

# Obezite ile Barsak Mikrobiyotası İlişkisi ve Obezitede Prebiyotikler ve Probiyotiklerin Kullanımı

## *Relationship Between Obesity and Intestinal Microbiota and Pre-and Probiotics Usage in Obesity*

Nur Arslan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Ünitesi, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Obezite, enerji alımı ve harcanması arasındaki dengesizlikten dolayı vücutta aşırı yağ birikmesidir. Obeziteye neden olan en önemli etyolojik etmenler genetik (kişisel yatkınlık) ve çevresel etmenlerdir (yaşam tarzı). Bu hipotez yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, obezitenin son 30 yıldaki artışı sadece genetik etmenlerle açıklanamamaktadır. Son yıllarda, obezite ve komplikasyonlarının gelişiminde barsak mikrobiyotasının da rol oynayabileceği anlaşılmıştır. Barsak flora bakterileri, vücudun yağlanmasıyla farklı mekanizmalarla (diyetteki liflerden enerji elde edilmesi, barsak permeabilitesinin regülasyonu, düşük düzeyde enflamasyonun artması, dokuların yağ asidi bileşiminin düzenlenmesi ve barsak kaynaklı peptit salgılanması gibi) etki göstermektedir. Obez insanların barsaklarında Bacteroidetes azalmakta ve Firmicutes artmakta, ayrıca barsaklarda bakteriyel çeşitlilikte de azalma olmaktadır. Ağırlık kaybı ile bu değişim geri dönmektedir. Bazı yeni çalışmalarda prebiyotik ve probiyotik kullanımının barsak florasını dengelediği ve ağırlık kaybına yardım ettiği de belirlenmiştir. Sonuç olarak, prebiyotikler, probiyotikler ve bunların kombinasyonları gibi bazı tedavilerin barsak mikrobiyotası üzerine olan etkilerinin ve böylece obezitenin tedavisi ve önlenmesinde kullanımının incelendiği büyük ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, barsak mikrobiyotası, probiyotikler, prebiyotikler

### ABSTRACT

Obesity results from the accumulation of excess fat tissue caused by imbalance between energy intake and expenditure. Genetic (host susceptibility) and environmental (lifestyle) factors are main etiologic causes of obesity. Although this hypothesis is widely accepted, the growing incidence of obesity over the last 30 years cannot solely be explained by genetic factors. Recent evidence suggests that enteric microbiota may play a significant role in the development of obesity and related complications. The intestinal microbiota may stimulate fat deposition in the body through several mechanisms: e.g., energy harvest from the dietary fibers, regulation of gut permeability, increasing low-grade inflammation, modulation of tissue fatty acid composition, and gut-derived peptide secretion. Human obesity is associated with a low abundance of intestinal Bacteroidetes and high abundance of Firmicutes, and with reduced bacterial diversity. Moreover, these changes can be reversed by weight loss. Some new studies showed that prebiotics and probiotics can modulate intestinal microbiota and help weight loss. In conclusion, long-term large-scale studies should be done using targeted interventions, including prebiotics, probiotics and combinations to manipulate gut microbiota in order to treat and prevent obesity.

**Keywords:** Obesity, gut microbiota, probiotics, prebiotics

### GİRİŞ

Obezite, alınan enerjinin harcanan enerjiden fazla olması nedeniyle, vücudun enerji dengesinin bozulması ve vücut ağırlığında artış olmasıdır. Ağırlık fazlalığı ve obezite, hem erişkinlerde hem de çocukluk yaş grubunda tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezite vücutta enflamasyonla giden bir süreçtir ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, hiperlipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, kanser

ve erken ölüm gibi çok sayıda komplikasyonu da beraberinde getirir (1-4). Genetik ve çevresel etmenler obeziteye eğilimi artırır. Beden kütle indeksi ile ilişkili 32 gen belirlenmiştir, ancak bu genlerdeki değişimler populasyonun %2'sinden azını etkilemektedir (5). Beden kütle indeksini etkileyen en önemli çevresel etmenler enerjiden zengin beslenme ve hareket azlığıdır. Son yıllarda barsaklardaki mikrobiyal değişimlerin obeziteye yatkınlık yarattığı belirlenmiştir (6).

#### İletişim/Correspondence:

Prof. Dr. Nur Arslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, Metabolizma Ünitesi, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: nur.arslan@deu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 24.03.2014

Kabul tarihi/Accepted: 26.08.2014

## Yağ Dokusu ve Önemi

Vücutta depolanan yağ sadece estetik bozukluğa yol açmaz, aynı zamanda çok sayıda komplikasyona neden olur. Adipositlerin en önemli görevi tokluk sırasında yağların trigliserid şeklinde depolanması, açlık durumunda da depolanmış olan yağların kana salınmasıdır. Bunun yanı sıra, yağ dokusu çok sayıda proteinin (adiponektin ve leptin gibi adipokinler) ve sitokinlerin (interlökin-6 ve tumor nekrozis faktör alfa gibi) sentezlendiği aktif bir endokrin organdır (7). Obezitenin ve komplikasyonlarının gelişimi, çok sayıda adipokin, sitokin ve hormonun görev aldığı son derece karmaşık mekanizmaları içerir (8). Karaciğer, obezitedeki sistemik enflamasyona katkıda bulunsa da, bu karmaşık kaskadı asıl kontrol eden organ yağ dokusudur.

## İntestinal Mikrobiota

İnsan barsakları 2000'den fazla türe ait en az 100 trilyon ( $10^{14}$ ) mikrobik hücrenin bulunduğu ve toplam olarak 1.5 kilogram ağırlığında, kalabalık ve heterojen olan mikrobiyal bir ekosistem içermektedir (9). Bu karmaşık sistemde bulunan bakteriler, ökaryotlar, virüsler ve arkeler hem birbiriyle hem de konakçıyla direkt olarak etkileşmektedirler (10). Günümüzde 16S ribozomal RNA yöntemiyle barsaklarımızda bulunan dominant bakteri filumlarının (bölüm) *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Spirochaetae* ve *Verrucomicrobia* olduğu saptanmıştır (11). Tüm intestinal mikrobiyal hücrelerin %90'dan fazlasını *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları oluşturmaktadır.

Barsak mikrobiotası, konakçı ile karşılıklı iletişimde olan bir partner şeklindedir. Buna karşın, mikrobiotadaki değişiklikler (disbiozis) obezite, diyabet, yağlı karaciğer hastalığı, ateroskleroz, alerjik hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi pek çok lokal ve sistemik hastalığa zemin hazırlamakta veya yol açmaktadır (6,11-15).

## Beslenme Biçimi ve Barsak Mikrobiyotası İlişkisi

Barsaklarımızda bulunan mikrobiyal ekosistem, beslenmemiz başta olmak üzere pek çok etmenden etkilenir, ancak barsak mikrobiyotası da vücut biçimimizi ve metabolik özelliklerimizi belirler. Barsak bakterilerinin, sindirilmiş besinlerden enerji alınması, daha sonra kullanılmak üzere bu enerjinin vücudun yağ depolarında depolanması ve mikrobiyal büyüme ve çoğalma için gerekli olan besin öğelerinin sağlanması şeklinde metabolik aktiviteleri bulunmaktadır (16,17). Gerçekten de bireyin barsak mikrobiyotasının bileşimi ve bu bakterilerin enerji dönüşümündeki etkisinin bireyi şişmanlığa yatkın hale getirdiği düşünülmektedir.

Beslenme alışkanlıkları barsak florasının bakteri bileşimini etkilemektedir. Diyet değiştirildiğinde 24 saatte bile florada değişiklikler başlamaktadır (18). Avrupa ve Afrika'da yaşayan 1-6 yaş arası çocuklar karşılaştırıldığında, Avrupa'lı çocukların barsaklarında bakteriyel çeşitliliğin daha az olduğu, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* miktarının fazla, *Bacteroides* ve *Actinobacteria* miktarının ise az olduğu saptanmıştır (19). Afrika'da yaşayan çocuklarda *Prevotella*, *Xylanibacter* ve *Treponema* saptanmış, Avrupa'da yaşayan çocuklarda ise bu bakteriler bulunmamıştır (19). Araştırmacılar bu farklılığın Afrika'lı çocukların enerjiden yoksun olan lifli besinleri çok miktarda tüketmelerine ve bu bakterilerin de özel enzimleriyle ksilan ve selülozlu parçalayabilme özelliklerine bağlamışlardır. Bunların yanı sıra, günlük enerji alımı arttığında üç gün içinde barsaklarda mikrobiyal değişim olmaktadır (20). Bu değişimin, dışkı ile her gün atılması gereken yaklaşık 150 kkal enerjinin vücuda alınması anlamına geldiği hesaplanmıştır (20).

## Vücut Bileşimi ve Barsak Mikrobiyotası İlişkisi

Barsaklarımızda bulunan bakterilerin vücut bileşimi ile ilişkisinin olabileceği ilk kez hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Genetik olarak şişman olan *ob/ob* farelerde kontrol grubundaki farelere göre intestinal mikrobiyal sistemdeki bölüm dengesinin *Bacteroidetes*

miktarının azalması ve *Firmicutes* miktarının artması şeklinde bozulduğu belirlenmiştir. Hem obez hayvanlar hem de zayıf olanlar aynı polisakkaritten zengin diyetle beslendiklerinden, bu farklılığın beslenmeden çok obezitenin varlığı ile açıklanabileceği belirtilmiştir. Bunlara ek olarak, obez hayvanlarda Bifidobakterler'de de azalma olmaktadır (21).

Obez insanlarda yapılan çalışmalarda da hayvan çalışmalarına benzer şekilde bakteriyel çeşitliliğin azaldığı, ayrıca *Bacteroidetes* azalması ve *Firmicutes* artışının ortaya çıktığı saptanmıştır (22-24). Obez çocuklarda yapılan çalışmalarda da erişkinlere benzer mikrobiyal değişimler saptanmıştır (25-30). Ortaya çıkan patolojik bulgular ağırlık normale döndüğünde tekrar eski haline dönmektedir (6,27,31). Bifidobakterler insan barsak ekosisteminde dominant bir bakteri popülasyonu olmamakla beraber, Bifidobakter miktarında azalma obez mikrobiyotasında görülen en önemli değişiklik olarak kabul edilmektedir ve özellikle tedavide hedef alınması gereken bakteri popülasyonunun Bifidobakterler olduğu belirtilmektedir (32).

### **Barsak Mikrobiyotası ve Obezite İlişkisinin Mekanizmaları**

Batı tipi yağlı ve enerjiden zengin beslenme barsak mikrobiyotasını değiştirir, enflamasyona ve yağ dokusunda birikime neden olur. Barsak bakterilerindeki değişimin obezite ve metabolik sendrom gelişme sürecine etkileri bir kaç başlık altında toplanabilir. Çok sayıda hayvan çalışması enerji dengesi ve yağlanmada barsak flora bakterilerinin önemli rollerinin olduğunu, bu etkilerini farklı mekanizmalarla (diyetten enerji elde edilmesi, lipopolisakkarit aracılı kronik enflamasyon, dokularda yağ asidi birikiminin düzenlenmesi ve barsak kaynaklı peptit salgılanması gibi) gerçekleştirdiklerini göstermiştir (33).

**Diyetten enerji elde edilmesi ve enerji üretim fazlalığı:** “Germ-free” (gnotobiyotik) farelerle karşılaştırıldığında, laboratuvarında yetiştirilen farelerin daha az besin tüketmelerine rağmen %40 daha fazla vücut yağına sahip oldukları

saptanmıştır. Normal farelerin barsaklarındaki bakteriler gnotobiyotik farelere nakledildiğinde, besin tüketiminde değişim olmamasına rağmen iki hafta içinde vücut ağırlığında %60 artış olduğu görülmüştür (34). Barsak bakterileri barsaklarımızdaki besin öğelerinden (liflerden) enerjinin ayrışmasını, kullanılabilirliğini ve depolanmasını kolaylaştırmaktadırlar (20,35-37). Özellikle obezlerde artan *Firmicutes* filumu barsaklardaki liflerden çok fazla miktarda kısa zincirli yağ asidi üretebilen ve bunların besin olarak kullanılmasını sağlayan bakterilerden oluşmaktadır (17).

**Fiaf (fasting-induced adipocyte factor):** Barsak bakterileri, besinlerden enerji üretilmesinin yanı sıra, bu enerjinin vücuda alınması ve kullanılması için de bazı düzenlemeler yaparlar. “Germ free” farelerin barsaklarında Fiaf (fasting-induced adipocyte factor - ANGPTL4) adı verilen bir ekspresyon faktörü fazla üretilmektedir (34). Fiaf, lipoprotein lipazı inhibe eder, trigliseridlerden yağ asitlerinin ayrılmasını ve dokular tarafından alınmasını önler. Fiaf “knockout” farelerle yapılan çalışmalarda, barsak bakterilerinin intestinal Fiaf üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Fiaf supresyonu lipoprotein lipaz aktivitesinin artmasına ve enerjinin yağ olarak depolanmasına neden olmaktadır (38).

**Barsak permeabilite artışı ve enflamasyon:** Enflamasyon, ağırlık artışı için anahtar bileşendir. Hayvan çalışmalarında, yağlı beslenmenin intestinal enflamasyon ve permeabilitede artışa neden olduğu, enflamasyonun tek başına bile ağırlık artışı artırdığı ve enflamasyon önlendiğinde, fareler yağlı beslenseler bile ağırlık artışı olmadığı saptanmıştır. Barsak florasında değişim olması, tight junction proteinleri olan “occludin” ve “zona occludens-1” (ZO-1) ekspresyonlarının azalmasına ve barsak mukoza permeabilitesinin artmasına yol açar, bu durum da endotoksemi ile sonuçlanır (39). Bifidobakterler GLP-2 (glukagon like peptit) üretimini stimüle eder, GLP-2 ise ZO-1 ve occludin ekspresyonlarını stimüle eder ve barsak permeabilitesinin azalmasını sağlar (40). İnsan çalışmalarında, düşük düzeyde endotoksemimin fazla yağlı beslenme, obezite, yağlı karaciğer hastalığı ve diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42).

**Barsak hormonlarının salınması:** İntestinal mikrobiyal sistem, enteroendokrin hücrelerin işlevlerini regüle ederek çok sayıda barsak hormonunun salınmasını kontrol eder. Fermente olabilen karbohidrattan zengin beslenme, kısa zincirli yağ asitlerinin aşırı üretilmesine ve bu da spesifik reseptörleri (GPR 41/43) aktive ederek yağ depolanmasına katkıda bulunmaktadır. *Gpr41* -/- germ-free farelerde barsak motilitesini azaltan bir hormon olan “peptit YY” ekspresyonunun az olduğu, bu durumda barsak geçiş süresinin kısaldığı ve besinlerden fazla enerji açığa çıkarıldığı gösterilmiştir (43). Enterik bakterilerin hem barsaklarda hem de yağ dokusunda iştah düzenleyici bir sistem olan “cannabinoid” sistem reseptörleri üzerine etkili olduğu saptanmıştır. “Cannabinoid” sistem obezlerde fazla aktive olmaktadır. Yağ dokusunda, CB1 reseptörlerinin aktive olması adipogenezini artırırken, CB2 reseptörlerinin aktivasyonu yağ dokusundan enflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır.

### **Obezitede Pre- ve Probiyotiklerin Kullanımı ve Olası Etki Mekanizmaları**

Obezlerde barsak florasında değişimler olduğunun gösterilmesi nedeniyle prebiyotiklerin ve probiyotiklerin obezite tedavisinde kullanılabileceği fikri ortaya çıkmış ve son yıllarda prebiyotiklerin ve probiyotik etkili bakterilerin (özellikle de Laktobasiller ve Bifidobakterlerin), vücut ağırlığı kaybına etkisini araştırmak amacıyla çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır.

Prebiyotik verilen veya yağlı diyetle beslenen farelerle yapılan çalışmalarda intestinal geçirgenliğin ve metabolik endotoksemisinin azaldığı gösterilmiştir (16,32,44). Ayrıca obez hayvanlarda prebiyotik verilmesiyle adipositede ve insülin direncinde de azalma saptanmıştır. Yapılan az sayıda insan çalışmasında da prebiyotiklerin farklı sürelerde (3-4 ay) verilmesiyle doyunluk hissinde artış, ağırlık kaybı (1 kg-15 kg arasında değişmekte), beden kütle indeksinde azalma, insülin ve LDL-kolesterol düzeylerinde düşme saptanmıştır (45).

Obezite tedavisinde probiyotiklerin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda farklı süre ve dozlarda farklı bakteriler (genellikle Laktobasil ve Bifidobakter suşları) veya bunların farklı kombinasyonları kullanılmıştır. Hayvan çalışmalarında, Laktobasil ve Bifidobakter kullanılması ile adiposit hücre büyüklüğünün ve vücut yağ miktarının azaldığı saptanmıştır (46). Ayrıca farelere VSL#3 (Sekiz probiyotik bakterinin karışımı [*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*] verildiğinde, insülin direncinin gelişiminde de önemli rol oynayan ve fazla yağlı beslenme sonucu aktive olan nukleer faktör kappa B (NF κB) ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir (47). Yapılan insan çalışmalarında farklı tür probiyotikler, farklı dozlarda ve değişken sürelerde (6-8 hafta) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda antropometrik parametrelerde belirgin düzelme olmamakla beraber, lipit profili, insülin direnci gibi metabolik sendromun bileşenlerinde farklı düzeylerde düzelmeler gösterilmiştir (48). Bazı çalışmalar probiyotik kullanım sürelerinin kısa olması nedeniyle daha uzun süreli kullanımların beden kütle indeksini azaltma üzerine etkin olabileceğini belirtmektedirler. Genel olarak farklı çalışmalardan elde edilen bulgular probiyotik kullanımının farklı mekanizmalarla (mukozal geçirgenliği ve endotoksemiye azaltarak, tümör nekrozis faktör alfa düzeyini azaltarak, Fiaf ekspresyonunu artırarak, leptini düşürüp adiponektini artırarak, insülin sensitivitesini artırarak, oksidatif stresi azaltarak, sempatik sistem aktivitesini artırmak yoluyla yağ dokusunda termogenezini uyararak ve lipolizi artırarak, diyetle aldığımız linoleik asitten konjuge linoleik asit üretimini sağlayarak) etki gösterdiğini saptamışlardır (49).

Probiyotiklerin erken çocukluk döneminde kullanımı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Luoto ve arkadaşları, gebeliğin son ayında annelere ve doğumdan sonra 6 ay bebeklere *Lactobacillus rhamnosus* verilmesinin ilk 10 yaşta fazla ağırlık artışına engel olduğunu saptamışlardır (50). Ancak bu verilerin tüm topluma uygulanabilir olması için daha başka çalışmalar tarafından da desteklenmesi gereklidir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, barsak mikrobiyotası beslenme ile yakından ilişkilidir. Sağlıklı beslenmek sağlıklı bir floraaya sahip olmak anlamına gelmektedir. Beslenmenin yağlı ve enerjiden yüksek olması barsak bakterilerinin sayısını ve bileşimini değiştirir, bu durum da enflamasyon ve endotokseminin ortaya çıkmasına, bazı sitokinlerin salınmasına, ayrıca yağ depolanması ile ilgili proteinlerin ekspresyonu olmasına neden olur. Tüm bu değişimlerin net etkisi vücutta yağ depolanması ve ağırlık artışıdır. Obezitenin ve komplikasyonlarının tedavisinde prebiyotiklerin ve probiyotiklerin kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalar çok fazla sayıda olmamakla beraber pre- ve probiyotik kullanımının florayı değiştirdiği, enerji ile ilgili protein ekspresyonlarını olumlu yönde etkilediği ve ağırlık artmasını önlediği gözlenmektedir. Günümüzde bir dünya sorunu olan obezitenin tedavisinde pre- ve probiyotiklerin etkinliğinin tüm dünyaya uygulanması için bu konuda farklı içerik, doz, süre ve kombinasyonlarla yapılacak daha fazla araştırmanın sonuçlarına gereksinime duyulmaktadır.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

- Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005;47:23-27.
- Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Çakmakçı H, Hizli S, Tuncel SA. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:68-75.
- Iughetti L, De Simone M, Verrotti A, Iezzi ML, Predieri B, Bruzzi P, et al. Thirty-year persistence of obesity after presentation to a pediatric obesity clinic. *Ann Hum Biol* 2008;35:439-48.
- Balakrishnan PL. Identification of obesity and cardiovascular risk factors in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2014;61:153-171.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-948.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-1023.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905-1914.
- Arslan N, Erdur B, Aydın A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr* 2010;47:829-839.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65-80.
- Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001;292:1115-1118.
- Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab* 2013;63 Suppl 2:28-40.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012;148:1258-1270.
- Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006;59:1639-1650.
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013;62:1505-1510.
- Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:639-646.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-469.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-108.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14691-14696.
- Jumpertz R, Duc Son L, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94:58-65.
- Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11070-11075.
- Angelakis E, Armaugom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7:91-109.
- Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013;148:563-569.
- Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, Zoetendal EG, Erbil R, Greve JW, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:E607-E615.
- Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013;5:10.
- Xu P, Li M, Zhang J, Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol* 2012;2:283.
- Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1906-1915.
- Ismail NA, Ragab SH, ElBaky AA, Shoeib ARS, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci* 2011;3:501-507.
- Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-538.

30. Karlsson CL, Onnerfält J, Xu J, Molin G, Ahrné S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:2257-2261.
31. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA, et al. Shifts in Clostridia, Bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758-767.
32. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
33. Esteve E, Ricart W, Real JMF. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiota co-evolve with insulin resistance? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:483-490.
34. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-15723.
35. Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, Bruckner-Kardoss E. Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germ free Wistar rats. *Lab Anim Sci* 1983;33:46-50.
36. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-484.
37. 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;444:1027-1031.
38. Mandard S, Zandbergen F, Tan NS, Escher P, Patsouris D, Koenig W, et al. The direct peroxisome proliferator-activated receptor target fasting-induced adipose factor (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increased by fenofibrate treatment. *J Biol Chem* 2004;279:34411-34420.
39. Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS One* 2012;7:e34233.
40. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, 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;90:1236-1243.
41. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1286-1292.
42. Hawkesworth S, Moore SE, Fulford AJ, Barclay GR, Darboe AA, Mark H, et al. Evidence for metabolic endotoxemia in obese and diabetic Gambian women. *Nutr Diabetes* 2013;3:e83.
43. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16767-16772.
44. Parnell JA, Raylene AR. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Clin Nutr* 2012;107:601-613.
45. Genta S, Cabrera W, Habib N, Pons J, Carillo IM, Grau A, et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr* 2009;28:182-187.
46. Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, et al. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:1656-1661.
47. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008;49:821-830.
48. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:636-643.
49. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition* 2013;29:591-596.
50. Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes* 2010;34:1531-1537.