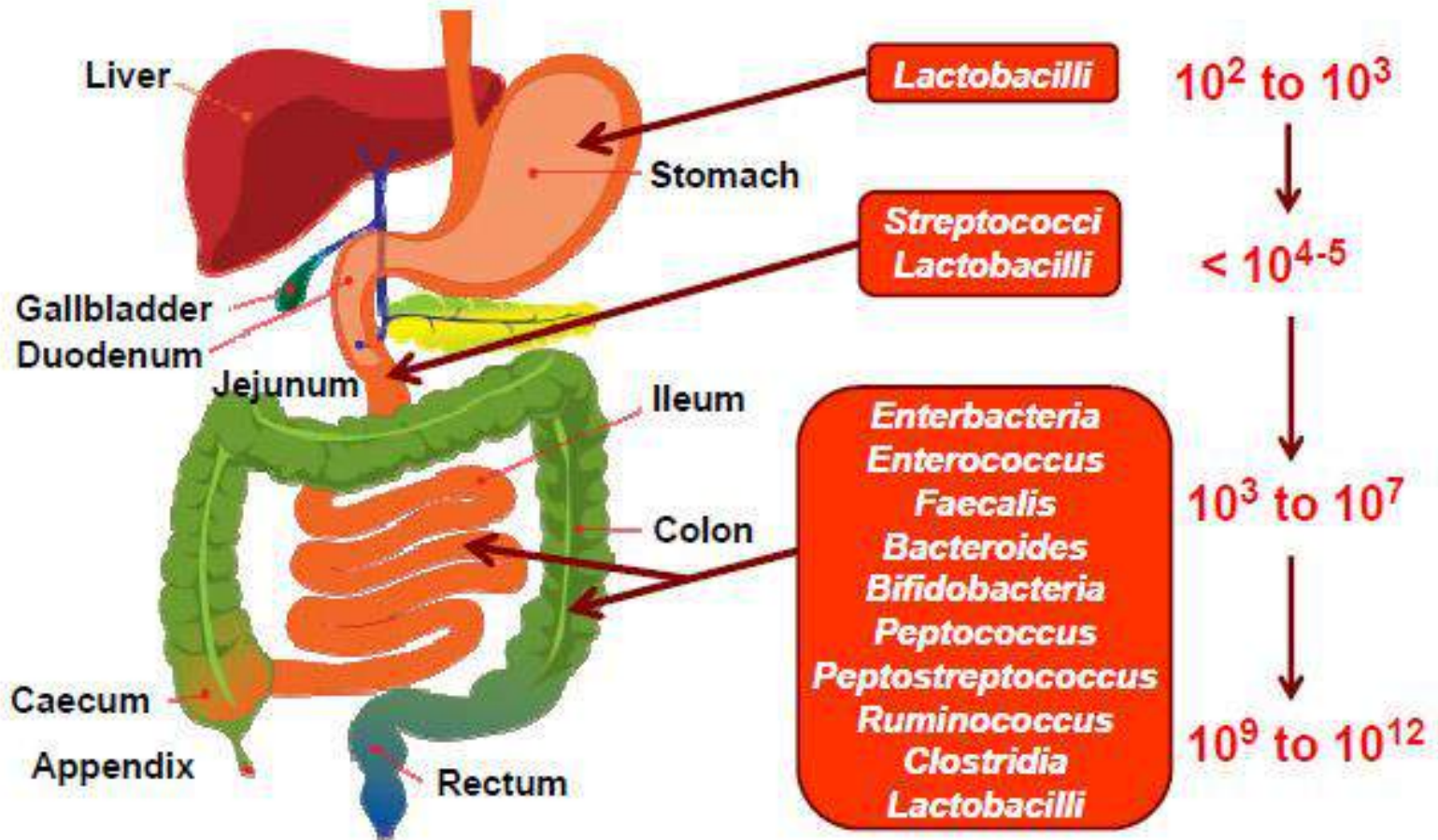
%90

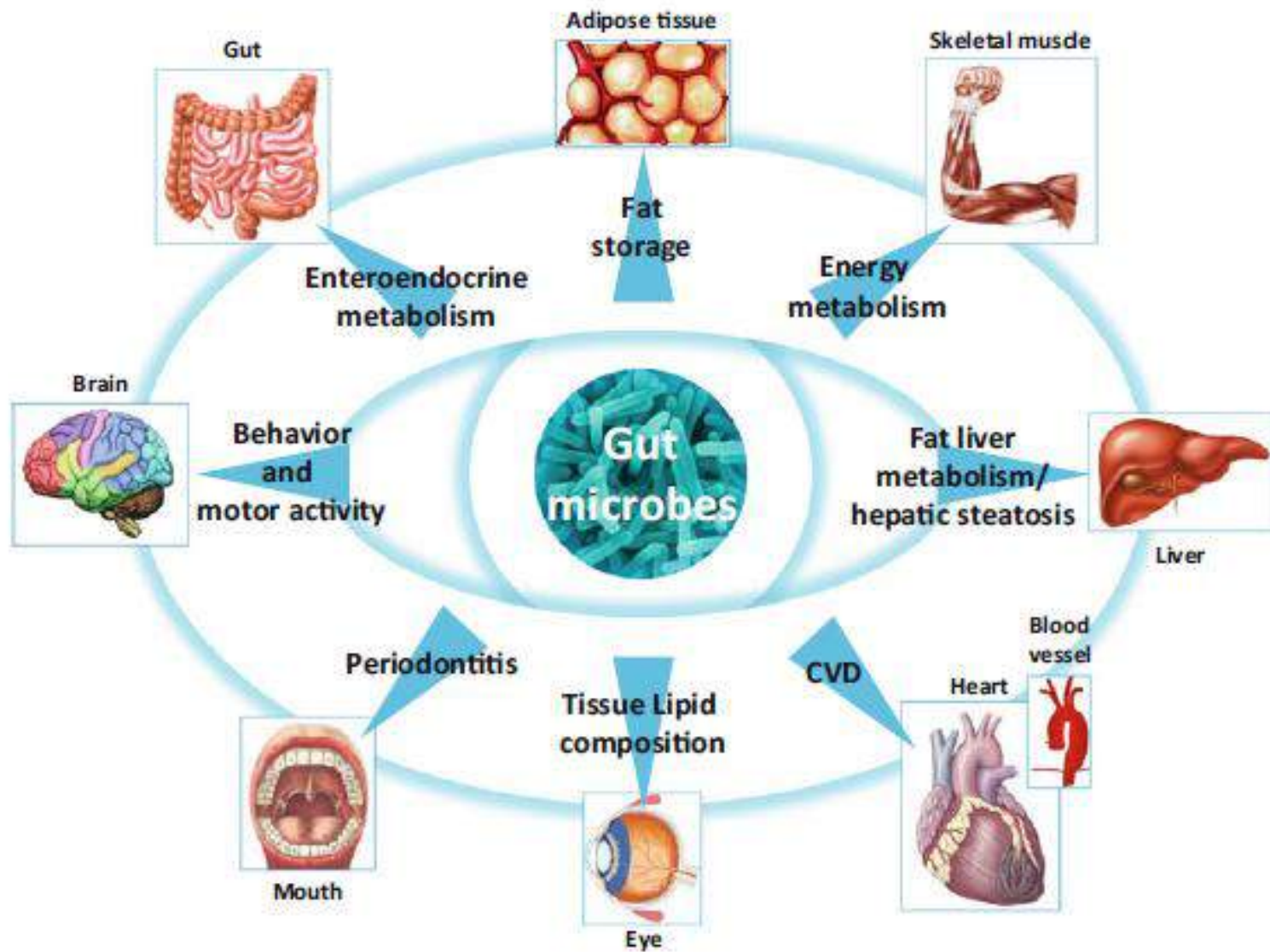
- **Bacteroidetes (Gram negatif):** Bacteroides
- Proteobacteria
- Actinobacteria (gram pozitif): Bifidobacterium cinsleri
- Verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*)
- Fusobacteria

Fekal analizler sadece distal barsak mikrobiyotasını gösterir. Metagenomik sekans çalışmaları intestinal mikrobiyota hakkında daha doğru bilgi verir.

# INTESTINAL MICROFLORA

> 500 differentes species  $10^{14}$  micro-organisms







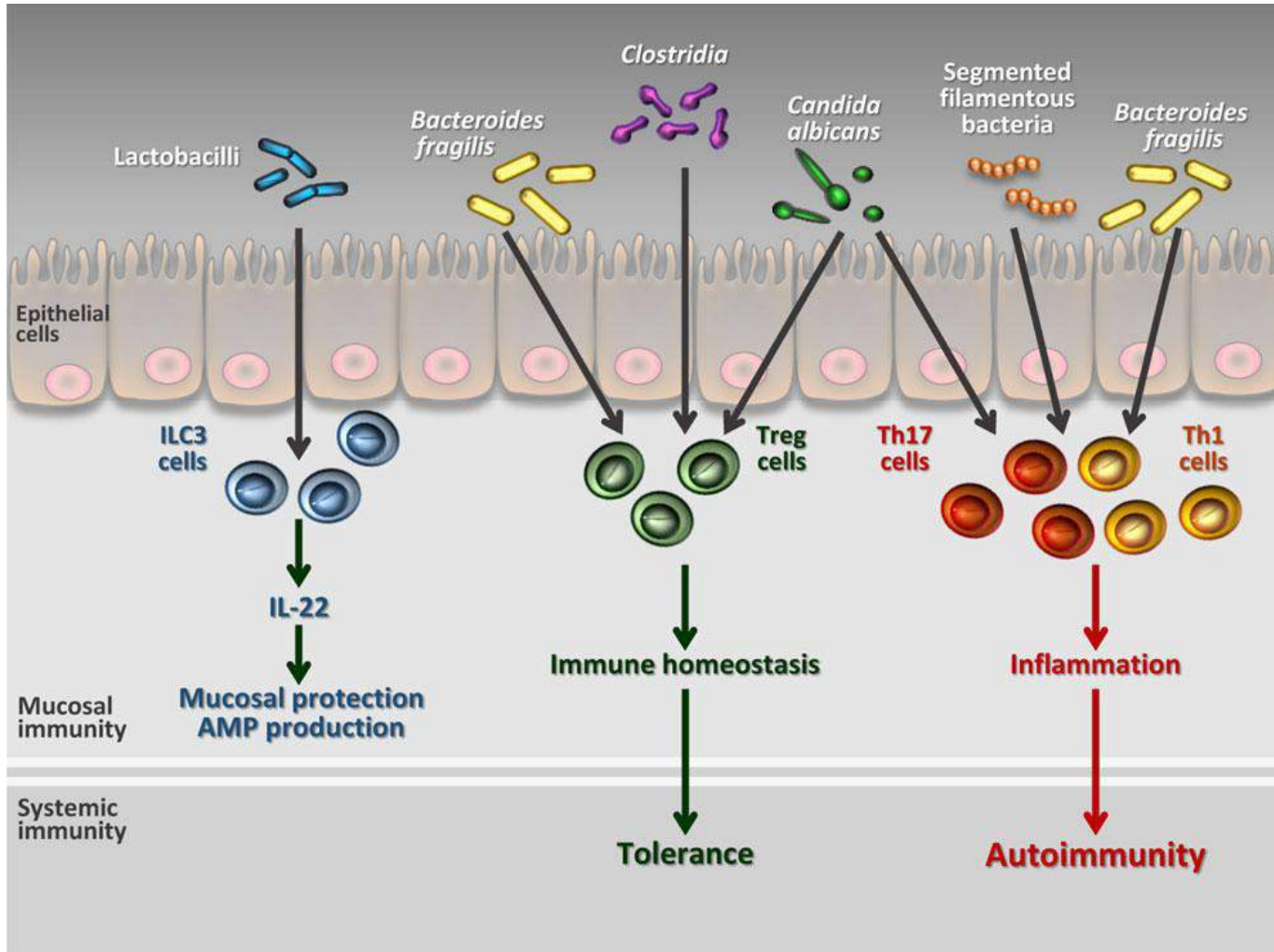
# BARSAK MİKROBİYOTASI

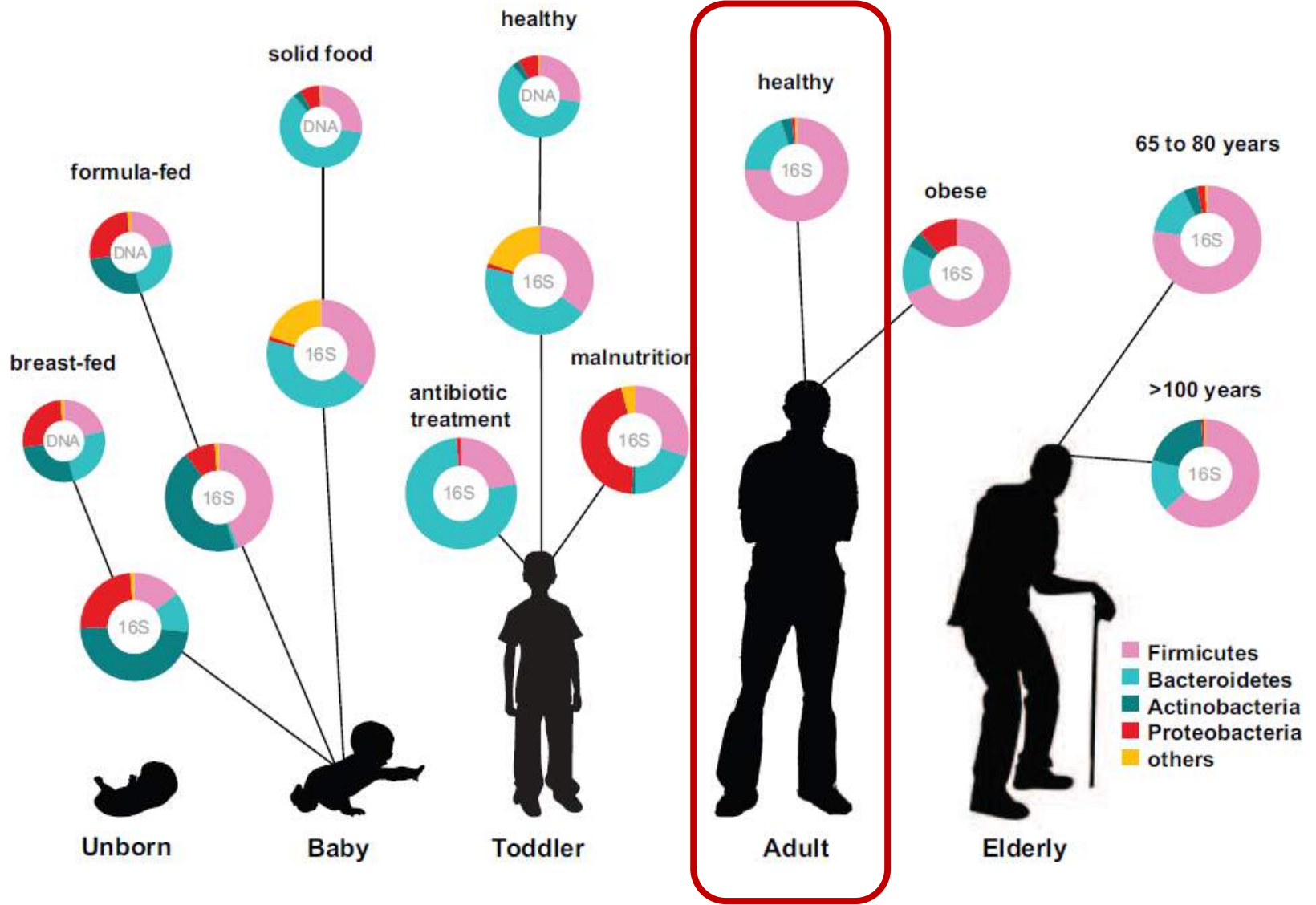


- Patojenlere karşı koruyucu ve immün sistemin maturasyonu
- İntestinal hormon sekresyonu ve GIS sinir sistemi aktivitesi
- Sindirilmeyen besinlerin fermantasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimi
- Safra-asit transformasyonu
- (Conjugated Linoleic acid)CLA üretimi
- Vitamin B ve K üretimi

# İntestinal Mikrobiota

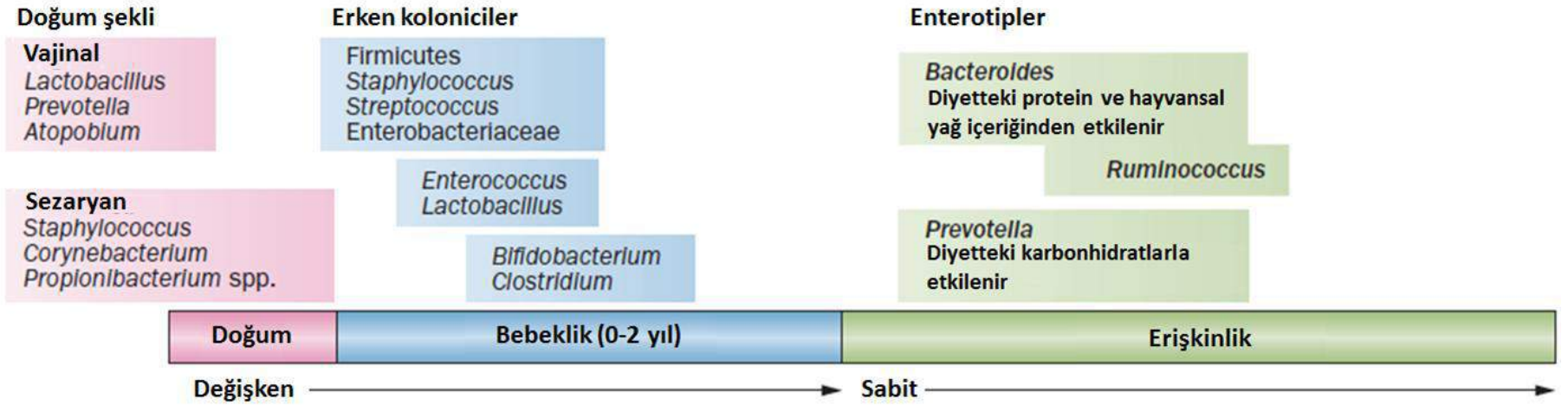
konakçının mukozal ve sistemik immunitesini şekillendirir



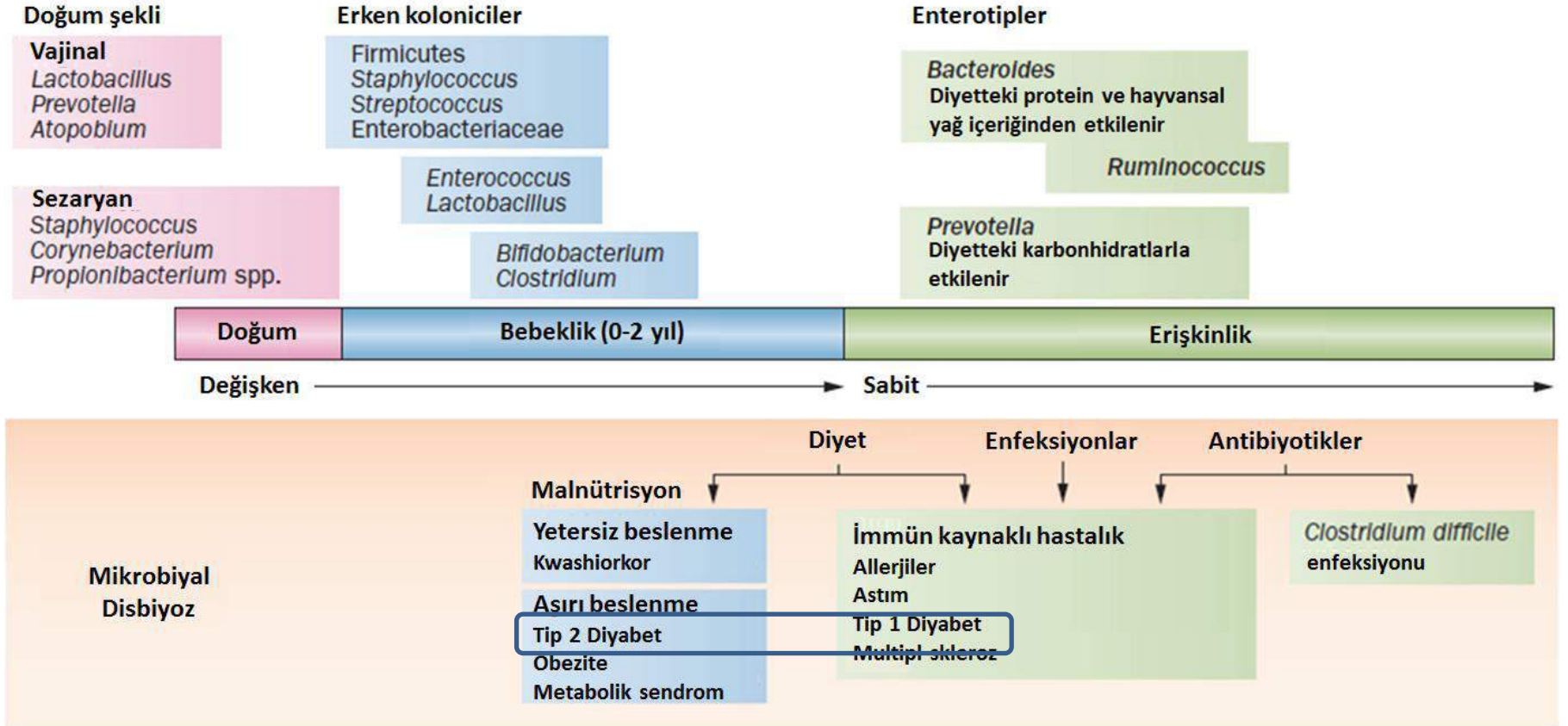


Sağlıklı bir insanda *Firmicutes* / *Bacteroidetes* oranı yüksek

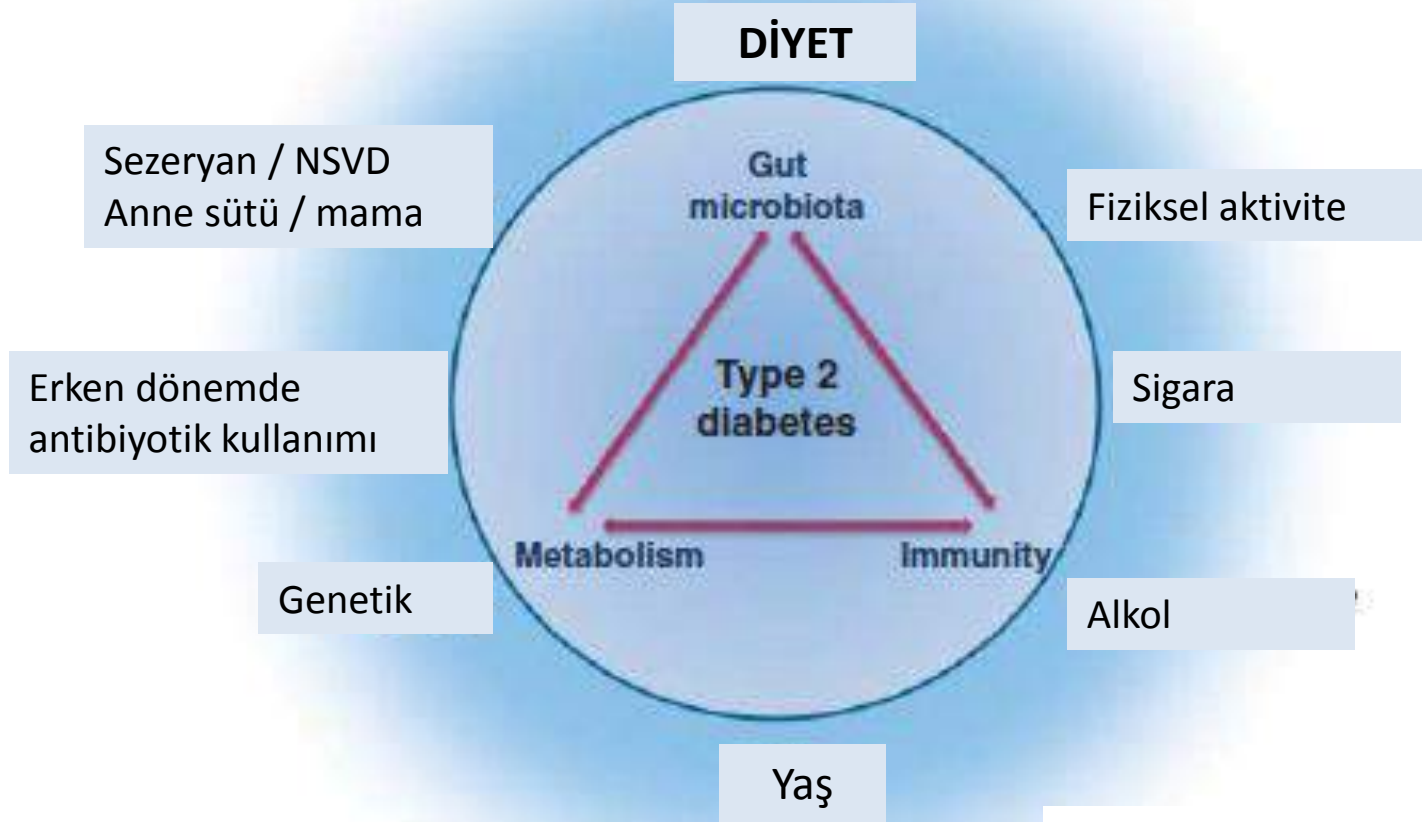




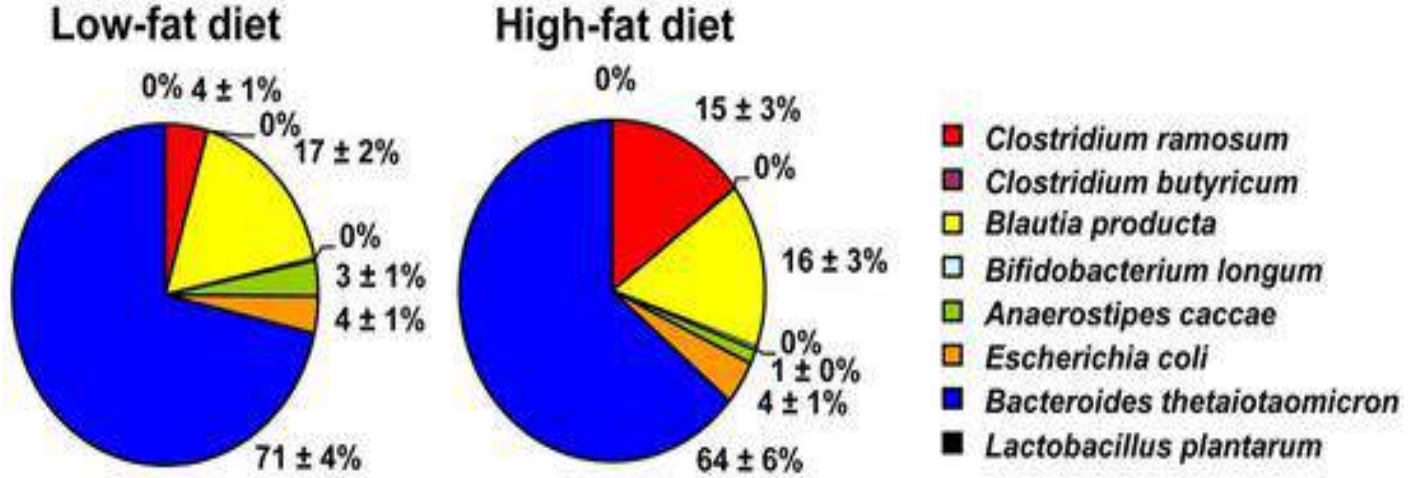
## Mikrobiyal Disbiyosis (Microbial imbalance) Bakteriyel veya Fungal çoğalma







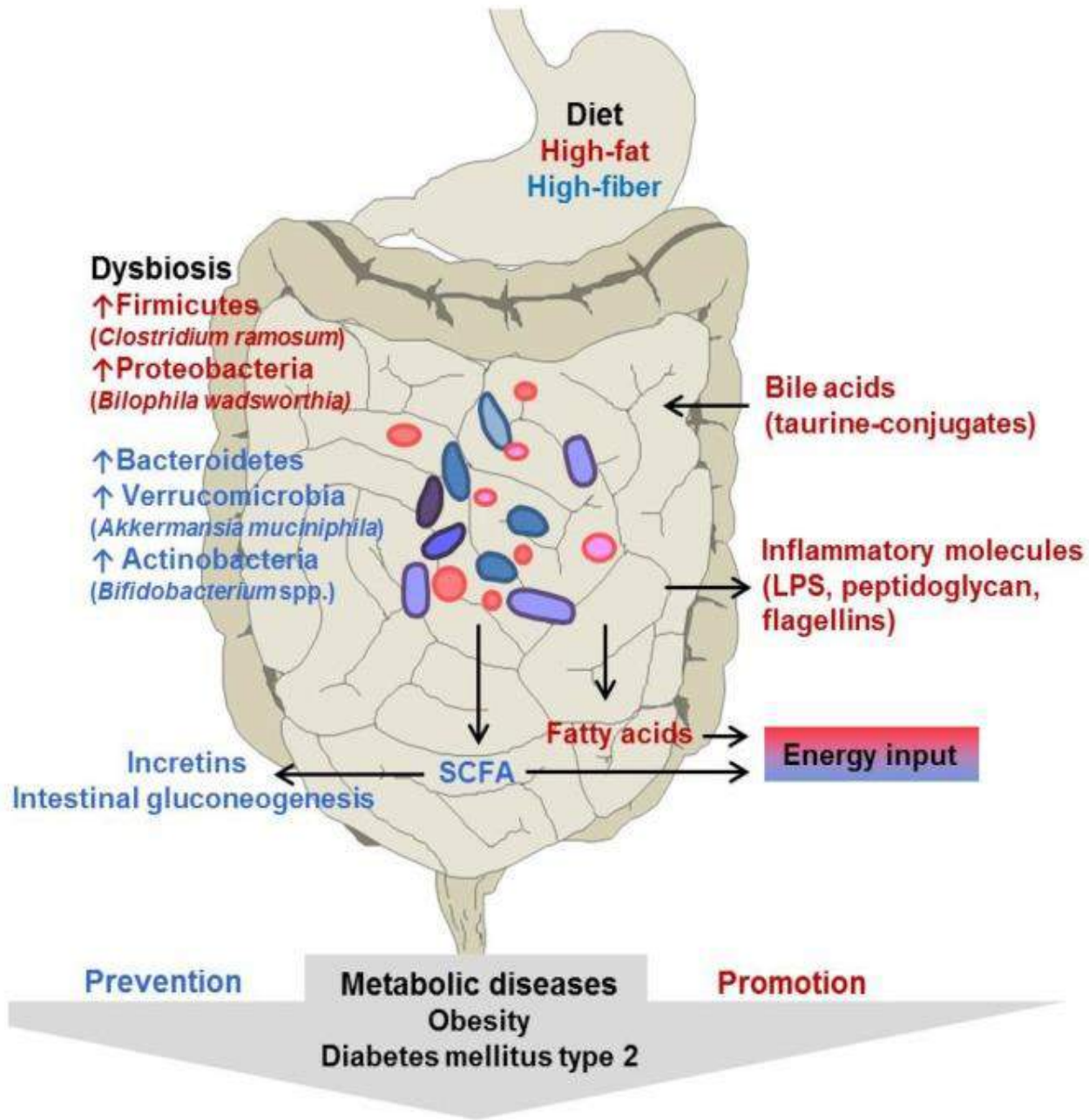
# Mikrobiyota & Besinsel yağ ilişkisi



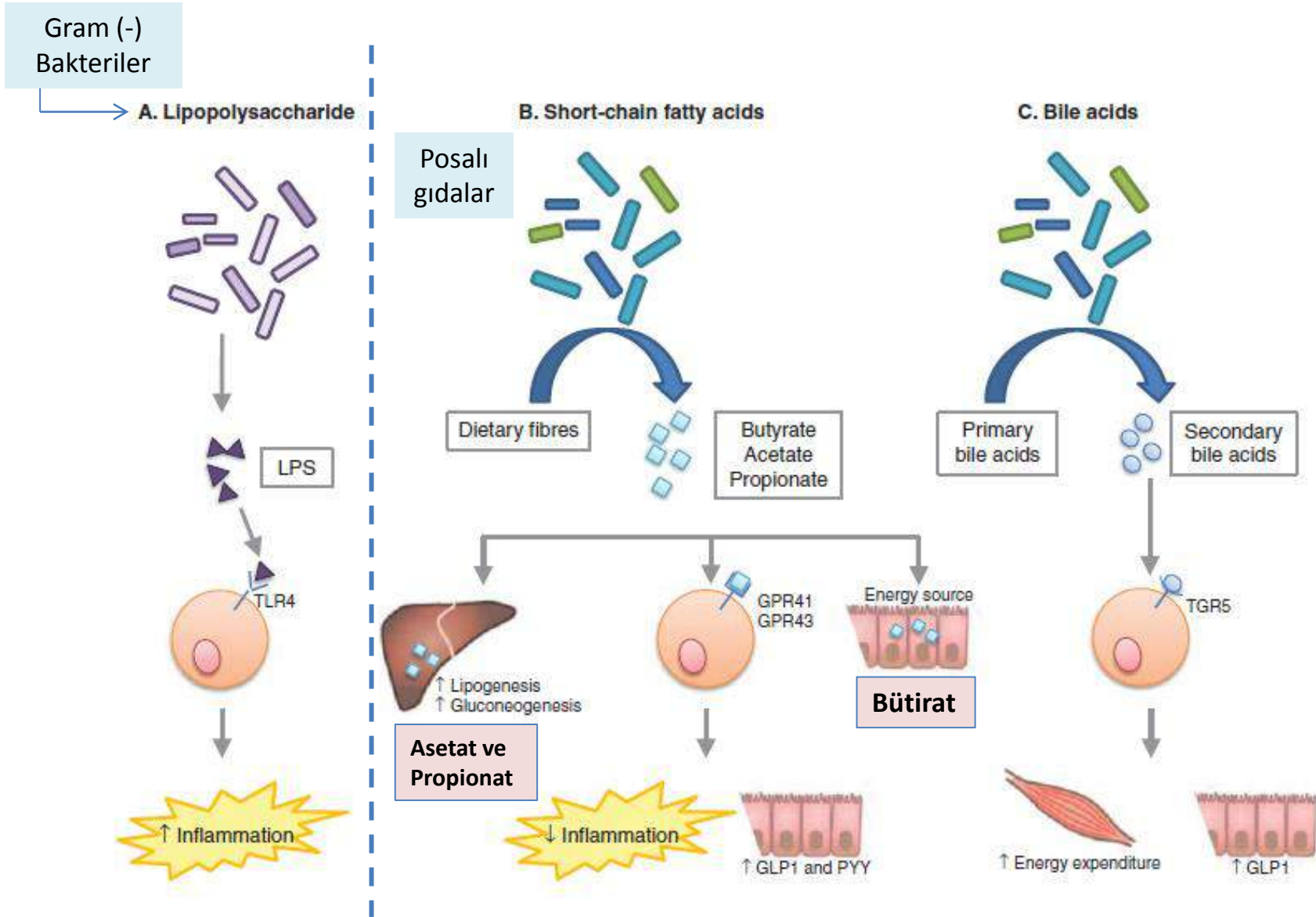
Yağdan zengin beslenme  
barsakta mikrobiyota dengesini bozar  
**«Mikrobiyal Disbiyozis»**

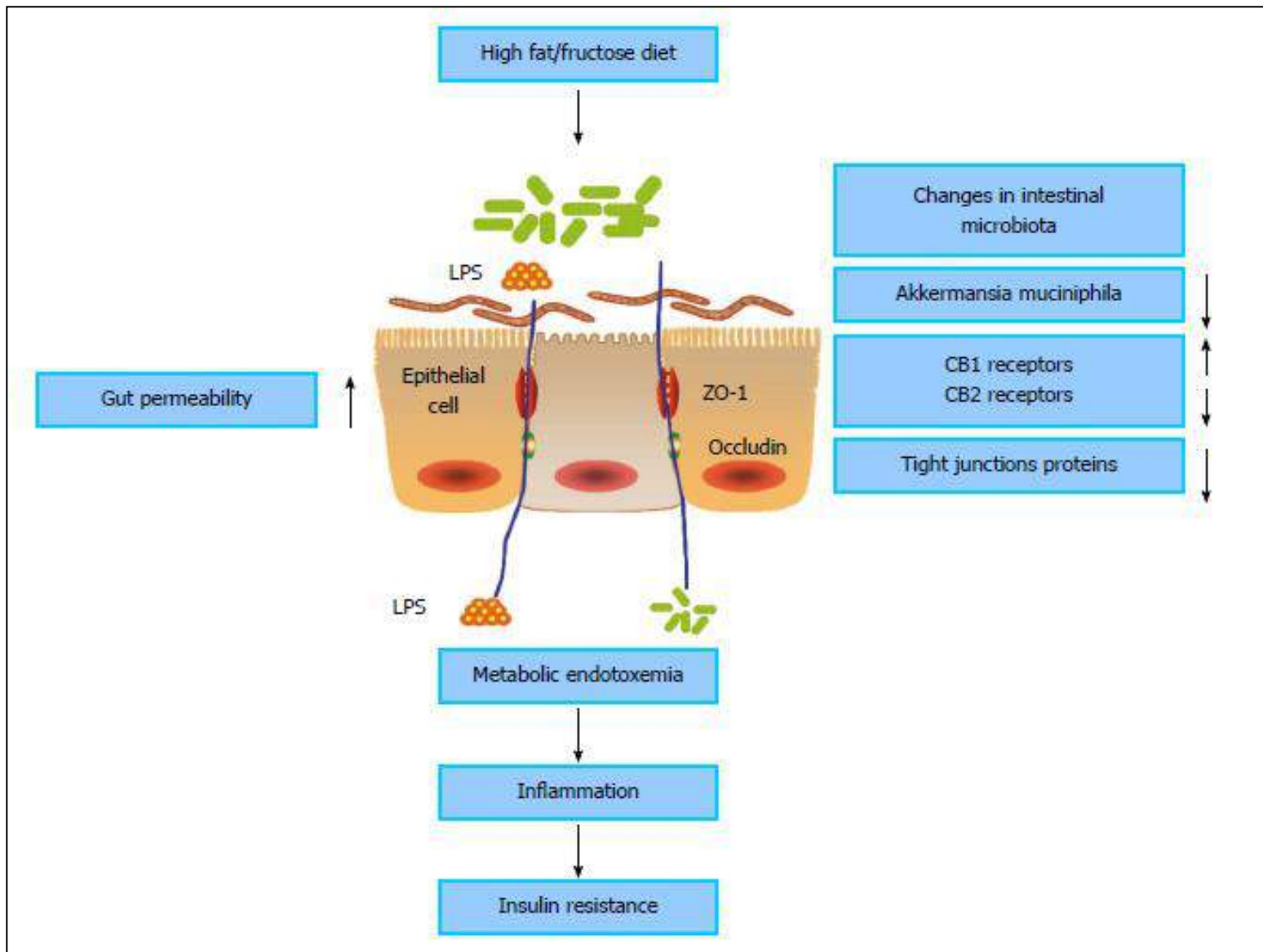
İnsan mikrobiyotası 2-4 gün içinde lifli diyetten  
protein içerikli diyete adapte olabilir.





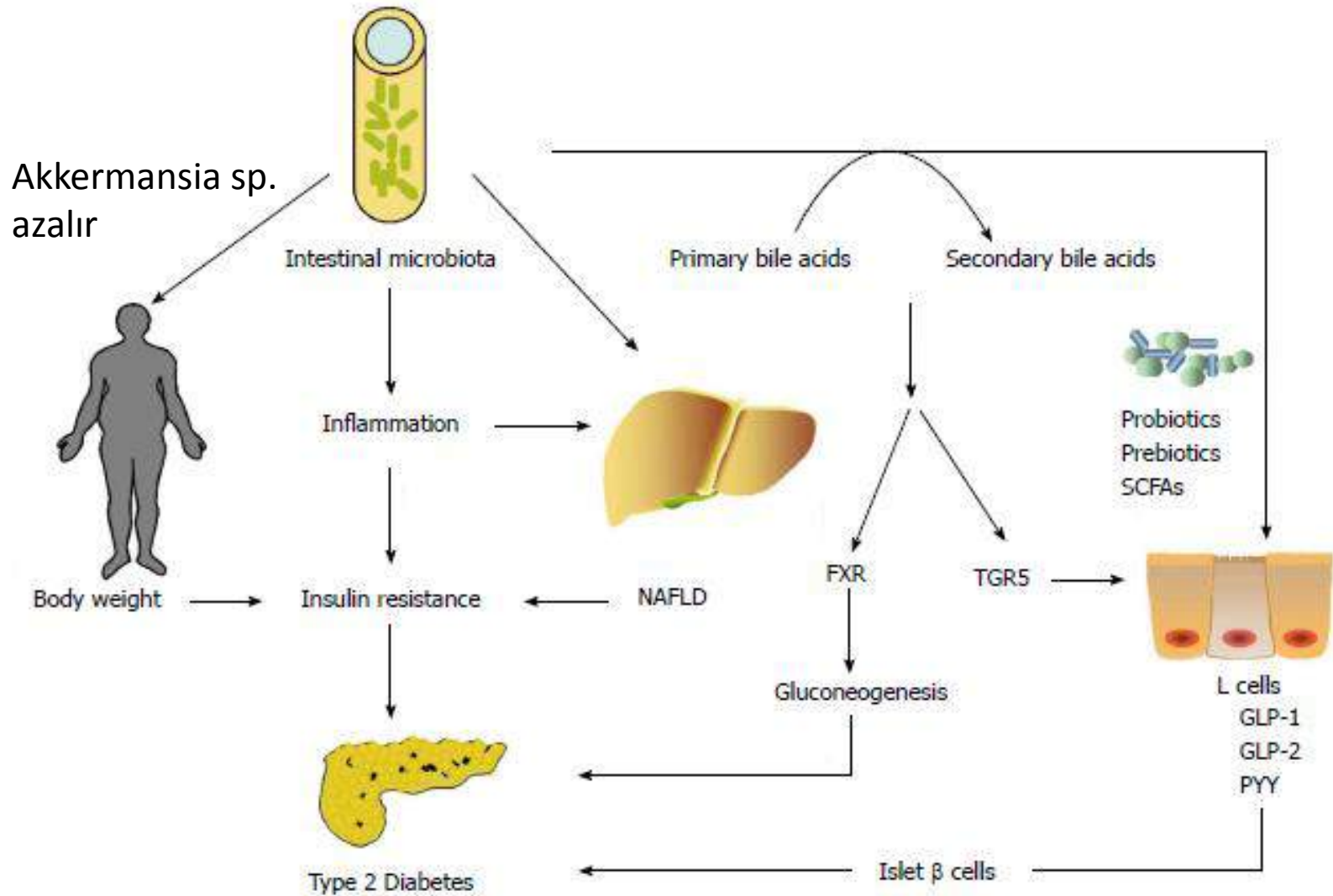
# İntestinal mikrobiyota ve Konakçı metabolizması





Han JL et al. Intestinal microbiota and diabetes. World J Gastro 2014

# Barsak mikrobiyotası ve Tip 2 DM



# GİS MİKROBİYATASININ METABOLİK HASTALIKLARDAKİ MUHTEMEL ETKİLEŞİMLERİ



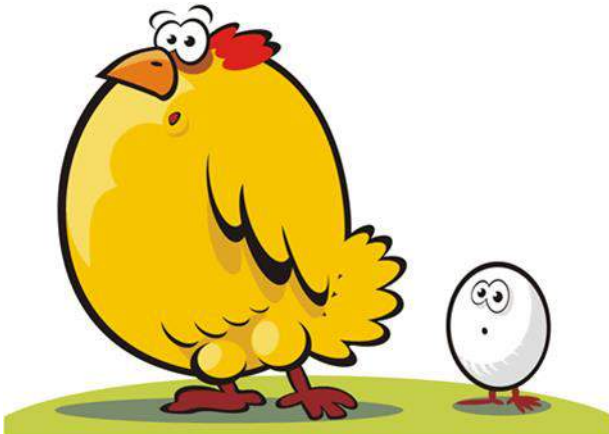


# Obezite ve Mikrobiyota

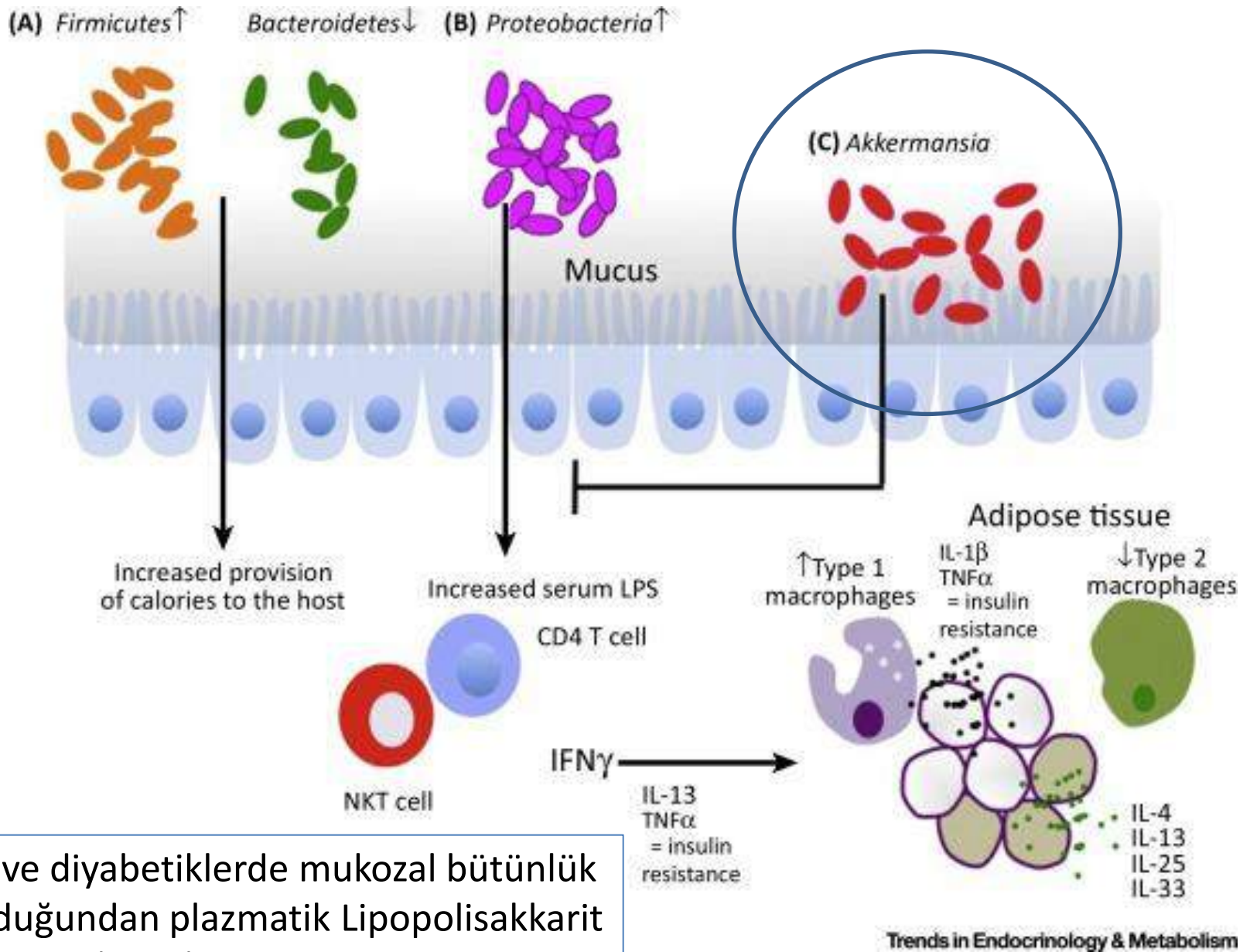
- İnsülin direncine bağlı obezite ve metabolik sendromda *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı zayıf ve sağlıklı obezlere göre artmıştır

*Firmicutes/Bacteroidetes* yönelik vancomycin+bacitrasin tedavisi obezitedeki insülin direncini GLP-1 artışı üzerinden düzelttiği gösterilmiştir.

FASEB 2016;29(6):2397



- 1- V. Tremaroli, F. Bäckhed. Nature 2012; 489: 242–249
- 2- Ley RE et al. Nature 2006;444:1022-23.



Obez ve diyabetiklerde mukozal bütünlük bozulduğundan plazmatik Lipopolisakkarit (pLPS) düzeyi artar.

# Obez ve DM hastalarında Mikrobiyota

- *Akkermansia* türlerinin oranında belirgin azalma gözlenir
- T2DM hastalarda butirat üreten bakterilerin oranı azalmıştır.
- İnsülin direnci, IGT ve obez hastalarda *Firmicutes* / *Bacteroidetes* dengesi bozulmuştur. *E.Coli* ve *Proteobacter* (gram negatif bakteriler) oranı artmıştır. Artan Gr(-) bakterilerin membranından dökülen LPS inflamasyonda artışa neden olur.
- Fare deneylerinde bu bakterilere etkili antibiyotik tedavisi verildiğinde LPS ve TNF $\alpha$  düzeyinin azaldığı görülmüş.

Rodes L et al. *J Microbiol Biotechnol.* 2013

Qin J et al. *Nature* 2012

Karlsson et al. *Nature* 2013

KH Allin et al. *EJE* 2015

# GİS MİKROBİYATASININ METABOLİK HASTALIKLARDAKİ MUHTEMEL ETKİLEŞİMLERİ







# Konakçıları nasıl yola getiririz?

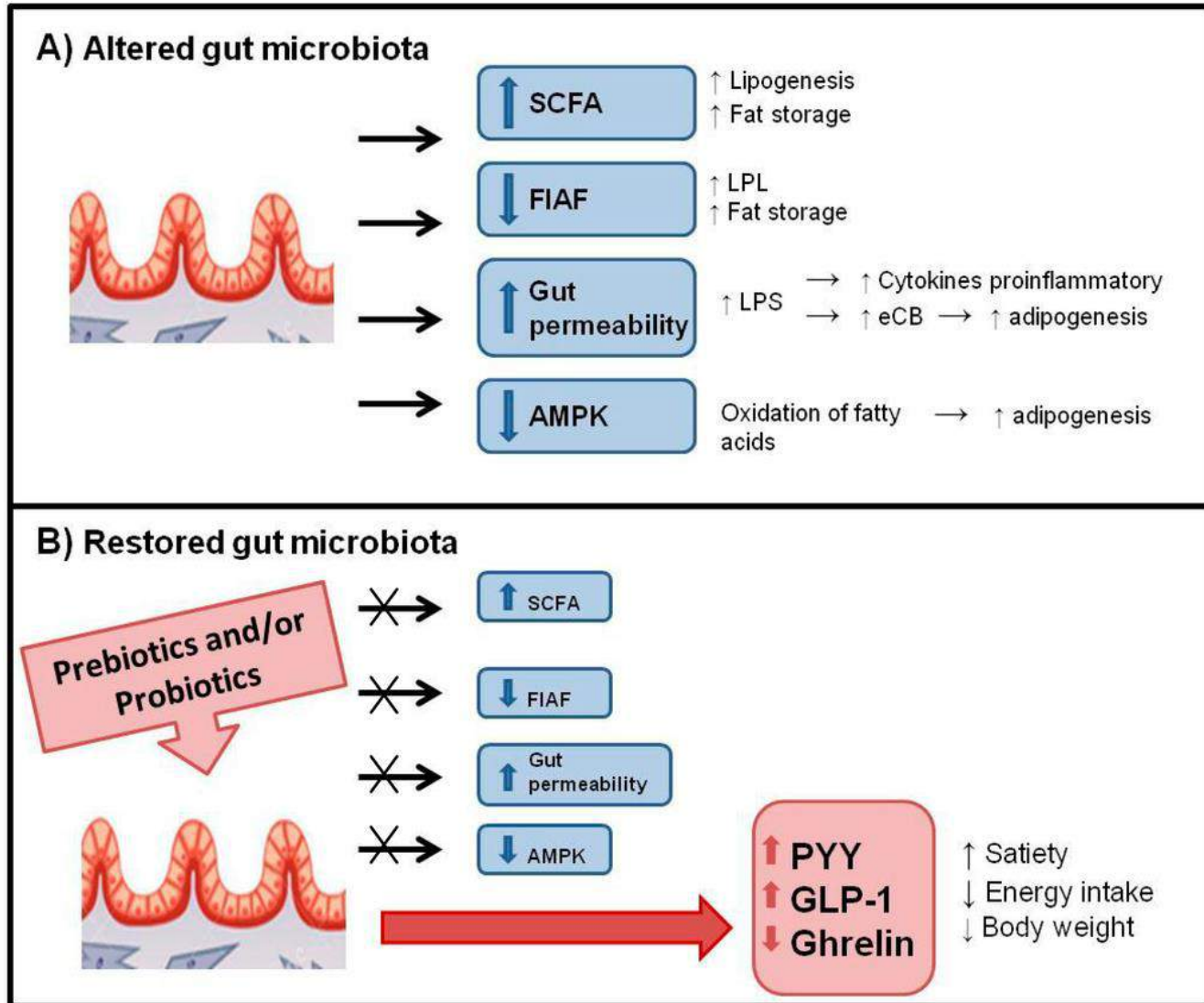
- Beslenme / alışkanlıkların değiştirilmesi
- Metformin ???
- Pre/Probiyotikler
- Antibiyotikler
- Gastrik bypass
- Fekal transplantasyon



# Metformin

- Yüksek yağlı diyetle beslenenlerde *Akkermansia* düzeyini artırarak glukoz metabolizmasına olumlu etki gösterir
- *Clostridium* ve *Eubacter* oranını azaltır
- *Enterobacterlerin* oranını artırır.
- İntestinal mikrobiyota dengesini yeniden inşa etmeye yardımcı olur.

# Pro / Prebiyotikler





# Probiyotikler

*Canlı mikroorganizmalardır.*

*Konakçıda yararlı flora değişikliği yaparlar.*

*Genelde Lactobasilus ve Bifidobacterium*

Yoęurt, kefir, peynir, ekmek, řarap, sirke, turřu, boza, tarhana, pastörize edilmemiş zeytin, hardal

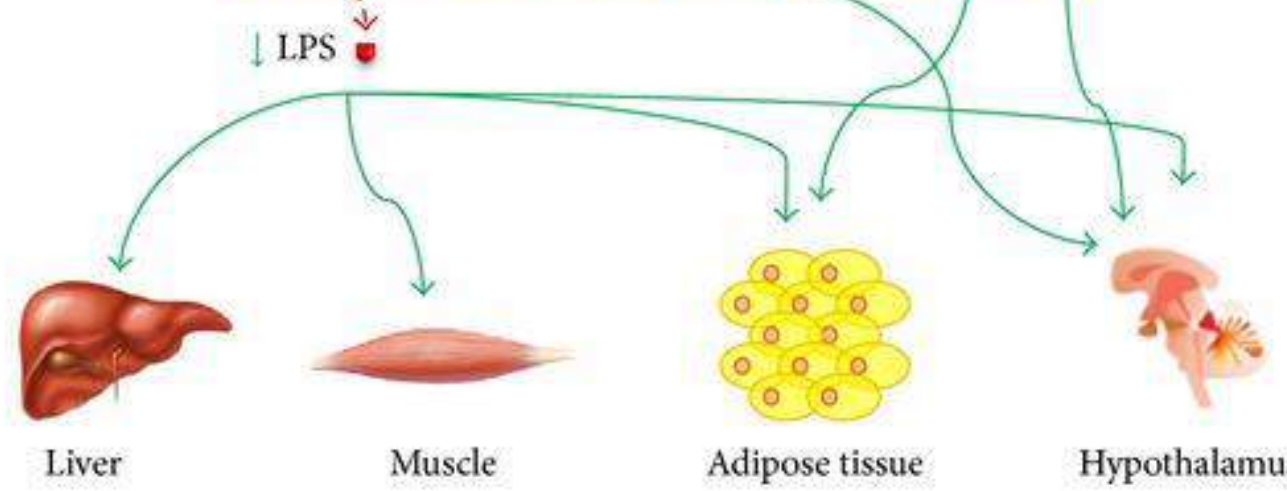
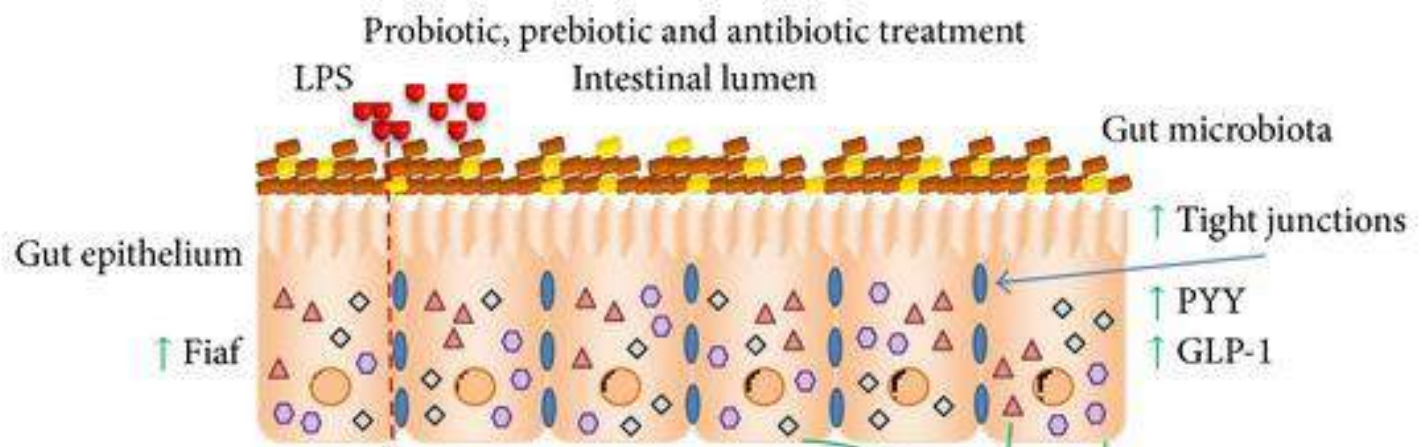


# Prebiyotikler

*Sindirilemeyen besin molekülleri içeren, yeterli uygulandığında uygulanan maddeyi sindirebilecek bakteri çoğalmasını sağlayan moleküller*

- Arpa, çavdar, buğday
- Kurubaklagiller, soğan, sarımsak, pırasa, bezelye kuşkonmaz, domates, yer elması, hindiba, yeşil sebzeler gibi gıdalar
- Muz, kırmızı meyveler
- Polifenol içeren besinler





↓ Inflammation	↓ Inflammation	↓ Inflammation	↓ Inflammation
↓ Macrophage infiltration	↓ S-Nitrosylation	↓ Macrophage infiltration	↓ Food intake
↑ Insulin sensitivity	↑ Insulin sensitivity	↑ Insulin sensitivity	↑ Insulin sensitivity



# Antibiyotikler

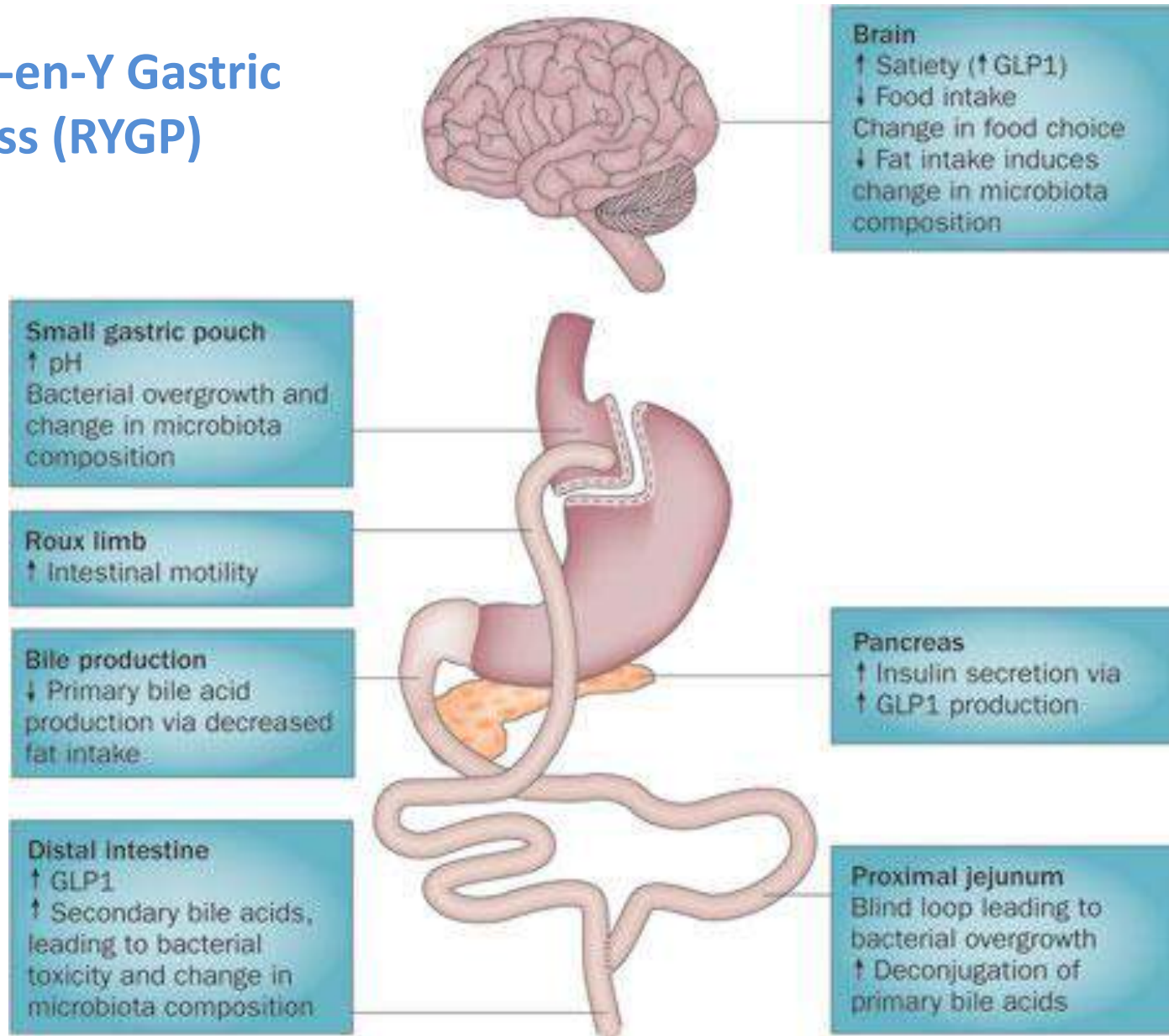
- Erken çocuklukta maruz kalınırsa obezite ile ilişkili problem yaratabilir. Ancak dar spektrumlu antibiyotik kul
- Var
- No
- Ancak 6 haftadan uzun süre antibiyotik kullanımı tam aksi olumsuz etkili

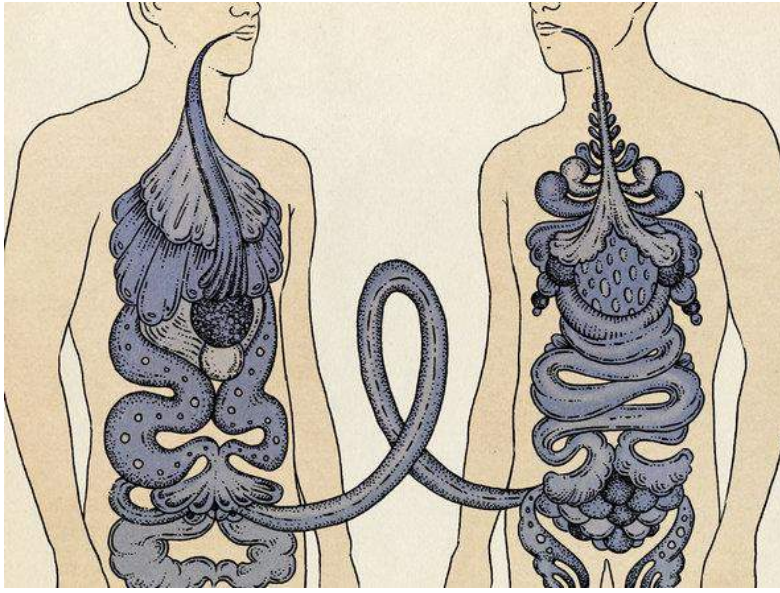
Ne zaman?  
Ne kadar?  
Hangisi?

# Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGP)

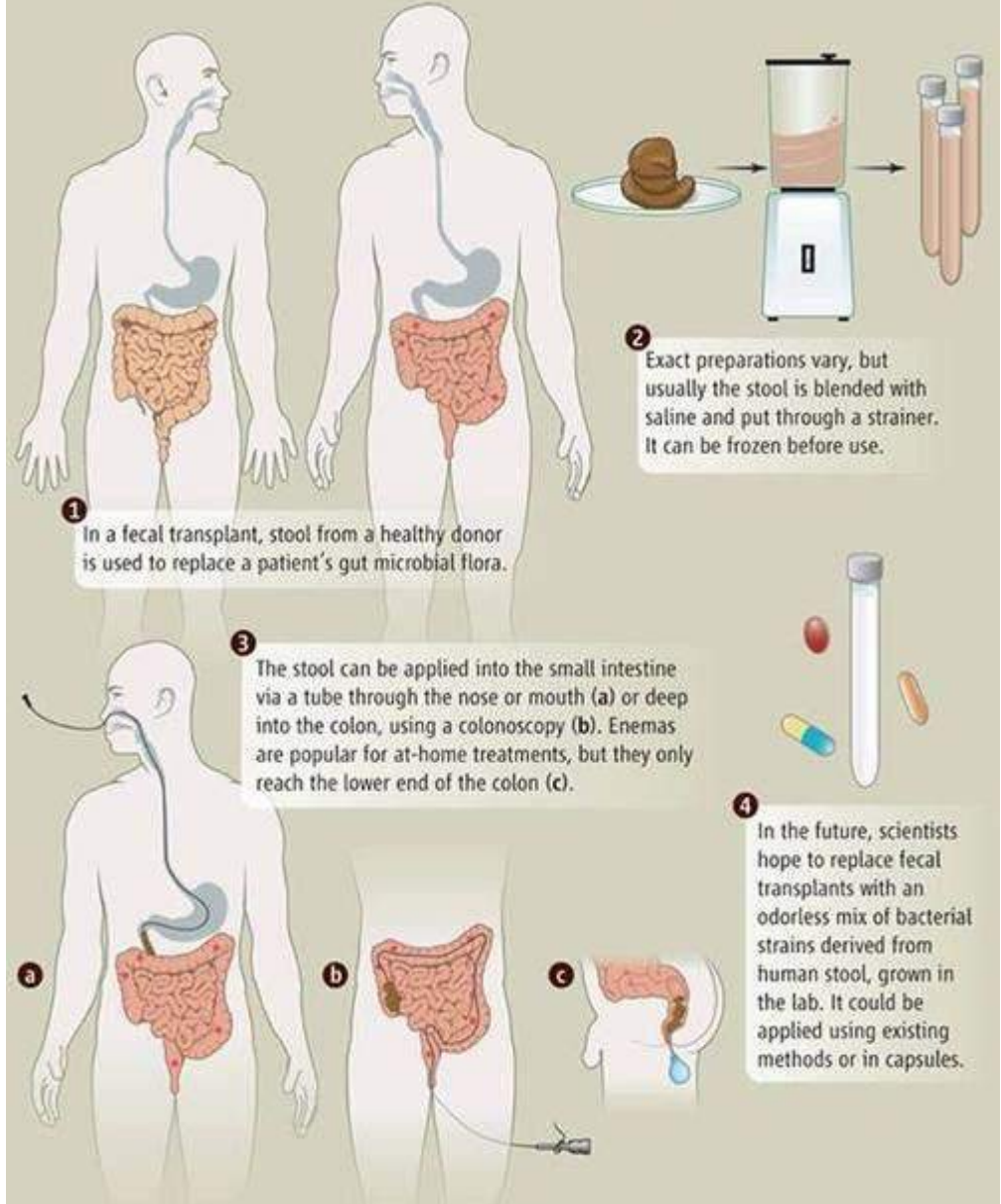
- Obez ve tip 2 DM hastalarda artmış olan *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı tersine döner. *E.Coli* düzeyi artar.
- İştah azalması nedeniyle yağlı gıda alımı azalır, primer safra asiti üretimi azalır. (Safra asiti havuzunda değişikliğe neden olur)
- Primer safra asitlerinin sekonder safra asitlerine dönüşümü ve GLP-1 sekresyonu artar

# Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGP)





## HOW FECAL TRANSPLANTATION WORKS



- 1- Sağlıklı donörden alınan gaita hastanın florası yerine yerleştirilmek üzere kullanılır
- 2- Genellikle gaita tuz ile karıştırılarak süzülür, gerekirse dondurulur
- 3- Gaita ince barsağa yerleştirilir (N/G veya kolonoskopi aracılığıyla, lavman kullanılırsa ancak kolonun son kısmına ulaşılabilir)
- 4- İleride daha uygun şartlarda uygulanması pratik yöntemler ??



**It's time to heal your gut!**

