

بررسی ارتباط بین ترکیب میکروبیوتای روده‌ای و بروز مقاومت به انسولین، یک مرور مکانیسمی

بهینا فروزانمهر^۱، محمدامین همتی^۱، مجید اسلامی^۲، حبیب یاری بیگی^{۳*}

۱ - کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲ - مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۳ - گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۴ - مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۰۶

چکیده

بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک در انسان است. این بیماری مزمن با بسیاری از موارد مرگ‌ومیر یا ناتوانی و کاهش کیفیت زندگی در انسان ارتباط مستقیم دارد و علیرغم تلاش‌های صورت گرفته شیوع آن همچنان رو به افزایش است. مطالعات نشان می‌دهند که دیابت از عوامل خطر اصلی بروز بیماری‌های قلبی عروقی است و افزایش شیوع آن مستقیماً موجب افزایش احتمال بروز این بیماری‌ها می‌گردد. بنابراین تحقیقات گسترده‌ای در خصوص زمینه‌های بروز این بیماری در سراسر جهان صورت گرفته است. در کنار فاکتورهایی همچون چاقی و کم تحرکی، مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوم روده ممکن است به تولید عوامل التهابی یا ضد التهابی کمک کند که می‌توانند به تنظیم عملکرد انسولین و سطح قند خون کمک کنند. در نتیجه، تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده می‌توانند مستقیماً به تغییرات در سیگنالینگ انسولین و سطح قند خون منجر شده و زمینه‌ساز بروز دیابت می‌گردد. میکروبیوتای روده‌ای یک ترکیب پیچیده از میکروارگانیسم‌های ساکن در روده انسان است که فعالیت‌های فیزیولوژیک بسیاری را انجام می‌دهند. اما شواهد نشان می‌دهند که در بیماران دیابتی ترکیب میکروبیوم روده‌ای ممکن است با تغییراتی همراه باشد که می‌تواند به توازن متابولیک بدن و ایجاد مقاومت به انسولین کمک کند؛ بنابراین تغییر در ترکیب این فلور طبیعی می‌تواند موجب تغییر متابولیسم و بروز دیابت گردد. گرچه هنوز مکانیسم‌های میانجی به‌خوبی شناسایی نشده‌اند. بنابراین در مطالعه مروری حاضر برخی شواهد مربوط به نقش میکروبیوتای روده‌ای در بروز دیابت ارائه شده و مکانیسم‌های واسطه معرفی شده‌اند. از این مقاله نتیجه‌گیری شد که هر عاملی که منجر به تغییر ترکیب میکروبیوتای روده‌ای گردد می‌تواند از مسیرهای مختلف معرفی شده زمینه‌ساز بروز دیابت باشد.

کلمات کلیدی: دیابت، مقاومت به انسولین، میکروبیوتای روده، التهاب، اکسیداسیون اسید چرب

*نویسنده مسئول: حبیب یاری بیگی

آدرس: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

پست الکترونیک: habib.yari@yahoo.com

مقدمه

بیماری دیابت شیرین (Diabetes Mellitus: DM) شایع-ترین بیماری متابولیک در انسان بوده که با بروز اختلال در ترشح انسولین و یا نقص در پاسخ محیطی به آن بروز می کند (Galicia-Garcia et al., 2020, Banday et al., 2020). این بیماری مزمن با ایجاد اختلال در مسیرهای متابولیکی فیزیولوژیک در متابولیسم کربوهیدرات ها و لیپیدها موجب القای مسیرهای پاتولوژیک مانند مسیر هگروزآمین یا مسیر پلی اول می گردد (Banday et al., 2021, Ohiagu et al., 2020). در نتیجه القای این مسیرها مواد جانبی آسیب رسان مانند رادیکال های آزاد فراوان تولید شده که منشا بروز اختلال در عملکرد سلولی و بافتی در بسیاری بافت های بدن می باشد (Yaribeygi et al., 2021, Maruhashi and Higashi, 2020a). در واقع دیابت شیرین کنترل نشده عامل بروز یک سری وسیع از اختلالات تحت عنوان مشکلات دیابتی (diabetic complications) می باشد (Cole and Florez, 2020). در حال حاضر حدود ۵۵۰ میلیون فرد دیابتی در جهان وجود دارد و تخمین زده شده است که این میزان تا ۱۰ سال آینده حدوداً دوبرابر می گردد (Gregory et al., 2022, Lovic, 2022, Sun et al., 2022). همچنین بسیاری از موارد مرگ و میر در انسان به طور مستقیم یا غیرمستقیم ناشی از دیابت کنترل نشده می باشد (Sun et al., 2022, Smokovski and Smokovski, 2021, Gregory et al., 2022). در ایران شیوع این بیماری حدود ۱۵٪ می باشد که روند آن همچنان هم رو به افزایش است (Khamseh et al., 2021).

بیماری DM معمولاً به سه دسته اصلی شامل نوع ۱، نوع ۲ و دیابت بارداری طبقه بندی می شود (Genuth et al., 2021). دیابت نوع ۱ (T1DM) یا دیابت شیرین وابسته به

انسولین (IDDM) عمدتاً به دلیل کاهش انسولین گردش خون ناشی از نارسایی سلول های بتای پانکراس می باشد (Genuth et al., 2021). دیابت نوع ۲ (T2DM) یا دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NIDDM) که شایع ترین شکل DM است و حدود ۹۵٪ از کل موارد دیابت را شامل می شود، به مقاومت به انسولین در بافت های محیطی مربوط می گردد (Genuth et al., 2021). دیابت بارداری شکل دیگری از دیابت است که احتمالاً به دلیل تغییرات هورمونی در زنان باردار ایجاد می شود (Genuth et al., 2021). همچنین، اشکال دیگری از DM با شیوع کمتر مانند LADA^۱ (دیابت خودایمنی نهفته در بزرگسالان)، دیابت با شروع بلوغ جوانان (MODY^۲)، دیابت ثانویه به شرایط مختلف مانند پانکراتیت و دیابت ثانویه به برخی داروها مانند کورتیکواستروئیدها وجود دارد (Yaribeygi et al., 2020b).

همان طور که توضیح داده شد، T2DM رایج ترین شکل دیابت است و ارتباط نزدیکی با نقص در سیگنالینگ سلولی هورمون انسولین و مقاومت به انسولین در بافت های محیطی دارد (Yaribeygi et al., 2020b). مقاومت به انسولین در واقع بروز اختلال در کارکرد هورمون متابولیکی انسولین در بافت های محیطی می باشد (Yaribeygi et al., 2019). گرچه علت اصلی بروز مقاومت به انسولین شناسایی نشده است اما عوامل زیادی در بروز آن دخیل می باشند (Yaribeygi et al., 2019). یکی از این عوامل بروز که اخیراً مطالعات فراوانی بر روی آن انجام شده است میکروبیوتای روده ای می باشد (Caricilli and Saad, 2013, Gojda and Cahova, 2021). میکروبیوتای روده ای ترکیب فلور طبیعی بدن در روده ها می باشد که نقش بسیار مهمی در بسیاری روندهای

² Maturity-Onset Diabetes of the Young

¹ Latent Autoimmune Diabetes in Adults



(SHC) و پروتئین APC^6 فعال می‌شود که در نهایت یک محل اتصال مناسب برای اتصال IRS-1 فراهم می‌کنند (Saltiel, 2021). پروتئین IRS-1 فعال شده به $PI3K^5$ متصل می‌شود و آن را فعال می‌کند و این کیناز نیز به نوبه خود تبدیل $PIP2$ (فسفاتیدیل ۴،۵-بیس فسفات) به $PIP3^6$ را کاتالیز می‌کند (Saltiel, 2021). آنزیم $PIP3$ خود یک فعال کننده قوی برای PKB (پروتئین کیناز B، همچنین به عنوان Akt) است که به نوبه خود ورود گلوکز به سلول‌ها را با لوکالیزاسیون GLUT-4 (ناقل گلوکز نوع ۴) تسهیل می‌کند (Saltiel, 2021, Yaribeygi et al., 2020b). هم-چنین گلیکوژن سنتاز کیناز (GSK) را مهار می‌کند که منجر به افزایش ذخیره گلیکوژن می‌شود. چندین نوع کیناز وابسته به انسولین مانند ERK1/2 (کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی ۲/۱)، پروتئین کیناز سی (PKC)، S6K1 (پروتئین ریبوزومی S6 کیناز بتا-۱)، SIK2 (سرین/ترئونین-پروتئین کیناز ۲)، AKT، $mTOR^7$ و ROCK1 (پروتئین کیناز ۱ مرتبط با Rho) و انواع دیگر کینازها مانند AMPK (پروتئین کیناز فعال شده با AMP) و GSK3 (گلیکوژن سنتاز کیناز نوع ۳) نیز می‌توانند IRS ها را فسفریله کرده و آن‌ها را فعال کنند (شکل یک) (Saltiel, 2021, Yaribeygi et al., 2020b).

مقاومت به انسولین (IR) یک وضعیت پاتولوژیک پیچیده پاسخ سلولی نامناسب به هورمون انسولین در سلول‌های وابسته به انسولین (سلول‌های چربی و ماهیچه‌های قلبی) است (Yaribeygi et al., 2019). این حالت در بسیاری از اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک مشاهده می‌شود و مسئول بسیاری از انحرافات متابولیک است (Yaribeygi et al., 2019, Gluvic et al., 2017).

فیزیولوژیک از جمله ساخت ویتامین‌ها و کنترل مسیرهای ایمنولوژیک دارد. این میکروبیوتا با نوعی تعادل دینامیک با میزبان انسان خود، یک اکوسیستمی را تشکیل می‌دهد که تأثیر قابل توجهی بر سلامت و بیماری‌های مختلف انسان دارد در کل، حفظ تعادل و سلامت میکروبیوتای روده‌ای از اهمیت بسیاری برخوردار است و تغییرات در این تعادل ممکن است به اختلالات مختلفی در سلامت انسان منجر شود (Hou et al., 2022). همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوتای روده‌ای پاتولوژیک فعالیت هورمون انسولین را تحت تأثیر قرار داده و می‌تواند موجب بروز دیابت شیرین گردد (Yuan et al., 2021, He and Li, 2020). اما مسیرهای رابط بین میکروبیوتای روده و DM هنوز به درستی شناسایی نشده‌اند. بنابراین و با توجه به اهمیت موضوع ما در این مقاله مروری مکانیسمی سعی می‌کنیم برخی از مهمترین شواهد را ارائه داده و در مورد مسیرهای واسطه بحث کنیم.

مسیر سیگنالینگ انسولین و مقاومت به انسولین

مسیر سیگنالینگ انسولین (Insulin Signal Transduction: IST) با اتصال مولکول انسولین به زنجیره α گیرنده انسولین (Insulin Receptor: IR) که یک تیروزین کیناز عرض غشایی (transmembrane) متشکل از دو زنجیره α و β است آغاز می‌شود (شکل یک) (Saltiel, 2021). این اتصال باعث ایجاد تغییرات ساختاری در زنجیره β با فسفوریلاسیون خودکار در باقیمانده‌های تیروزین می‌شود و به دنبال آن رویدادهای پایین دستی با فعالیت پروتئین‌های مختلف از جمله بسترهای گیرنده انسولین (IRS^3)، پروتئین Shc (تبدیل کننده

⁶ Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate
⁷ mammalian target of rapamycin

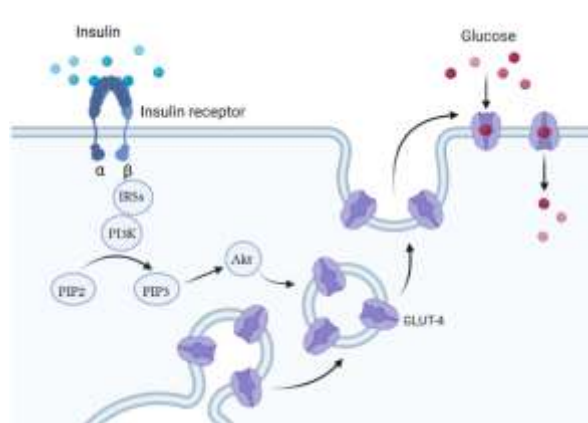
³ Insulin receptor substrate

⁴ adapter protein with a PH and SH2 domain

⁵ phosphoinositide 3-kinase



پیچیده شامل باکتری‌ها، یوکاریوت‌ها، ویروس‌ها و آرکی‌ها می‌باشند که اکثریت آن قابل کشت نیستند (Zoetendal et al., 2006). دلایل این محدودیت کشت عبارتند از: الزامات رشد ناشناخته‌ی باکتری‌ها، گزینش پذیری محیط مورد استفاده، استرس ناشی از روش‌های کشت، لزوم شرایط کاملاً بدون اکسیژن و مشکلات شبیه‌سازی برهم‌کنش باکتری‌ها با سایر میکروب‌ها و سلول‌های میزبان (Zoetendal et al., 2006). بنابراین، رویکرد جدیدی معرفی شد با عنوان توالی‌یابی مستقل از کشت، که تشخیص ژن‌های میکروبی و الگوهای مرتبط با بیماری را در میکروبیوتای روده انسان ممکن کرد (Shendure and Ji, 2008, Weinstock, 2012). با استفاده از این رویکرد جدید، شناسایی سه شاخه باکتریایی غالب در دستگاه گوارش انسان شامل Firmicutes و Actinobacteria های گرم مثبت و باکتری‌های گرم منفی امکان پذیر گردید این گونه‌های باکتریایی مسئول بیشترین جمعیت میکروبیوتا هستند و به صورت هماهنگ با بدن میزبان عمل می‌کند و شرایطی را فراهم می‌کنند تا میزبان اعمال مهمی را انجام دهد که به تنهایی قادر به انجام آن‌ها نبوده‌است بنابراین برای متابولیسم میزبان و تنظیم شرایط فیزیولوژیک آن حیاتی هستند (Caricilli and Saad, 2013, Zoetendal et al., 2006). دسته Firmicutes به عنوان بزرگترین گروه باکتریایی شناخته می‌شود که ۲۰۰ جنس را شامل می‌شود که شامل لاکتوباسیلوس، مایکوپلاسما، باسیلوس و کلوستریدیوم می‌شود. علیرغم اینکه اکتینوباکتریای نیز یک گروه غالب است، معمولاً توسط توالی‌یابی ژن RNA نادیده گرفته می‌شود و تنها با هیبریداسیون درجا فلورسنت^۸ (بهترین تکنیک برای مکان‌یابی توالی‌های



شکل ۱. مسیر سیگنالینگ انسولین در بافت‌های چربی یا عضلات اسکلتی

مقاومت به انسولین با حساسیت به انسولین در بافت‌های وابسته به انسولین ارتباط معکوس دارد و در نتیجه جذب و استفاده از گلوکز به عنوان سوبسترای متابولیک ترجیحی را کاهش می‌دهد (Gluvic et al., 2017). بنابراین هرگونه کاهش حساسیت به انسولین، بافت را با تغییرات متابولیکی گسترده و مقاومت به انسولین مواجه می‌کند (Gluvic et al., 2017). مقاومت به انسولین علت اصلی بروز دیابت نوع دو بوده که عمده‌ترین نوع دیابت در انسان می‌باشد (Gluvic et al., 2017).

میکروبیوتای روده ای

در انسان، حداقل ۱۰۰ تریلیون سلول میکروبی وجود دارد که مجموعاً میکروبیوتا نامیده می‌شوند، که در جوامع (کلنی‌ها) پیچیده و بافت‌های خاصی توزیع شده‌اند (Costello et al., 2009). میکروبیوتای روده یک سیستم پویا است و اعمال حیاتی مهمی را برای میزبان خود (انسان) انجام می‌دهد. به دلیل فراوان بودن و نقش مهمی که دارند اغلب به عنوان یک ارگان عملکردی در نظر گرفته می‌شوند و از آن‌ها به عنوان hidden organ نیز یاد می‌شود (Costello et al., 2009). این جامعه

⁸ fluorescent in situ hybridization



اختیاری افزایش می‌یابد، اکسیژن مصرف می‌کنند و یک محیط بی‌هوازی ایجاد می‌کنند (Dominguez-Bello et al., 1997, Bezirtzoglou, 2010). در هفته اول زندگی، این باکتری‌ها یک محیط کاهش‌دهنده تشکیل می‌دهند که به نفع میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی است (Bezirtzoglou, 1997). بعد از تولد رژیم غذایی مهم-ترین فاکتور در تعیین ترکیب میکروبیوتا خواهد بود. در این راستا نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند؛ نسبت به نوزادانی که شیر خشک استفاده می‌کنند، ترکیب میکروبیوتای متفاوتی خواهند داشت، بنابراین خوردن شیر مادر سبب افزایش شیوع باکتری‌های تولیدکننده لاکتات و استات می‌شود. به نظر می‌رسد که این فرآورده‌های متابولیکی رشد باکتری‌های بیماری‌زا را در روده محدود می‌کند، این در حالی است که مصرف شیر خشک سبب افزایش باکتری‌هایی مانند *Staphylococcus aureus* و *Bacteroides* می‌شود (Koenig et al., 2011).

ترکیب میکروبیوتای روده تا سنین پیری نسبتاً پایدار توصیف شده‌است (Claesson et al., 2011)، و این پایداری بدین معناست که متغیرهای متعددی که در ترکیب میکروبیوتای روده موثرند نسبتاً ثابت نگه داشته می‌شوند (Clemente et al., 2012). اما عوامل بسیاری هستند که می‌توانند این ترکیب را دگرگون کنند. به عنوان مثال، نشان داده شده است که تغییرات رژیم غذایی اثرات قابل توجهی بر روی میکروبیوتا دارد (Turnbaugh et al., 2009b, Leeming et al., 2019). در یک مطالعه حیوانی تغییر غذای موش‌ها به یک رژیم غذایی غربی با چربی و قند بالا، از یک رژیم غذایی کم-چرب و غنی از پلی‌ساکاریدهای گیاهی، میکروبیوتا را در عرض ۲۴ ساعت تغییر داد (Turnbaugh et al., 2009b). به همین ترتیب، تغییر رژیم غذایی پرچرب/کم

خاص (DNA) قابل تشخیص است (Zoetendal et al., 2006, Turnbaugh et al., 2006).

ترکیب (تنوع یا فراوانی گونه‌های خاص) میکروبیوتای دستگاه گوارش توسط فاکتورهای زیادی شکل می‌گیرد از آن قبیل می‌توان به مواردی همچون ژنتیک میزبان، نوع زایمان، جنس، سن، قد و وزن، رژیم غذایی، سیستم ایمنی، ترشحات دستگاه گوارش و مقدار سطح خونی مولکول‌های مختلف، تعداد گلبول‌های قرمز، خواب، سابقه بالینی، شرایط جغرافیایی و اجتماعی و اقتصادی، شرایط بهداشتی، سیگار کشیدن، استفاده از آنتی‌بیوتیک-ها و ترکیبات مشابه آنتی‌بیوتیک‌ها، داروها مانند ملین‌ها، آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای ضداسهال و متفورمین؛ اشاره کرد (Rowland et al., 2018).

استقرار اولیه میکروبیوتای روده در هنگام تولد شروع می‌شود، زمانی که نوزادان در معرض میکروب‌های متعدد از محیط‌های مختلف قرار می‌گیرند که به سرعت آن‌ها را اشغال می‌کند (Dominguez-Bello et al., 2010). بسته به حالت زایمان، نوزادان توسط میکروب‌های واژن یا پوست مادرشان کلونیزه می‌شوند بنابراین، نوع زایمان به عنوان مهمترین فاکتور در این مرحله محسوب می‌شود که تعیین می‌کند آیا باکتری‌هایی مانند *Lactobacillus*, *Prevotella* و *Sneathia* (باکتری-هایی که در کانال زایمان قرار دارند) یا باکتری‌هایی از قبیل *Staphylococcus* و *Propionibacterium* (باکتری‌هایی که از پوست مادر یا سایر افراد شرکت کننده در عمل سزارین منتقل می‌شوند) در نوزاد کلونیزه شوند (Dominguez-Bello et al., 2010, Rowland et al., 2018). دستگاه گوارش اول از همه توسط میکروارگانیسم‌های هوازی اختیاری و سپس توسط بی‌هوازی‌ها کلونیزه می‌شود (Dominguez-Bello et al., 2010). هنگامی که جمعیت باکتری‌های بی‌هوازی



مدتی در یک قفس قرار داده‌اند، ایجاد نمود (Elinav et al., 2011).

تأثیر ترکیب میکروبی دستگاه گوارش ما بر سیستم‌های خارج از روده نیز مشخص شده و اخیراً توجه بسیاری را به خود جلب کرده است (Hillman et al., 2017). بسیاری از حالات بیماری در حال حاضر با عدم تعادل باکتری‌های روده همراه هستند که منشأ آنها به الگوهای کلونیزاسیون اولیه زندگی مربوط می‌شود (Hillman et al., 2017). بر اساس مطالعات موجود تغییر در تنوع یا ساختار میکروبیوتای روده که با اصطلاح dysbiosis شناخته می‌شود، می‌تواند فعالیت‌های متابولیکی را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به اختلالات متابولیکی مانند چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت، اختلالات کلیوی و سکه قلبی شود. همان‌طور که مطالعات گسترده‌ی متاژنوم dysbiosis را با چاقی و دیابت مرتبط دانسته‌اند و یافته‌ی مشترک در این مطالعات کاهش میکروب‌های تولیدکننده بوتیرات همراه با افزایش پاتوژن‌های فرصت-طلب بوده‌است ضمن این که برای نقش dysbiosis در بروز مقاومت به انسولین و دیابت تیپ ۲ مکانیسم‌های مختلفی از جمله تغییر در هوموستاز انرژی و متابولیسم گلوکز پیشنهاد شده‌است (Rewers and Ludvigsson, 2016). میکروبیوتای روده‌ای عملکردهای مهمی در سلامت و بیماری دارد (Hillman et al., 2017). این کلنی پیچیده در متابولیسم بدن و رفتارهای تغذیه‌ای نقش عمده دارد (Hillman et al., 2017). علاوه بر این یک محور موسوم به محور روده-مغز (Gut-Brain Axis) وجود دارد که ارتباط پیچیده-ای را بین میکروبیوم روده و سیستم عصبی مرکزی برقرار نموده و بر بسیاری فعالیت‌های بدن من جمله فعالیت‌های متابولیک و هومئوستازیس گلوکز و اشتها تأثیر می‌گذارد (Van de Wouw et al., 2017, Wachsmuth et al.,)

فیر باعث تغییرات قابل توجهی در میکروبیوتای روده در طی یک روز شد (Wu et al., 2011). همچنین مطالعات اخیر تغییرات در میکروبیوتای روده را با افزایش برداشت و ذخیره انرژی و افزایش ظرفیت تخمیر و جذب کربوهیدرات‌های هضم‌نشده مرتبط دانسته‌اند (Tannock, 2023, Singh et al., 2020). یکی دیگر از عوامل محیطی که می‌تواند ترکیب میکروبی روده را بشدت تغییر دهد، استفاده از آنتی بیوتیک‌ها است (Lange et al., 2016). چندین مطالعه نشان داده‌اند که درمان با آنتی بیوتیک‌ها منجر به تغییرات عمده در ترکیب میکروبیوتای روده می‌شود (Keeney et al., 2014, Zimmermann and Curtis, 2019). پس از درمان با آنتی بیوتیک، کاهش مقاومت در برابر کلونیزاسیون مشاهده می‌شود که به میکروب‌های خارجی اجازه رشد می‌دهد و منجر به تغییرات دائمی در ساختار میکروبیوتا می‌شود (Zimmermann and Curtis, 2019). این تغییر حتی می‌تواند باعث بیماری شود (Clemente et al., 2012). اگرچه گونه‌های تغییر-یافته در بین افراد متفاوت است، اما برخی از آنها، ماه‌ها پس از درمان قادر به بهبودی نیستند و در بیشتر موارد مورد مطالعه، تنوع باکتریایی کاهش می‌یابد (Kim et al., 2017). در راستای تایید این دیدگاه که محیط برای ترکیب میکروبیوتای روده بسیار موثر است و گاهی اوقات حتی بر استعداد ژنتیکی غالب است (Caricilli et al., 2011)، مطالعه‌ای که دوقلوهای دوتخمکی و تک-تخمکی را مقایسه کرده است، نشان داد که تفاوت قابل توجه‌ای در شباهت در میکروبیوتای روده آنها وجود ندارد (Turnbaugh et al., 2009a). علاوه بر این، مطالعه‌ای دیگر نشان داد که می‌توان یک فنوتیپ نسبتاً یکسان را با تبادل میکروبیوتای روده‌ای مختلف بین موش‌هایی که به‌طور جداگانه بزرگ شده‌اند و پس از



(2022). بنابراین می‌تواند در بروز اختلالات متابولیکی مانند دیابت هم تاثیر داشته باشد (Wachsmuth et al., 2022).

از آنجایی که میکروبیوتای روده تعداد بسیار بیشتری از ژن‌ها را نسبت به انسان کدگذاری می‌کند، در نتیجه قادر به انجام انواع عملکردهای متابولیکی هستند که انسان قادر به انجام آن نیست یا فقط در ظرفیت محدود قادر به انجام آن است (Gomaa, 2020). باکتری‌های روده قادر به تولید انواع ویتامین‌ها، سنتز تمام اسیدآمین‌های ضروری و غیر ضروری و تولید صفرا هستند (Gomaa, 2020). علاوه بر این، میکروبیوم روده مسیرهای بیوشیمیایی حیاتی را برای متابولیسم کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم شامل پلی‌ساکاریدهای بزرگ مانند نشاسته‌های مقاوم، سلولز، همی سلولز، پکتین‌ها و صمغ‌ها فراهم می‌کند (Gomaa, 2020) که موجب بازیابی انرژی و سوبستراهای قابل جذب برای میزبان (در این‌جا انسان) و تامین انرژی و مواد مغذی برای رشد و تکثیر خود باکتری‌ها می‌شود (Gomaa, 2020).

میکروبیوتای روده نقش مهمی در توسعه سیستم ایمنی ایفا می‌کند و به حفظ هموستاز روده کمک می‌کند (Garrett et al., 2010). به عنوان مثال، آن‌ها برای ظهور زیر مجموعه‌های سلول T و تمایز سلول‌های B روده به سلول‌های پلازما تولیدکننده IgA ضروری هستند (Cerf-Bensussan and Gaboriau-Routhiau, 2010). هم‌چنین سلول‌های اپیتلیوم روده با ارسال سیگنال به سیستم ایمنی ذاتی از طریق گیرنده‌های خاصی که مولکول‌های خاص مرتبط با باکتری‌ها را می‌شناسند و به آن‌ها متصل می‌شوند، از تهدیدات پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کنند و منجر به تولید پاسخ ایمنی میزبان و آزاد شدن پپتیدهای محافظ، سیتوکین‌ها و گلبول‌های سفید خون می‌شوند (Vyas and Ranganathan, 2012). در نتیجه

یک پاسخ محافظتی به باکتری‌های مهاجم و یک پاسخی انتهایی نسبت به ارگانیزم‌های بیماری‌زا ایجاد می‌گردد (Vyas and Ranganathan, 2012, Gomaa, 2020). عملکردهای متعدد دیگری برای میکروبیوتای روده تعریف شده‌اند، اما در ادامه به نقش این کلونی مهم در بروز مقاومت به انسولین و دیابت می‌پردازیم.

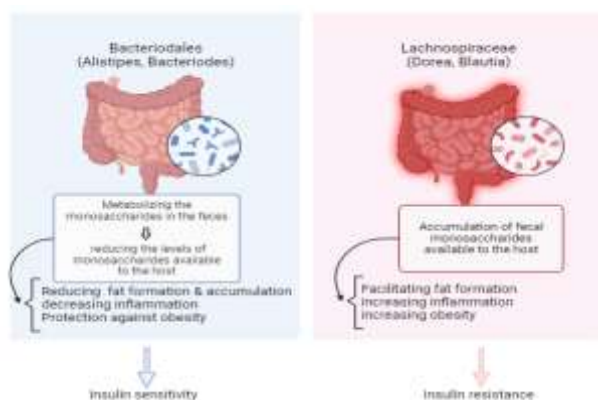
ارتباط بین میکروبیوتای روده با مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت شیرین

نشانه‌های اولیه دخیل‌بودن میکروبیوتای روده در بروز اختلالات متابولیکی زمانی بود که موش‌های چاق، با جهش در ژن لپتین، دارای میکروبیوتای متفاوتی در مقایسه با موش‌های بدون جهش بودند (Ley et al., 2005). تحقیقات بیشتر نشان داد که نسبت Firmicutes به Bacteroidetes در میکروبیوتای روده موش‌های چاق به نفع Firmicutes تغییر یافته‌است، در حالی که موش‌های لاغر عمدتاً Bacteroidetes داشتند (Turnbaugh et al., 2006). هم‌چنین در مطالعات انسانی، محققان دریافتند که ترکیب میکروبیوتای روده در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی تغییر کرده‌است (Tremaroli and Bäckhed, 2012). تحقیقات بیشتر نشان داد که تغییر ترکیب میکروبیوتای روده می‌تواند جزو ریسک فاکتورهای ایجاد دیابت نوع ۲ باشد (Qin et al., 2012). به عنوان مثال در یک مطالعه میکروبیوتای روده افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ تنها انحراف محدودی از گروه کنترل نشان داد و همین برای بروز دیابت کافی بود، اگرچه کاهش باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات که ممکن است از نظر متابولیکی مفید باشد، نیز مشاهده شد (Qin et al., 2012).

عوامل مختلفی می‌توانند موجب به هم خوردن تعادل میکروبیوتای روده شوند (Wen and Duffy, 2017).



مطالعه ای نشان داده است که افراد مبتلا به مقاومت به انسولین سطوح بالایی از کربوهیدرات های مدفوع، به ویژه مونوساکاریدهایی را دارند که به راحتی در دسترس میزبان قرار می گیرند، مشخص شده است که این سطوح بالای مونوساکاریدها با متابولیسم کربوهیدرات میکروبی و القای تولید سیتوکین های التهابی توسط میزبان مرتبط است. یافته های این مطالعه نشان می دهد که افزایش متابولیسم کربوهیدرات ها توسط میکروبیوتای روده، ارتباط معناداری با مقاومت به انسولین (IR) دارد (Takeuchi et al., 2023b). یکی از بررسی های انجام شده توسط محققان آن مطالعه شامل شناسایی باکتری های روده بود که هر گروه از باکتری ها برای متابولیسم گلوکز، رویکردهای منحصر به فردی را از جهت مقاومت به انسولین و حساسیت به انسولین، نشان دادند (شکل ۲) (Takeuchi et al., 2023a).



شکل ۲. نقش متابولیسم میکروبیوتا بر کربوهیدرات های مدفوع

پس از انجام یک توصیف جامع از میکروبیوتای روده، نشان داده شد که به عنوان مثال میکروبیوم Lachnospiraceae با فراوانی مونوساکاریدهای مدفوعی همراه است. علاوه بر این، یک همبستگی مثبت بین فراوانی بالا (Blautia, Lachnospiraceae Dorea) در میکروبیوتای روده و مقاومت به انسولین (IR) مشاهده

این عوامل شامل روش تولد نوزاد (نوع زایمان مادر)، تغذیه دوران نوزادی و کودکی، عوامل ژنتیکی، بروز عفونت های مختلف، مصرف داروها بخصوص آنتی بیوتیک های گوناگون، رژیم غذایی، و مصرف مواد غذایی حاوی پروبیوتیک میشوند (Wen and Duffy, 2017). البته تحقیقات در این زمینه همچنان ادامه دارد اما مطالعات متعدد نشان می دهد که رژیم غذایی پرچرب می تواند منجر به برهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده شود که به افزایش نفوذپذیری روده و اندوتوکسمی متابولیک کمک می کند (Wen and Duffy, 2017). این به نوبه خود به التهاب درجه پایین و مقاومت به انسولین و در نهایت چاقی، دیابت و سایر اختلالات متابولیک کمک می کند. اگرچه قطعی نیست، اما تحقیقات قویاً نشان می دهد که مصرف باکتری های پروبیوتیک مانند باکتری های موجود در ماست و سایر محصولات شیر تخمیر شده نیز می تواند به طور مفیدی ترکیب میکروبیوم روده را تغییر دهد (Wen and Duffy, 2017).

در تحقیقات متعدد به اهمیت ارتباط مستقیم گونه های میکروبی با پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت نوع ۲ پرداخته شده است و به طور کلی نشان داده شده است میکروبیوتا تعامل نزدیکی با سیستم های مختلف مانند سیستم های التهابی، کلیوی، قلبی عروقی و غدد درون ریز دارد؛ هم چنین با ترکیبات غذایی تعامل می کند، بر نفوذپذیری روده، متابولیسم گلوکز و لیپید، حساسیت به انسولین و هموستاز انرژی کلی در میزبان پستانداران تأثیر می گذارد (Gurung et al., 2020). به همین جهت به معرفی و بررسی مکانیسم های احتمالی ارتباط بین میکروبیوتا و مقاومت انسولین می پردازیم.

متابولیسم میکروبی کربوهیدرات های مدفوع

شد (Vacca et al., 2020). اهمیت متابولیسم میکروبی روده در تعدیل و تنظیم حساسیت به انسولین در روده‌ی انسان و موش‌های مبتلا به مقاومت به انسولین در افزایش باکتری از جنس *Blautia* و *Dorea* که از اعضای خانواده *Lachnospiraceae* هستند می‌باشد. این افزایش منجر به تغییر در متابولیسم کربوهیدرات می‌شود که در نهایت باعث تجمع مونوساکاریدهای مدفوعی می‌گردد که متعاقباً در دسترس میزبان قرار می‌گیرد و این تجمع مونوساکاریدها به تسهیل تشکیل چربی، القای التهاب و افزایش چاقی کمک می‌کند. این تغییرات در مجموع به افزایش مقاومت به انسولین کمک می‌کند (Takeuchi et al., 2023b). در مقابل، افرادی که غلظت بیشتری از *Bacteroidales* در روده داشتند، سطوح مونوساکاریدهای موجود در مدفوع میزبان را کاهش دادند. این یافته نشان می‌دهد که *Bacteroides* (یعنی *Bacteroides* و *Alistipes*) ممکن است نقش مهمی در ایجاد IR داشته باشند. تحقیقات اضافی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است که *Bacteroidales*، به ویژه *Alistipes indistinctus*، توانایی متابولیزه کردن مونوساکاریدهایی را دارد که در مدفوع افراد دارای مقاومت به انسولین ساخته می‌شوند. در واقع، به دلیل تفاوت متابولیسم *Alistipes* و *Bacteroides* در مقایسه با *Blautia* و *Dorea*، تجمع مونوساکارید در مدفوع بسیار کاهش می‌یابد. این به طور بالقوه به کاهش تجمع چربی، التهاب و محافظت در برابر چاقی کمک می‌کند (Baig et al., 2019, Dekker et al., 2010, Takeuchi et al., 2023b). در تایید این بررسی در همین مطالعه تأیید شد که وقتی *Alistipes indistinctus* به صورت خوراکی به موش‌هایی که رژیم غذایی پرچرب داشتند داده شد، کاملاً از ایجاد مقاومت به انسولین و چاقی جلوگیری کرد. یافته‌ها نشان می‌دهد که انتقال

باکتری‌های مرتبط با *indistinctus Alistipes* منجر به کاهش سطح مونوساکارید مدفوع، کاهش تجمع چربی، بهبود مقاومت به انسولین و کاهش سطح گلوکز خون می‌شود. از این رو، توصیه می‌شود که استراتژی‌های مداخله بالقوه با هدف کاهش مقاومت به انسولین با استفاده از گونه‌های خاص باکتری روده بررسی شود (Takeuchi et al., 2023b).

متابولیسم گلوکز

میکروبیوتای روده از طریق اثر بر هموستاز گلوکز و مقاومت به انسولین در اندام‌های متابولیک کلیدی، از جمله کبد، ماهیچه و بافت چربی، پتانسیل تأثیرگذاری بر دیابت نوع ۲ را دارد و می‌تواند بر هضم قند و سنتز هورمون‌های روده که این فرآیندهای فیزیولوژیکی را تنظیم می‌کنند، تأثیر بگذارد (Gurung et al., 2020). به عنوان مثال، *Bifidobacterium lactis*، یکی از پروبیوتیک‌هایی است که توانایی افزایش تولید گلیکوزن و کاهش بیان ژن‌های مرتبط با گلوکونوزن کبدی را دارد. هم چنین *B. lactis* جابه‌جایی انتقال دهنده گلوکز-۴ (GLUT4) را افزایش می‌دهد و جذب گلوکز ناشی از انسولین را تسهیل کرد (Kim et al., 2014). برخی از گونه‌های *Lactobacilli* و *Akkermansia muciniphila* دارای فعالیت مهاری قوی آلفا گلوکوزیداز هستند که از تجزیه کربوهیدرات‌های پیچیده جلوگیری می‌کند و هیپرگلیسمی پس از غذا را کاهش می‌دهد (Dang et al., 2018). لاکتوباسیلوس کازئی می‌تواند مقاومت به انسولین را با افزایش سطح mRNA فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)، سوپسترای گیرنده انسولین ۲ (IRS2)،

ها در روده می‌باشد (Plovier et al., 2017, Shen et al., 2018, Chang et al., 2017, Li et al., 2016, R. Chen et al., 2014, Al-Jameel, 2021). دسته intestinalis همچنین می‌تواند تولید IL-22 را افزایش دهد که یک سایتوکین ضدالتهابی است که برای بازگرداندن حساسیت به انسولین و کاهش دیابت شناخته شده است (Hoffmann et al., 2016, Wang et al., 2014). مهار سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی راه دیگری است که توسط میکروب‌های مفید برای جلوگیری از التهاب استفاده می‌شود. گونه‌های مختلف لاکتوباسیلوس (*L. paracasei*, *L. plantarum*) می‌توانند IL-1 β ، پروتئین شیمیایی جذب کننده مونوسی-1، مولکول چسبندگی بین سلولی-1، IL-8، CD36 و پروتئین واکنشی C را کاهش دهند (Liu et al., 2018). *Roseburia* و *Faecalibacterium* باکتری‌های تولید کننده بوتیرات هستند و بوتیرات نیز به عنوان مهار کننده فعالیت NF-kB شناخته شده است. لاکتوباسیلوس کازئی و رزبوری روده ای سیتوکین پیش التهابی IFN- γ را کاهش می‌دهند (Inan et al., 2000, Kinoshita et al., 2002). *B. fragilis* و *L. paracasei* بیان IL-6 را مهار می‌کنند (Chang et al., 2017, Sun et al., 2017). میکروب‌های بالقوه مضر (patobionts) در T2D، مانند *Fusobacterium nucleatum* و *Ruminococcus gnavus* می‌توانند چندین سایتوکاین التهابی را افزایش دهند (Yang et al., 2017, Hall et al., 2017).

میکروبیوم روده با حفظ سلامت سلول‌های روده‌ای، اتصالات بین سلولی و یک لایه مخاطی محافظتی، نفوذپذیری این نقطه را تنظیم می‌کند. این امر احتمالاً با

AMPK، Akt2⁹ و سنتز گلیکوژن در کبد بهبود بخشد (Wang et al., 2017, Li et al., 2017). *Lactobacillus gasseri* BNR17 همچنین بیان GLUT-4¹⁰ را در عضله با اثر ضد دیابتی خود افزایش می‌دهد (Kang et al., 2013). میکروبیوتا و محصولات آنها می‌توانند هورمون‌ها و آنزیم‌های روده را نیز تعدیل کنند و مقاومت به انسولین و تحمل گلوکز را بهبود بخشند. بوتیرات می‌تواند به عنوان لیگاند برای گیرنده-های جفت شده با پروتئین G (GPCR41 و GPCR43) در روده عمل کند و باعث آزادسازی هورمون‌های روده GLP-1¹¹، PYY و GLP-2 از entero-endocrine cells شود (Allin et al., 2015).

تعدیل و تنظیم التهاب

دیابت شیرین با افزایش غلظت سیتوکین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها و پروتئین‌های التهابی مرتبط است. برخی از میکروب‌های روده و متابولیت‌های میکروبی، مانند لیپوبلی ساکاریدها، پتانسیل افزایش اندوتوکسمی متابولیک و ایجاد التهاب با درجه کم را دارند. برعکس، سایر باکتری‌ها ممکن است توانایی تحریک تولید سیتوکین‌ها و کموکاین‌های ضد التهابی را داشته باشند (Scheithauer et al., 2020, Gurung et al., 2020). بیان بیش از حد IL-10 در بافت عضلانی موجب جلوگیری از مقاومت به انسولین مرتبط با پیری می‌شود. در این بین گونه‌های مختلف میکروبی مانند *Roseburia*، *Akkermansia*، *Bacteroides fragilis*، *intestinalis*، *L. casei* و *Lactobacillus plantarum* *amuciniphila* موجب فعال شدن این سایتوکین می‌شوند و یکی از راه-های بالقوه افزایش متابولیسم گلوکز افزایش این باکتری

¹¹ Glucagon-like peptide-1

⁹ protein kinase B

¹⁰ Glucose transporter type 4



تهیه‌ی مواد مغذی مثل SCFA^{۱۲} ها به سلول‌های اپی‌تلیال صورت می‌گیرد. پروبیوتیک‌ها (شامل *استریتوکوکوس ترموفیلوس* و *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس*) در محیط آزمایشگاه با استفاده از TNF آلفا و اینترفرون گاما از افزایش نفوذپذیری در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای انسان جلوگیری می‌کنند (Al-Goblan et al., 2014). این امر اهمیت نقش باکتری‌های مشخص را در حفظ یک سد روده‌ای مقاوم بیان می‌کند. در مقایسه با مطالعات موشی، مطالعات انسانی زیادی در رابطه با غلظت LPS در گردش و نفوذپذیری روده انجام نشده‌است. افزایش نفوذپذیری روده در افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ و افراد مبتلا به اضافه‌وزن در مقایسه با افراد نرمال دیده شده‌است. در مداخله‌ای که بر روی یک گروه داوطلبان انجام شده‌است، متعاقب تغذیه با پاستای غنی از انسولین، کاهش نفوذ پذیری در روده دیده شده‌است. اما اطلاعاتی در رابطه با مارکرهای التهابی، متابولیسم گلوکز و میکروبیوم وجود ندارد (Al-Goblan et al., 2014).

اکسیداسیون اسیدهای چرب، سنتز و مصرف انرژی

افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و مصرف انرژی و کاهش سنتز اسیدهای چرب باعث بهبود چاقی و در نتیجه T2D می‌شود (Houmard, 2008, Gurung et al., 2020). نشان داده شده‌است که *Lactobacillus gasseri* با افزایش ژن‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش ژن‌های مرتبط با سنتز اسیدهای چرب، احتمال بروز چاقی را کاهش می‌دهد (Kang et al., 2013). *Bacteroides*، *Akkermansia muciniphila*، *Lactobacillus gasseri*، *acidifaciens* گزارش

شده‌اند که اکسیداسیون اسیدهای چرب در بافت چربی را افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، *Akkermansia muciniphila* سطوح 2-oleoyl glycerol (2-OG)، 2-palmitoylglycerol (2-PG)، 2-acylglycerol (2-AG) را در بافت چربی افزایش می‌دهد که باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و تمایز سلول‌های چربی می‌شود (Everard et al., 2013). همچنین سطح سرمی مالون دی آلدئید^{۱۳}، نشانگر آسیب اکسیداتیو لیپیدها، توسط *Lactobacillus* و *Akkermansia muciniphila* در جوندگان دیابتی کاهش می‌یابد (Li et al., 2016, Zhang et al., 2018). بنابراین، بعضی اعضای میکروبیوتا با اثر مفید بر تعدیل متابولیسم اسیدهای چرب و مصرف انرژی در میزبان منجر به کاهش چاقی و T2D می‌شود. مقاومت به انسولین منجر به افزایش اسیدهای چرب در پلاسما، کاهش انتقال گلوکز به سلول‌های ماهیچه‌ای و همچنین افزایش تجزیه‌ی چربی‌ها شده که متعاقباً منجر به افزایش تولید گلوکز در کبد می‌شود که تمام این عوامل باعث افزایش قندخون می‌شوند. در واقع دیابت نوع ۲ ترکیبی از کاهش تولید انسولین از سلول‌های β -پانکراس و مقاومت به انسولین می‌باشد. چاقی با دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین ارتباط دارد که این ارتباط به دلیل افزایش ترشح اسیدهای چرب غیراشباع (NEFAS) از بافت چربی در افراد چاق می‌باشد که به دنبال آن این افزایش ترشح باعث اختلال عملکرد سلول‌های β -پانکراس و مقاومت به انسولین می‌شود (Karpe et al., 2011).

نفوذپذیری روده

¹² Short-chain fatty acids

¹³ Malondialdehyde (MDA)



یا کبد عملکرد انسولین را دچار اختلال می نمایند، برای مثال $TNF-\alpha$ با افزایش فسفریلاسیون سرین موجود بر روی insulin receptor substrate-1 موجب غیرفعالسازی آن می شود. آغاز این فرایند مخرب با تغییرات حاصل شده در جمعیت میکروبی روده و افزایش باکتری های گرم منفی که در دیواره خود LPS دارند و سپس افزایش سطح سرمی LPS همراه است که در ادامه با اشغال TLR-4 توسط LPS، موجب شکل گیری پاسخ های التهابی از طریق تولید سایتوکاین های پیش التهابی و فراخوانی سلول های التهابی می شود. علاوه بر این، افزایش سطوح LPS می تواند سبب افزایش نفوذپذیری سد اپی تلیال روده و یا افزایش جذب شیلومیکرون از اپی تلیوم شود (Cani et al., 2008).

بحث و نتیجه گیری نهایی

دیابت شایع ترین بیماری متابولیک در انسان است که با بسیاری از موارد مرگ و میر رابطه مستقیم دارد. این بیماری مزمن یک عامل خطر مهم برای بیماری های قلبی عروقی بوده و نقش پررنگی در کاهش کیفیت زندگی و طول عمر فرد مبتلا دارد. تحقیقات بسیاری در خصوص عوامل زمینه ای ایجادکننده آن انجام گرفته است، اما بنظر می رسد نقش میکروبیوتای روده ای در این زمینه به خوبی پرداخته نشده است. مطالعه مروری حاضر با ارائه برخی شواهد نشان می دهد که ترکیب میکروبیوتای روده ای می تواند از ۵ مسیر مختلف موجب القای مقاومت به انسولین و دیابت گردد. بر این اساس ترکیب میکروبیوتای روده با تعدیل التهاب و پروفایل سایتوکین های التهابی، تنظیم متابولیسم کربوهیدرات های مدفوع و نیز متابولیسم کلی گلوکز، اثرگذاری بر

افزایش نفوذپذیری روده از ویژگی های T2D است. در نتیجه، محصولات میکروبی روده در این بیماری به جریان خون منتقل می شود و منجر به اندوتوکسمی متابولیک می شود (Cani et al., 2007, Gurung et al., 2020). B. dorei و Bacteroides vulgatus، دو گونه با مزایای بالقوه برای دیابت نوع ۲ هستند که بیان ژن های اتصال محکم (tight junction) را در روده بزرگ تعدیل می کنند. این تنظیم منجر به کاهش نفوذپذیری روده، کاهش تولید لیپوپلی ساکاریدها (LPS) و بهبود اندوتوکسمی در مدل موش می شود (Yoshida et al., 2018). بوتیرات تولید شده توسط Faecalibacterium Roseburia، قادر به کاهش نفوذپذیری روده از طریق ناقلان سروتونین و مسیرهای $PPAR-\gamma$ ^{۱۴} می باشد (Kinoshita et al., 2002). پروبیوتیک دیگر، Akkermansia muciniphila، نفوذپذیری روده را با استفاده از وزیکول های خارج سلولی کاهش می دهد که اتصالات محکم روده را از طریق فعال سازی AMPK^{۱۵} در اپی تلیوم بهبود می بخشد (Chelakkot et al., 2018). بنابراین، برخی ترکیب های میکروبیوتای روده ای که بالقوه موجب مقاومت به انسولین و القای دیابت نوع ۲ می شوند؛ می توانند از طریق مکانیسم هایی که منجر به افزایش نفوذپذیری روده، جذب لیپوپلی ساکارید (LPS) و فعال شدن مسیرهای التهابی و در پایان اختلال در سیگنال دهی انسولین می شوند مقاومت به انسولین و دیابت را ایجاد نمایند (Takeuchi et al., 2023b). در مدل های چاقی حضور بافت های چربی بیان سایتوکاین های پیش التهابی همچون $TNF-\alpha$ ^{۱۶}، IL-1 و IL-6 را افزایش می دهد. این سایتوکاین ها در ماهیچه های اسکلتی، بافت های چربی و

¹⁶ Tumour Necrosis Factor alpha

¹⁴ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

¹⁵ AMP-activated protein kinase



6. BEZIRTZOGLU, E. 1997. The intestinal microflora during the first weeks of life. *Anaerobe*, 3, 173-177.
7. CANI, P. D., AMAR, J., IGLESIAS, M. A., POGGI, M., KNAUF, C., BASTELICA, D., NEYRINCK, A. M., FAVA, F., TUOHY, K. M., CHABO, C., WAGET, A., DELMEE, E., COUSIN, B., SULPICE, T., CHAMONTIN, B., FERRIERES, J., TANTI, J. F., GIBSON, G. R., CASTEILLA, L., DELZENNE, N. M., ALESSI, M. C. & BURCELIN, R. 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56, 1761-72.
8. CANI, P. D., BIBILONI, R., KNAUF, C., WAGET, A., NEYRINCK, A. M., DELZENNE, N. M. & BURCELIN, R. 2008. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57, 1470-1481.
9. CARICILLI, A. M., PICARDI, P. K., DE ABREU, L. L., UENO, M., PRADA, P. O., ROPELLE, E. R., HIRABARA, S. M., CASTOLDI, Â., VIEIRA, P. & CAMARA, N. O. 2011. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS biology*, 9, e1001212.
10. CARICILLI, A. M. & SAAD, M. J. 201. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*, 5, 829-851.
11. CERF-BENSUSSAN, N. & GABORIAU-ROUTHIAU, V. 2010. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature Reviews Immunology*, 10, 735-744.
12. CHANG, Y. C., CHING, Y. H., CHIU, C. C., LIU, J. Y., HUNG, S. W., HUANG, W. C., HUANG, Y.

اکسیداسیون اسیدهای چرب و لیپیدها و تنظیم نفوذپذیری روده می‌تواند دیابت را القا نماید. بنابراین هر عاملی که موجب برهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده ای گردد (مانند ترکیبات غذایی صنعتی یا استرس مزمن) می‌تواند یک عامل خطر برای بروز دیابت نیز باشد.

منابع

1. AL-GOBLAN, A. S., AL-ALFI, M. A. & KHAN, M. Z. 2014. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 587-591.
2. AL-JAMEEL, S. S. 2021. Association of diabetes and microbiota: An update. *Saudi J Biol Sci*, 28, 4446-4454.
3. ALLIN, K. H., NIELSEN, T. & PEDERSEN, O. 2015. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 172, R167-77.
4. BAIG, S., PARVARESH RIZI, E., CHIA, C., SHABEER, M., AUNG, N., LOH, T. P., MAGKOS, F., VIDAL-PUIG, A., SEET, R. C. S., KHOO, C. M. & TOH, S. A. 2019. Genes Involved in Oxidative Stress Pathways Are Differentially Expressed in Circulating Mononuclear Cells Derived From Obese Insulin-Resistant and Lean Insulin-Sensitive Individuals Following a Single Mixed-Meal Challenge. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 256.
5. BANDAY, M. Z., SAMEER, A. S. & NISSAR, S. 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna journal of medicine*, 10, 174-188.



- GORDON, J. I. & KNIGHT, R. 2009. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *science*, 326, 1694-1697.
- 19.DANG, F., JIANG, Y., PAN, R., ZHOU, Y., WU, S., WANG, R., ZHUANG, K., ZHANG, W., LI, T. & MAN, C. 2018. Administration of *Lactobacillus paracasei* ameliorates type 2 diabetes in mice. *Food Funct*, 9, 3630-3. ۶۳۹
- 20.DEKKER, M. J., SU, Q., BAKER, C., RUTLEDGE, A. C. & ADELI, K. 2010. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299, E685-94.
- 21.DOMINGUEZ-BELLO, M. G., COSTELLO, E. K., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., FIERER, N. & KNIGHT, R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 11971-11975.
- 22.ELINAV, E., STROWIG, T., KAU, A. L., HENAO-MEJIA, J., THAISS, C. A., BOOTH, C. J., PEAPER, D. R., BERTIN, J., EISENBARTH, S. C. & GORDON, J. I. 2011. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 145, 745-757.
- 23.EVERARD, A., BELZER, C., GEURTS, L., OUWERKERK, J. P., DRUART, C., BINDELS, L. B., GUIOT, Y., DERRIEN, M., MUCCIOLI, G. G., DELZENNE, N. M., DE VOS, W. M. & CANI, P. D. 2013. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-
T. & CHUANG, H. L. 2017. TLR2 and interleukin-10 are involved in *Bacteroides fragilis*-mediated prevention of DSS-induced colitis in gnotobiotic mice. *PLoS One*, 12, e0180025.
- 13.CHELAKKOT, C., CHOI, Y., KIM, D. K., PARK, H. T., GHIM, J., KWON, Y., JEON, J., KIM, M. S., JEE, Y. K., GHO, Y. S., PARK, H. S., KIM, Y. K. & RYU, S. H. 2018. *Akkermansia muciniphila*-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med*, 50, e450.
- 14.CHEN, P., ZHANG, Q., DANG, H., LIU, X., TIAN, F., ZHAO, J., CHEN, Y., ZHANG, H. & CHEN, W. 2014. Antidiabetic effect of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Nutrition*, 30, 1061-8.
- 15.CLAESSON, M. J., CUSACK, S., O'SULLIVAN, O., GREENEDINIZ, R., DE WEERD, H., FLANNERY, E., MARCHESI, J. R., FALUSH, D., DINAN, T. & FITZGERALD, G. 2011. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 4586-4591.
- 16.CLEMENTE, J. C., URSELL, L. K., PARFREY, L. W. & KNIGHT, R. 2012. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148, 1258-1270.
- 17.COLE, J. B. & FLOREZ, J. C. 2020. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*, 16, 377-390.
- 18.COSTELLO, E. K., LAUBER, C. L., HAMADY, M., FIERER, N.,



- N. 2020. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590.
32. HALL, A. B., YASSOUR, M., SAUK, J., GARNER, A., JIANG, X., ARTHUR, T., LAGOUDAS, G. K., VATANEN, T., FORNELOS, N., WILSON, R., BERTHA, M., COHEN, M., GARBER, J., KHALILI, H., GEVERS, D., ANANTHAKRISHNAN, A. N., KUGATHASAN, S., LANDER, E. S., BLAINEY, P., VLAMAKIS, H., XAVIER, R. J. & HUTTENHOWER, C. 2017. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med*, 9, 103.
33. HE, F.-F. & LI, Y.-M. 2020. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome :a review. *Journal of ovarian research*, 13, 1-13.
34. HILLMAN, E. T., LU, H., YAO, T. & NAKATSU, C. H. 2017. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes and environments*, 32, 300-313.
35. HOFFMANN, T. W., PHAM, H. P., BRIDONNEAU, C., AUBRY, C., LAMAS, B., MARTIN-GALLAUSIAUX, C., MOROLDO, M., RAINTEAU, D., LAPAQUE, N., SIX, A., RICHARD, M. L., FARGIER, E., LE GUERN, M. E., LANGELLA, P. & SOKOL, H. 2016. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *Isme j*, 10, 460-77.
36. HOU, K., WU, Z.-X., CHEN, X.-Y., WANG, J.-Q., ZHANG, D., XIAO, C., ZHU, D., KOYA, J. B., WEI, L. & LI, J. 2022. Microbiota induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, 9066-71.
24. GALICIA-GARCIA, U., BENITO-VICENTE, A., JEBARI, S., LARREA-SEBAL, A., SIDDIQI, H., URIBE, K. B., OSTOLAZA, H. & MARTÍN, C. 2020. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21, 6275.
25. GARRETT, W. S., GORDON, J. I. & GLIMCHER, L. H. 2010. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*, 140, 859-870.
26. GENUTH, S. M., PALMER, J. P. & NATHAN, D. M. 2021. Classification and diagnosis of diabetes.
27. GLUVIC, Z., ZARIC, B., RESANOVIC, I., OBRADOVIC, M., MITROVIC, A., RADAK, D. & R ISENOVIC, E. 2017. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Current vascular pharmacology*, 15, 30-39.
28. GOJDA, J. & CAHOVA, M. 2021. Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance. *Biomolecules*, 11, 1414.
29. GOMAA, E. Z. 2020. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 113, 2019-2040.
30. GREGORY, G. A., ROBINSON, T. I., LINKLATER, S. E., WANG, F., COLAGIURI, S., DE BEAUFORT, C., DONAGHUE, K. C., HARDING, J. L., WANDER, P. L. & ZHANG, X. 2022. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 10, 741-760.
31. GURUNG, M., LI, Z., YOU, H., RODRIGUES, R., JUMP, D. B., MORGUN, A. & SHULZHENKO,



- microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunological reviews*, 279, 90-105.
44. KIM, S. H., HUH, C. S., CHOI, I. D., JEONG, J. W., KU, H. K., RA, J. H., KIM, T. Y., KIM, G. B., SIM, J. H. & AHN, Y. T. 2014. The anti-diabetic activity of *Bifidobacterium lactis* HY8101 in vitro and in vivo. *J Appl Microbiol*, 117, 834-45.
45. KINOSHITA, M., SUZUKI, Y. & SAITO, Y. 2002. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPARgamma activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 293, 827-31.
46. KOENIG, J. E., SPOR, A., SCALFONE, N., FRICKER, A. D., STOMBAUGH, J., KNIGHT, R., ANGENENT, L. T. & LEY, R. E. 2011. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 4578-4585.
47. LANGE, K., BUERGER, M., STALLMACH, A. & BRUNS, T. 2016. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases*, 34, 260-268.
48. LEEMING, E. R., JOHNSON, A. J., SPECTOR, T. D. & LE ROY, C. I. 2019. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients*, 11, 2862.
49. LEY, R. E., BÄCKHED, F., TURNBAUGH, P., LOZUPONE, C. A., KNIGHT, R. D. & GORDON, J. I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102, 11070-11075.
50. LI, X., WANG, E., YIN, B., FANG, D., CHEN, P., WANG, G., ZHAO, J., ZHANG, H. & CHEN, W. 2017. Effects of *Lactobacillus casei* CCFM419 on insulin resistance and gut microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7, 135.
37. HOUMARD, J. A. 2008. Intramuscular lipid oxidation and obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294, R1111-6.
38. INAN, M. S., RASOULPOUR, R. J., YIN, L., HUBBARD, A. K., ROSENBERG, D. W. & GIARDINA, C. 2000. The luminal short-chain fatty acid butyrate modulates NF-kappaB activity in a human colonic epithelial cell line. *Gastroenterology*, 118, 724-34.
39. KANG, J. H., YUN, S. I., PARK, M. H., PARK, J. H., JEONG, S. Y. & PARK, H. O. 2013. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS One*, 8, e54617.
40. KARPE, F., DICKMANN, J. R. & FRAYN, K. N. 2011. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*, 60, 2441-2449.
41. KEENEY, K. M., YURIST-DOUTSCH, S., ARRIETA, M.-C. & FINLAY, B. B. 2014. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annual review of microbiology*, 68, 217-235.
42. KHAMSEH, M. E., SEPANLOU, S. G., HASHEMI-MADANI, N., JOUKAR, F., MEHRPARVAR, A. H., FARAMARZI, E., OKATI-ALIABAD, H., RAHIMI, Z., REZAIANZADEH, A. & HOMAYOUNFAR, R. 2021. Nationwide prevalence of diabetes and prediabetes and associated risk factors among Iranian adults: analysis of data from PERSIAN cohort study. *Diabetes Therapy*, 12, 2921-2938.
43. KIM, S., COVINGTON, A. & PAMER, E. G. 2017. The intestinal



- M.-E., MAITER, D., LOUMAYE, A., HERMANS, M. P., THISSEN, J.-P., BELZER, C., DE VOS, W. M. & CANI, P. D. 2017. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature Medicine*, 23, 107-113.
57. QIN, J., LI, Y., CAI, Z., LI, S., ZHU, J., ZHANG, F., LIANG, S., ZHANG, W., GUAN, Y. & SHEN, D. 2012. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490, 55-60.
58. REWERS, M. & LUDVIGSSON, J. 2016. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387, 2340-2348.
59. ROWLAND, I., GIBSON, G., HEINKEN, A., SCOTT, K., SWANN, J., THIELE, I. & TUOHY, K. 2018. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57, 1-24.
60. SALTIEL, A. R. 2021. Insulin signaling in health and disease. *The Journal of clinical investigation*, 131.
61. SCHEITHAUER, T. P. M., 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. *Front Immunol*, 11, 571731.
62. SHEN, Z., ZHU, C., QUAN, Y., YANG, J., YUAN, W., YANG, Z., WU, S., LUO, W., TAN, B. & WANG, X. 2018. Insights into *Roseburia intestinalis* which alleviates experimental colitis type 2 diabetic mice. *Benef Microbes*, 8, 421-432.
51. LI, X., WANG, N., YIN, B., FANG, D., JIANG, T., FANG, S., ZHAO, J., ZHANG, H., WANG, G. & CHEN, W. 2016. Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *J Appl Microbiol*, 121, 1727-1736.
52. LIU, W. C., YANG, M. C., WU, Y. Y., CHEN, P. H., HSU, C. M. & CHEN, L. W. 2018. *Lactobacillus plantarum* reverse diabetes-induced Fmo3 and ICAM expression in mice through enteric dysbiosis-related c-Jun NH2-terminal kinase pathways. *PLoS One*, 13, e0196511.
53. LOVIC, D., PIPERIDOU, A., ZOGRAFOU, I., GRASSOS, H., PITTARAS, A. & MANOLIS, A. 2020. The growing epidemic of diabetes mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18, 104-109.
54. MARUHASHI, T. & HIGASHI, Y. 2021. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants*, 10, 1306.
55. OHIAGU, F. O., CHIKEZIE, P. C. & CHIKEZIE, C. M. 2021. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. *Biomedical Research and Therapy*, 8, 4243-4257.
56. PLOVIER, H., EVERARD, A., DRUART, C., DEPOMMIER, C., VAN HUL, M., GEURTS, L., CHILLOUX, J., OTTMAN, N., DUPARC, T., LICHTENSTEIN, L., MYRIDAKIS, A., DELZENNE, N. M., KLIEVINK, J., BHATTACHARJEE, A., VAN DER ARK, K. C. H., AALVINK, S., MARTINEZ, L. O., DUMAS,



- 2023a. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*, 621, 389-395.
- 69.TAKEUCHI, T., KUBOTA, T., NAKANISHI, Y., TSUGAWA, H., SUDA, W., KWON, A. T., YAZAKI, J., IKEDA, K., NEMOTO, S., MOCHIZUKI, Y., KITAMI, T., YUGI, K., MIZUNO, Y., YAMAMICHI, N., YAMAZAKI, T., TAKAMOTO, I., KUBOTA, N., KADOWAKI, T., ARNER, E., CARNINCI, P., OHARA, O., ARITA, M., HATTORI, M., KOYASU, S. & OHNO, H. 2023b. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*, 621, 389-395.
- 70.TANNOCK, G. W. 2023. Understanding the gut microbiota by considering human evolution: a story of fire, cereals, cooking, molecular ingenuity, and functional cooperation. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, e00127-22.
- 71.TREMAROLI, V. & BÄCKHED, F. 2012. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489, 242-249.
- 72.TURNBAUGH, P. J., HAMADY, M., YATSUNENKO, T., CANTAREL, B. L., DUNCAN, A., LEY, R. E., SOGIN, M. L., JONES, W. J., ROE, B. A. & AFFOURTIT, J. P. 2009a. A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457, 480-484.
- 73.TURNBAUGH, P. J., LEY, R. E., MAHOWALD, M. A., MAGRINI, V., MARDIS, E. R. & GORDON, J. I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444, 1027-1031.
- 74.TURNBAUGH, P. J., RIDAURA, V. K., FAITH, J. J., REY, F. E., KNIGHT, R. & pathology by inducing anti-inflammatory responses. *J Gastroenterol Hepatol*, 33, 1751-1760.
- 63.SHENDURE, J. & JI, H. 2008. Next-generation DNA sequencing. *Nature biotechnology*, 26, 1135-1145.
- 64.SINGH, R. P., HALAKA, D. A., HAYOUKA, Z. & TIROSH, O. 2020. High-fat diet induced alteration of mice microbiota and the functional ability to utilize fructooligosaccharide for ethanol production. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 376.
- 65.SMOKOVSKI, I. & SMOKOVSKI, I. 2021. Burden of diabetes prevalence. *Managing Diabetes in Low Income Countries: Providing Sustainable Diabetes Care with Limited Resources*, 1-12.
- 66.SUN, H., SAEEDI, P., KARURANGA, S., PINKEPANK, M., OGURTSOVA, K., DUNCAN, B. B., STEIN, C., BASIT, A., CHAN, J. C. & MBANYA, J. C. 2022. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119.
- 67.SUN, K. Y., XU, D. H., XIE, C., PLUMMER, S., TANG, J., YANG, X. F. & JI, X. H. 2017. *Lactobacillus paracasei* modulates LPS-induced inflammatory cytokine release by monocyte-macrophages via the up-regulation of negative regulators of NF-kappaB signaling in a TLR2-dependent manner. *Cytokine*, 92, 1-11.
- 68.TAKEUCHI, T., KUBOTA, T., NAKANISHI, Y., TSUGAWA, H., SUDA, W., KWON, A. T.-J., YAZAKI, J., IKEDA, K., NEMOTO, S. & MOCHIZUKI, Y.



81. WEINSTOCK, G. M. 2012. Genomic approaches to studying the human microbiota. *Nature*, 489, 250-256.
82. WEN, L. & DUFFY, A. 2017. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *The Journal of nutrition*, 147, 1468S-1475S.
83. WU, G. D., CHEN, J., HOFFMANN, C., BITTINGER, K., CHEN, Y.-Y., KEILBAUGH, S. A., BEWTRA, M., KNIGHTS, D., WALTERS, W. A. & KNIGHT, R. 2011. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334, 105-108.
84. YANG, Y., WENG, W., PENG, J., HONG, L., YANG, L., TOIYAMA, Y., GAO, R., LIU, M., YIN, M., PAN, C., LI, H., GUO, B., ZHU, Q., WEI, Q., MOYER, M. P., WANG, P., CAI, S., GOEL, A., QIN, H. & MA, Y. 2017. *Fusobacterium nucleatum* Increases Proliferation of Colorectal Cancer Cells and Tumor Development in Mice by Activating Toll-Like Receptor 4 Signaling to Nuclear Factor- κ B, and Up-regulating Expression of MicroRNA-21. *Gastroenterology*, 152, 851-866.e24.
85. YARIBEYGI, H., FARROKHI, F. R., BUTLER, A. E. & SAHEBKAR, A. 2019. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, 234, 8152-8161.
86. YARIBEYGI, H., SATHYAPALAN, T., ATKIN, S. L. & SAHEBKAR, A. 2020a. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
87. YARIBEYGI, H., SATHYAPALAN, T., MALEKI, GORDON, J. I. 2009b. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*, 1, 6ra14-6ra14.
75. VACCA, M., CELANO, G., CALABRESE, F. M., PORTINCASA, P., GOBBETTI, M. & DE ANGELIS, M. 2020. The Controversial Role of Human Gut Lachnospiraceae. *Microorganisms*, 8.
76. VAN DE WOUW, M., SCHELLEKENS, H., DINAN, T. G. & CRYAN, J. F. 2017. Microbiota-gut-brain axis: modulator of host metabolism and appetite. *The Journal of nutrition*, 147, 727-745.
77. VYAS, U. & RANGANATHAN, N. 2012. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterology research and practice*, 2012.
78. WACHSMUTH, H. R., WENINGER, S. N. & DUCA, F. A. 2022. Role of the gut-brain axis in energy and glucose metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, 54, 377-392.
79. WANG, G., LI, X., ZHAO, J., ZHANG, H. & CHEN, W. 2017. *Lactobacillus casei* CCFM419 attenuates type 2 diabetes via a gut microbiota dependent mechanism. *Food Funct*, 8, 3155-3164.
80. WANG, X., OTA, N., MANZANILLO, P., KATES, L., ZAVALA-SOLORIO, J., EIDENSCHENK, C., ZHANG, J., LESCH, J., LEE, W. P., ROSS, J., DIEHL, L., VAN BRUGGEN, N., KOLUMAM, G. & OUYANG, W. 2014. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*, 514, 237-41.



microbiota of Chinese obese children and adolescents with and without insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 12, 636272.

90. ZHANG, L., QIN, Q., LIU, M., ZHANG, X., HE, F. & WANG, G. 2018. *Akkermansia muciniphila* can reduce the damage of gluco/lipotoxicity, oxidative stress and inflammation, and normalize intestine microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pathog Dis*, 76.

91. ZIMMERMANN, P. & CURTIS, N. 2019. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota-a systematic review. *Journal of Infection*, 79, 471-489.

92. ZOETENDAL, E. G., VAUGHAN, E. E. & DE VOS, W. M. 2006. A microbial world within us. *Molecular microbiology*, 59, 1639-1650.

M., JAMIALAHMADI, T. & SAHEBKAR, A. 2020b. Molecular mechanisms by which SGLT2 inhibitors can induce insulin sensitivity in diabetic milieu: A mechanistic review. *Life sciences*, 240, 117090.

88. YOSHIDA, N., EMOTO, T., YAMASHITA, T., WATANABE, H., HAYASHI, T., TABATA, T., HOSHI, N., HATANO, N., OZAWA, G., SASAKI, N., MIZOGUCHI, T., AMIN, H. Z., HIROTA, Y., OGAWA, W., YAMADA, T. & HIRATA, K. I. 2018. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation*, 138, 2486-2498.

89. YUAN, X., CHEN, R., ZHANG, Y., LIN, X., YANG, X. & MCCORMICK, K. L. 2021. Gut



The relationship between intestinal microbiota composition and the incidence of insulin resistance, a mechanistic review

Behina Foroozanmehr¹, Mohammad Amin Hemmati¹, Majid Eslami^{2,3}, Habib Yaribeygi^{4*}

1. Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2. Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

3. Department of Bacteriology and Virology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

4. Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Received: 21 April 2024 Accepted: 27 August 2024

Abstract

Diabetes is the most common metabolic disease in humans. This chronic disease is directly related to many cases of death or disability and reduced quality of life in humans, despite the efforts made, its prevalence continues to increase worldwide. Studies show that diabetes is one of the main risk factors for the occurrence of cardiovascular diseases, and increasing its prevalence directly increases the probability of these diseases. Therefore, extensive research has been done on the causes of this disease worldwide. Along with factors such as obesity and physical inactivity, studies have shown that the composition of the gut microbiome may contribute to the production of inflammatory or anti-inflammatory factors that can help regulate insulin action and blood sugar levels. As a result, changes in the composition of the gut microbiome can directly lead to changes in insulin signaling and blood sugar levels and lead to diabetes. The intestinal microbiota is a complex combination of microorganisms living in the human intestine that perform many physiological activities. However, the evidence shows that in diabetic patients, the composition of the intestinal microbiome may be associated with changes that can help the metabolic balance of the body and create insulin resistance, so a change in the composition of this natural flora can cause a shift in metabolism and the occurrence of diabetes. However, the mediating mechanisms have not been well identified yet. Therefore, in the present review, some evidences related to the role of intestinal microbiota in the occurrence of diabetes have been presented and mediating mechanisms have been introduced. The present article shows that any factor that leads to a change in the composition of the intestinal microbiota can be the cause of diabetes among the various pathways introduced.

Keywords: Diabetes mellitus, Insulin resistance, Intestinal microbiota, Inflammation, Fatty acid oxidation

* Corresponding Author: h. Yaribeygi

Address: Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Email: habib.yari@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-1706