



## ارتباط بین میکروبیوتای روده و دیابت نوع دو

● دکتر حبیب ضیغمی

استاد میکروب شناسی، فلوشیپ علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی  
دانشگاه علوم پزشکی زنجان  
[zeighami@zums.ac.ir](mailto:zeighami@zums.ac.ir)



● المیرا سعیدی

دانشجوی دکترا تخصصی میکروبیولوژی، گروه  
میکروبیولوژی و زیست شناسی دانشکده علوم  
یا به واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان.



ایران

انسان می‌باشد. میکروبیوم می‌تواند همسفره و یا بیماریزا باشد. DNA انسان حاوی تقریباً ۲۳ هزار ژن است ولی میکروبیوم ۲۳ میلیون ژن دارد و معمولاً تعداد آن‌ها در مکانی که مستقرند ثابت می‌ماند (۱). وسیع‌ترین میکروبیوم بدن انسان، میکروبیوم دستگاه گوارش تحتانی مخصوصاً روده بزرگ است. دستگاه گوارش انسان به طور متوسط ۱۰<sup>۱۴</sup> میکرووارگانیسم دارد که حاوی بیش از ۵۰۰۰ گونه باکتریایی است. در میان گونه‌های باکتریایی حدوداً ۹۰٪ متعلق به راسته Bacteroidetes (عدهتا گرم منفی) و راسته Firmicutes (عدهتا گرم مثبت) می‌باشد. براساس پیشنهادات انجام شده ترکیب میکروبیوتای روده با آلرژی، بیماری‌های التهابی روده، سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی و دیس لیپیدمی مرتبه است (۳،۲). براساس یافته‌ها تغییر در میکروبیوتای روده باعث افزایش نفوذپذیری روده و پاسخ ایمنی مخاطی می‌شود و در نتیجه در ابتلا به دیابت نقش دارد. افزایش نفوذپذیری روده در نتیجه کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم منجر به انتقال لیپوپلی ساکارید باکتریایی (LPS) می‌شود که ممکن است باعث اندوتوكسمی متابولیک و مقاومت به انسولین گردد (۵،۴).

شیوع بیماری‌های متابولیک در سراسر جهان از جمله چاقی، بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، تصلب شرایین (AS) و سندروم تخمداهن پلی کیستیک (PCO) به طور چشمگیری افزایش یافته است (۷،۶). دیابت به عنوان شایع‌ترین بیماری غددی در جهان، حدود ۴۲۲ میلیون نفر در سراسر جهان را مبتلا

### □ چکیده

به دنبال شیوع بیماری‌های متابولیک در سراسر جهان، دیابت به عنوان شایع‌ترین بیماری غددی رو به افزایش می‌باشد. همچنین دیابت پنجمین عامل مرگ و میر در جهان به شمار می‌آید. بیماران دیابت نوع ۲ حدود ۹۰٪ مبتلایان به دیابت را به خود اختصاص می‌دهند. مطالعات انجام شده در طی سال‌های گذشته ارتباط قابل توجهی بین میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس روده و ایجاد سندروم متابولیک را نشان می‌دهد. تغییرات ایجاد شده در ترکیب میکروبیوتا همراه با دیس بیوزیس، زیستگاه گوارشی نامتعادلی را برای میکروبیوتا فراهم کرده است که باعث تولید متابولیت‌های غیرطبیعی همراه با تغییر در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین شده است. کاهش فراوانی Akkermansia muciniphila تقریباً در تمام مبتلایان دیابت نوع ۲ و افراد پیش دیابتی وجود داشته است. در این مقاله مروری سعی بر این است تا به طور خلاصه ارتباط بین میکروبیوتای روده و بیماری دیابت نوع ۲ را مورد بررسی قرار دهیم.

**کلمات کلیدی:** سندروم متابولیک، دیابت نوع ۲، میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس

### □ مقدمه

تمام ژنوم میکروبی که بدن انسان می‌بازان آنهاست، میکروبیوم نام دارد. بدن یک فرد عادی می‌بازان ۱۰۰ تریلیون میکروب است که ۱۰ برابر کل سلول‌های بدن





## □ اختلالات میکروبیوم روده

باکتری‌های مفید روده برای فرآیند هضم و جذب اهمیت دارند همچنین باکتری‌های مضر و میکروارگانیسم‌های مهاجم را از بین می‌برند و باعث تولید ویتامین K، فولات و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می‌شوند. هنگامی که تعادل باکتری‌های روده بر هم بخورد تعداد باکتری‌های مضر افزایش یافته و پس از آن باکتری‌های مفید کاهش می‌یابند. به این حالت اصطلاحاً دیس بیوزیس گفته می‌شود. دیس بیوز میکروبیوتای روده به عنوان عامل پاتوژن به حساب می‌آید (۱۵). در حالت ابیوزیس و تعادل، تعداد و تناسب میکروبیوم ها در حالت نرمال قرار دارد. در این حالت میکروبیوم ها چندین نقش کلیدی مانند تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) و سایر متابولیت‌ها را دارند. باکتریوئیدتس ها حدود ۳۰ درصد از کل میکروارگانیسم‌های روده را تشکیل می‌دهند و در تنظیم متابولیسم میزبان نقش دارند. تناسب فرمی کوتස و باکتریوئیدتس ها به این صورت است که ۹۵ درصد باکتریوئیدتس و ۵ درصد فرمی کوتස ها هستند (۱۶، ۱۷).

## □ ایجاد دیابت نوع ۲

T2DM زمانی ایجاد می‌گردد که با تخریب سلول‌های بتا پانکراس انسولین کمتری تولید کند و یا اصلاً تولید نکند در نتیجه با تولید کم پانکراس نمی‌تواند به مقدار کافی گلوکز را به انرژی تبدیل نماید و قند خون افزایش یافته اصطلاحاً فرد به هیپرگلیسیمی مبتلا می‌شود (۱۸). به نظر می‌رسد عواملی چون چاقی، کم تحرکی، رژیم غذایی، ژنتیک، سایر عوامل محیطی و میکروبیوم در شروع و پیشرفت این بیماری اثر گذار باشد (۱۹). انسولین پس

نموده است که حدود ۹۰ درصد آن مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد. به گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO) و فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF) حدوداً ۶۲۹ میلیون نفر تا سال ۲۰۴۵ مبتلا به دیابت نوع ۲ خواهد شد و ۳۵۲ میلیون نفر دیگر نیز با اختلالات تحمل گلوکز در معرض خطر ابتلا به دیابت قرار خواهد گرفت (۹، ۸).

دیابت نوع ۲ (T2DM) زمانی ایجاد می‌شود که پانکراس انسولین کمتری ترشح می‌کند و نمی‌تواند به اندازه کافی گلوکز را به انرژی تبدیل نماید (۱۰). عواملی چون چاقی، کم تحرکی، رژیم غذایی، ژنتیک و سایر عوامل محیطی در شروع و پیشرفت دیابت اثر گذار هستند. این نوع از دیابت عموماً در افراد میانسال و مسن دیده می‌شود (۱۱).

## □ نقش میکروبیوتا

میکروبیوتا در ارگان‌های مختلف بدن مانند سطوح ولايهای عمقی پوست، دهان، ریه، واژن و روده ساکن هستند و در نرمال بودن عملکرد بدن نقش دارند (۱۲). در روده انسان حدود ۱۰ تریلیون باکتری وجود دارد. که بیشترین آن در روده بزرگ مستقرند. بیش از ۱۰۰۰ گونه باکتریایی که متعلق به ۵ راسته هستند در روده انسان زندگی می‌کنند. این راسته‌ها عبارتند از فرمی کوتස، باکتریوئیدتس، اکتینوباكتریا، پروتوباكتریا و وروکومیکروبیا (۱۳).

ساختار میکروبیوم روده با تغییر رژیم غذایی از پلی‌ساقاریدهای گیاهی و غذاهای کم چربی به رژیم غذایی با چربی بالا و قند فراوان تغییر پیدا می‌کند. تغییرات ساختاری و عملکردی میکروبیوم روده در شرایطی که فرد مستعد ابتلا به دیابت باشد مانند چاقی، سندروم متابولیک و دیابت خود ایمن نقش دارند (۱۴).

1-Word Health Organization

2- International Diabetes Federation

3- Type2 Diabetes Mellitus

4- Firmicutes

5- Bacteroidetes

6- Actinobacteria

7- Proteobacteria

8- Verrucomicrobia

9- Short Chain Fatty Acid





متابولیک و التهاب با درجات پایین را گسترش می‌دهند، برخی دیگر نیز سایتوبکین‌ها و کموکاین‌های ضدالتهاب را تحریک می‌کنند. به عنوان مثال IL-10 توسط گونه‌های Akkermansia muciniphila, Lactobacillus plantarum, L. casei, Bacteroides fragilis, Roseburia intestinalis تحریک می‌شود (۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷). این عمل ممکن است به بهبود متابولیسم گلوکز کمک کند زیرا بیان بیش از حد این سایتوبکین در عضلات از مقاومت به انسولین مرتبط با افزایش سن محافظت می‌کند (۲۹). R. intestinalis افزایش تولید IL-22 را هم دارد، IL-22 یک سایتوبکین ضد التهابی است که مقاومت به انسولین را کاهش داده و در کاهش دیابت مؤثر است (۳۰). همچنین توانایی این را دارد که سلول‌های T تنظیم گر را تقویت کرده TGF- $\beta$  را القا نموده و التهاب روده را سرکوب نماید (۳۱، ۲۵، ۱۵). به همین ترتیب Bacteroides thetaiotaomicron بیان ژن تنظیم کننده سلول‌های T را القا می‌کند (۳۲).

### □ نفوذپذیری روده

افزایش نفوذپذیری روده از ویژگی‌های T2D در انسانهاست که منجر به انتقال محصولات میکروبی روده به خون می‌شود. همچنین باعث اندوتوبکسمی متابولیک می‌گردد (۳۳). دو جنس (B. dorei و B. vulgatus) از بالقوه‌های مفید برای T2D هستند که بیان ژن‌های محکم اتصالی را در روده بزرگ تنظیم می‌کنند و این عمل منجر به کاهش نفوذپذیری روده، کاهش تولید LPS و بهبود اندوتوبکسمی در مدل موشی می‌شود (۳۵). باکتری پروبیوتیک Akkermansia muciniphila استفاده از وزیکول‌های خارج سلولی کاهش می‌دهد که اتصالات محکم روده را از طریق فعال سازی AMPK در اپیتلیوم بهبود می‌بخشد (۳۵). در این باکتری پروتئین غشا خارجی (Amuc-1100)، بیان آکلودین و پروتئین اتصال محکم ۱ (Tjp-1) را افزایش داده و باعث بهبود یکپارچگی روده می‌شود. از طرفی Amuc-1100 گیرنده کانابینوئید تیپ ۱ (CB1) را در روده مهار می‌کند که به نوبه خود، نفوذ پذیری روده و سطوح LPS را کاهش می‌دهد (۲۴).

از مصرف غذا با اتصال به گیرنده انسولین روی غشاء سلول قرار گرفته و سلول‌ها را برای جذب گلوکز تحریک می‌نماید و یک آبشار سیگنالی آغاز می‌شود که منجر به انتقال ناقل گلوکز (GLUT4) به غشاء سلول شده و در نتیجه گلوکز به سلول وارد می‌شود. اینکه چگونه گلوکز دقیقاً تحت این انتقال قرار می‌گیرد کاملاً مشخص نیست. هنگامی که گلوکز وارد سلول می‌شود یا برای تولید انرژی استفاده می‌شود و یا به عنوان گلیکوزن در سلول‌های خاص مانند هپاتوسیت‌ها و میوسیت‌ها ذخیره می‌شود. قبل ذکر است اگر انسولین وجود نداشته باشد، مکانیسم جایگزین موثری برای رها سازی گلوکز وجود ندارد در نتیجه منجر به هیپرگلیسمی می‌شود (۳۰).

دیس بیوزیس روده نیز به عنوان یک عامل خطر برای توسعه T2DM به شمار می‌آید. عواملی که می‌تواند در دیس بیوزیس روده نقش داشته باشند عبارتند از: عدم وجود تنوع مواد غذایی دریافتی توسط بدن میزبان، کمبود پری بیوتیک در مواد غذایی، استفاده از آتنی بیوتیک‌ها، سیگار کشیدن، خواب ناکافی، عدم انجام فعالیت منظم بدنی، مصرف بیش از حد الکل و استرس بیش از حد (۲۱، ۱۵، ۲۲).

### □ مکانیسم‌های اثرات میکروبیوتا بر متابولیسم در بیماران دیابتی نوع ۲

مکانیسم‌های مولکولی متعددی در خصوص ارتباط میکروبیوتای روده در بیماری متابولیک T2DM مورد بررسی قرار گرفته است (۳۳). میکروبیوتا التهاب را تعدیل می‌کند، با ترکیبات غذایی تعامل دارد، دیس بیوزیس میکروبیوتای روده بر نفوذپذیری روده، متابولیسم گلوکز و لیپید، حساسیت به انسولین و هموستاز انرژی در میزبان پستاندار تأثیر می‌گذارد (شکل ۱) برخی از مکانیسم‌هایی که میکروبیوتا در متابولیسم بیماران T2DM اثرگذار است به شرح ذیل می‌باشد.

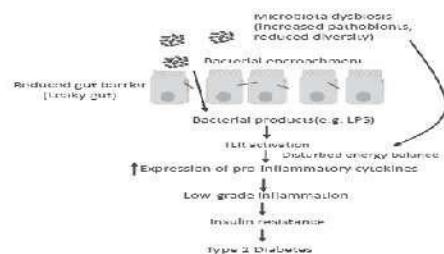
### □ تعدیل التهاب توسط میکروبیوتا

به طور کلی T2DM با سطوح بالایی از سایتوبکین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها و پروتئین‌های التهابی مرتبط است. در حالی که برخی از میکروب‌های روده و محصولات میکروبی به ویژه لیپوپلی ساکاریدها (LPS) اندوتوبکسمی



## □ متابولیسم گلوکز

ممکن است میکروبیوتای روده با تأثیر گذاری بر هموستاز گلوکز و مقاومت به انسولین در اندام‌های متابولیک اصلی مانند کبد، ماهیچه و چربی با تأثیر بر هضم قندها و تولید هورمون‌های روده که این فرآیند را کنترل می‌کنند بر *Bifidobacterium Lactis* T2D اثرگذار باشد. به عنوان مثال میتواند سنتز گلیکوژن را افزایش دهد و بیان ژنهای مرتبط با گلوکونوگلیکوزن کبدی را کاهش دهد (۳۶). در یک مطالعه در مورد *Lactis B* جابجایی ناقل گلوکز-۴ (GLU T-4) و بهبود جذب گلوکز توسط انسولین تحریک شده گزارش شد. *Lactobacillus gasseri* با اثر بالقوه ضد دیابتی، بیان GLU T-4 را در عضله افزایش می‌دهد (۳۷). *Lactobacillus plantarum* و *Akkermansia muciniphila* فلاوین مونوآکسیژناز ۳ (Fmo3) کبدی را کاهش می‌دهد که یک آنزیم متابولیسم زیستی کلیدی است و مشخص شده کاهش آن از ایجاد هیپرگلیسمی و چربی خون در موش‌های مقاوم به انسولین جلوگیری می‌کند (۳۸).



شکل ۱. ارتباط دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده و ایجاد دیابت نوع ۲ (۳۹)

## □ روش بررسی

مطالعه حاضر مروری بر مطالعات و پژوهش‌های صورت گرفته در رابطه با میکروبیوم و دیابت نوع ۲ می‌باشد. که نقش و ارتباط میکروبیوم را در ایجاد و پیشرفت دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد. جهت انجام این مطالعه مروری کلمات کلیدی میکروبیوم و دیابت نوع ۲ در پایگاه اطلاعاتی PubMed جستجو قرار گرفت و مقالات ۱۰ سال اخیر بررسی شدند، نتیجه جستجو تا تاریخ ۱۴۰۱/۰۲/۱۹ تعداد ۵۴۰۹ مقاله بود که حدود ۲۰۴۶ عدد از آن‌ها مقاله مروری است.

میکروبیوم روده افراد سالم و بیماران دیابتی نوع ۲ در جمعیت پاکستان انجام دادند (چاقی نیز یکی از فاکتورها بود) نشان دادند که فراوانی نسبی Firmicutes و Actinobacteria با سطح Proteobacteria گلوکز ناشتا ارتباط مثبت دارد، در حالی که Bacteroidetes و Bacteroidetes ارتباط منفی داشتند (۴۹).

باکتریونیدتس ها نقش مهمی در تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) و اکتینوباكتریا نقش کلیدی در تجزیه زیستی نشاسته مقاوم در بدن دارند. همچنین فرمی کوتස ها و باکتریونیدتس ها جذب مونوساکارید از روده میزان را افزایش داده و سطح T.G کبدی را بالامی برند که موجب مقاومت به انسولین می گردد (۵۱،۵۰). دیس بیوزیس طولانی مدت روده نیز فرد را مستعد ابتلا به دیابت می نماید (۵۳)، اما حتی در این شرایط نیز قومیت و زنگنه فرد اثر گذار می باشد.

در مطالعه ای که بین مهاجران پاکستانی در نروژ و افراد نروژی انجام شد، علی رغم اینکه مهاجران پاکستانی BMI و توده چربی کمتری نسبت به نروژی ها داشتند اما برای ابتلا به التهاب روده و دیابت نوع ۲ مستعدتر بودند (۵۳). در مطالعات راسته وروکومیکروبیا به عنوان عامل بهبود در حساسیت به انسولین و عامل کارآمدی برای بهبود التهاب شناخته شد (۵۴). امکان دارد کاهش وروکومیکروبیا منجر به رشد پروٹوباكترهای چون اشرشیا و شیگلا شود که در گسترش T2DM نقش دارند (۵۵).

### □ بحث و نتیجه گیری

تاکنون بیشتر مطالعاتی که در مورد مکانیسم تأثیر گذاری میکروبیوتا بر هموستاز گلوکز انجام شده است بر روی موش ها بوده، اما مطالعات گستردگی هم از تغییرات میکروبیوتا در T2DM انسان ها نیز انجام شده است. اکثر این مطالعات بر روی نسبت Bacteroidetes/Firmicutes انجام شده تفاوت هایی در کاهش باکتری های تولید کننده بوتیرات از جمله Clostridia و افزایش فراوانی Proteobacteria و Bacteroidetes وجود دارد. در مورد پروٹوباكتری ها با توجه به اینکه حاوی LPS تازک و غیره هستند می توان حدس زد که در ایجاد التهاب خفیف در بیماران دیابتی نقش دارد. A.muciniphila تقریباً در تمام مطالعات افراد دیابتی و پیش دیابتی کاهش داشته

تغییر می یابد و این فرضیه مطرح می شود که اپیدمی دیابت مریبوط به تغییر در ساختار میکروبیوتا است. لارسن و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ای به تفاوت بین میکروبیوتای روده انسان در مبتلایان به دیابت نوع دو و گروه شاهد پرداختند و در نتیجه تفاوت های قابل توجهی در ترکیب میکروبیوتا در سطح راسته (Phylum) بین گروه های مورد بررسی پیدا کردند. پس از آن سایر مطالعات تغییرات مستقل از BMI را در میکروبیوتای شرکت کنندگان مبتلا به دیابت نوع ۲ گزارش کردند ولی در مورد اینکه کدام باکتری به طور قابل توجهی در دیابت نوع ۲ تغییر می کند اتفاق نظر وجود نداشت. رایج ترین مشاهدات در خصوص کاهش باکتری های تولید کننده بوتیرات در مبتلایان دیابت نوع ۲ بوده است (۴۴،۴۵ و ۴۱-۴۵). در سال ۲۰۱۵ فورسلاند و همکارانش این سوال را به چالش کشیدند که آیا تغییرات مرتبط با دیابت نوع ۲ در میکروبیوتای روده را می توان از تغییرات ناشی از داروهای کاهنده گلوکز خون که معمولاً در بیماران دیابتی مصرف می شود جدا کرد؟ (۴۲) آن ها دریافتند افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با متغور مین قرار نگرفته اند در مقایسه با شرکت کنندگانی که بیمار نبودند، باکتری های تولید کننده بوتیرات کمتری دارند و افزایش باکتری های لاکتو باسیلوس در بین افراد دیابتی نوع دو ناشی از درمان با متغور مین می باشد. همچنین در افراد تحت درمان با متغور مین افزایش اشرشیا در روده نیز گزارش شد که در کاهش اثرات گوارشی نامطلوب متغور مین نیز کمک می کند (۴۲). زانگ و همکاران در سال ۲۰۱۳ دریافتند که Akkermansia muciniphila در افراد مبتلا به پیش دیابت و دیابت نوع ۲ که به تازگی تشخیص داده شده است کاهش می یابد (۴۵). فراوانی کم باکتری A.muciniphila می تواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای عدم تحمل به گلوکز به شمار آید در حالی که فراوانی زیاد آن با وضعیت متابولیک سالم تر و با بهبود هموستاز گلوکز در ارتباط است.

در مطالعات انجام شده کاهش حداقل یکی از این ۵ جنس (Akkermansia, Roseburia, Bacteroides, Bifidobacterium, Faecalibacterium) در بیماران دیابتی گزارش شده است که نقش آن ها را فراتراز نقش یک نشانگر زیستی نشان می دهد (۴۶، ۴۷-۴۸، ۴۱،۳۰). اکثر این باکتری ها به عنوان پروپیوتیک در بیماری های متابولیک موش ها آزمون شدند، اما به ندرت در انسان ها مورد آزمایش قرار گرفته اند. در مطالعه دیگری که Batool و همکاران بر روی ساختار

نتایج مطالعات باشد. علی‌رغم مطالعات متعدد انجام شده در خصوص اهمیت میکروبیوتای روده در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ هنوز در ابتدای راه هستیم. ممکن است برخی از گونه‌های میکروبی در متابولیسم گلوکز مرتبط با دیابت نوع ۲ نقش داشته باشند اما ناهمانگی در نتایج گزارش شده نشان دهنده این است که راه حل‌های ساده مانند پیوند مدفوع گره گشا نمی‌باشد.

بنابراین می‌توان برای استفاده از این باکتری به عنوان نشانگر زیستی جهت تشخیص زود هنگام دیابت بررسی‌های بیشتری انجام داد. دیس بیوزیس روده میکروبیوتای روده در اکثر مقالات به عنوان یکی از ویژگی‌های T2D به شمار می‌آید اما با این حال به علت تنوع تغییرات، به عنوان یک علامت خاص به شمار نمی‌آید. از طرفی این امکان وجود دارد که انواع مختلف درمان‌ها دلیل ناسازگاری بین

## References:

- 1- Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe*. 2005;11(5):247-51.
- 2- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafiyan H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends in microbiology*. 2011;19(7):349-59.
- 3- Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*. 2010;5(2):e9085.
- 4- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81.
- 5- Secondulfo M, Iafisco D, Carratu R, Demagistris L, Sapone A, Generoso M, Mezzogiorno A, Sasso F, Carteni M, De Rosa R. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. *Digestive and Liver Disease*. 2004;36(1):35-45.
- 6- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
- 7- Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
- 8- Costa FF, Rosário WR, Farias ACR, de Souza RG, Gondim RSD, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):809-14.
- 9- Tanase DM, Gosav EM, Neculai E, Costea CF, Ciocoiu M, Hurjui LL, Tarniceriu CC, Maranduca MA, Lacatusu CM, Floria M. Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM). *Nutrients*. 2020;12(12):3719.
- 10- Sikalidis AK, Maykish A. The gut microbiome and type 2 diabetes mellitus: discussing a complex relationship. *Biomedicines*. 2020;8(1):8.
- 11- Jovel J, Patterson J, Wang W, Hotte N, O'Keefe S, Mitchel T, Pery T, Kao D, Mason AL, Madsen KL. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. *Frontiers in microbiology*. 2016;7:459.
- 12- Vámanu E. Complementary functional strategy for modulation of human gut microbiota. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(35):4144-9.
- 13- Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-9.
- 14- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science translational medicine*. 2009;1(6):6ra14-6ra.
- 15- Yu LC-H. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):1-14.
- 16- Vergnolle N. Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases. *Gut*. 2016;65(7):1215-24.
- 17- Ridlon JM, Kang D-J, Hylenmon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research*. 2006;47(2):241-59.
- 18- Abdulamir AS, Hafidh RR, Bakar FA. The association of *Streptococcus bovis/gallosylicus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2011;30(1):1-13.
- 19- Burns CA, McCaughey R, Lauter CB. The association of *Streptococcus bovis* fecal carriage and colon neoplasia: possible relationship with polyps and their premalignant potential. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1985;80(1).
- 20- Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. *Helicobacter pylori*: a ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflammation Research*. 2010;59(12):997-1003.
- 21- Dahmus JD, Kotler DL, Castenberg DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2018;9(4):769.
- 22- Raskov H, Burchart J, Pommergaard H-C. Linking gut microbiota to colorectal cancer. *Journal of cancer*. 2017;8(17):3378.
- 23- Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of diabetes investigation*. 2018;9(1):5-12.
- 24- Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, Chillioux J, Ottman N, Duparc T, Lichtenstein L. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nature medicine*. 2017;23(1):107-13.
- 25- Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yang J, Yian W, Yang Z, Wu S, Luo W, Tan B, Wang X. Insights into *Roseburia intestinalis* which alleviates experimental colitis pathology by inducing anti-inflammatory responses. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(10):1751-60.
- 26- Chang Y-C, Ching Y-H, Chiu C-C, Liu J-Y, Hung S-W, Huang W-C, Huang Y-T, Chuang H-L. TLR2 and interleukin-10 are involved in *Bacteroides fragilis*-mediated prevention of DSS-induced colitis in gnotobiotic mice. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180025.
- 27- Li X, Wang N, Yin B, Fang D, Jiang T, Fang S, Zhao J, Zhang H, Wang G, Chen W. Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM0236 on hyperglycaemia and insulin resistance in high-fat and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Journal of applied microbiology*. 2016;121(6):1727-36.
- 28- Chen P, Zhang Q, Dang H, Liu X, Tian F, Zhao J, Chen Y, Zhang H, Chen W. Antidiabetic effect of *Lactobacillus casei* CCFM0412 on mice with type 2 diabetes induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Nutrition*. 2014;30(9):1061-8.
- 29- Dagdeviren S, Young Jung D, Friedline RH, Noh HL, Kim JH, Patel PR, Tsitsiliano N, Inashima K, Tran DA, Hu X. IL-10 prevents aging-associated inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *The FASEB Journal*. 2017;31(2):701-10.
- 30- Wang X, Ota N, Manzanillo P, Kates L, Zavala-Solorio J, Eidenchenk C, Zhang J, Lesch J, Lee WP, Ross J. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*. 2014;514(7521):237-41.
- 31- Zhu C, Song K, Shen Z, Quan Y, Tan B, Luo W, Wu S, Tang K, Yang Z, Wang X. *Roseburia intestinalis* inhibits interleukin-17 excretion and promotes regulatory T cells differentiation in colitis. *Molecular medicine reports*. 2018;17(6):7567-74.



- 32- Hoffmann TW, Pham H-P, Bridonneau C, Aubry C, Lamas B, Martin-Gallausiaux C, Morololo M, Rainteau D, Lapaque N, Six A. Microorganisms linked to inflammatory bowel disease-associated dysbiosis differentially impact host physiology in gnotobiotic mice. *The ISME journal*. 2016;10(2):460-77.
- 33- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
- 34- Yoshida N, Emoto T, Yamashita T, Watanabe H, Hayashi T, Tabata T, Hoshi N, Hatano N, Ozawa G, Sasaki N. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138(22):2486-98.
- 35- Chelakkot C, Choi Y, Kim D-K, Park HT, Ghim J, Kwon Y, Jeon J, Kim M-S, Jee Y-K, Gho YS. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Experimental & molecular medicine*. 2018;50(2):e450-e.
- 36- Kinoshita M, Suzuki Y, Saito Y. Butyrate reduces colonic paracellular permeability by enhancing PPAR $\gamma$  activation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;293(2):827-31.
- 37- Kang J-H, Yin S-J, Park M-H, Park J-H, Jeong S-Y, Park H-O. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. *PLoS one*. 2013;8(1):e54617.
- 38- Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, Croce KJ, Esquejo RM, Clish CB, Vicent D. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nature communications*. 2015;6(1):1-10.
- 39- Adeshiriarjaney A, Gewirtz AT. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Gut microbes*. 2020;11(3):253-64.
- 40- He Y, Wu W, Zheng H-M, Li P, McDonald D, Sheng H-F, Chen M-X, Chen Z-H, Ji G-Y, Zheng Z-D-X. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nature medicine*. 2018;24(10):1532-5.
- 41- Karlsson FH, Trenaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
- 42- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, Prifti E, Vieira-Silva S, Gudmundsdottir V, Krogh Pedersen H. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-6.
- 43- Sasaki M, Ogasawara N, Funaki Y, Mizuno M, Iida A, Goto C, Koikeda S, Kasugai K, Joh T. Transglucosidase improves the gut microbiota profile of type 2 diabetes mellitus patients: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1):1-7.
- 44- Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song Y-M, Lee K, Frauosa EA, Morgan XC, Gevers D. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome medicine*. 2016;8(1):1-14.
- 45- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, Chen Y, Ji L. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS one*. 2013;8(8):e71108.
- 46- Le TKC, Hosaka T, Nguyen TT, Kassu A, Dang TO, Tran HB, Pham TP, Tran QB, Le THH, Da Pham X. *Bifidobacterium* species lower serum glucose, increase expressions of insulin signaling proteins, and improve adipokine profile in diabetic mice. *Biomedical research*. 2015;36(1):63-70.
- 47- Yang J, Lee Y, Kim Y, Lee S, Ryu S, Fukuda S, Hase K, Yang C, Lim H, Kim M. Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. *Mucosal immunology*. 2017;10(1):104-16.
- 48- Gauffin Cano P, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity2012.
- 49- Batool M, Ali SB, Jaan A, Khalid K, Ali SA, Kamal K, Raja AA, Gul F, Pedroso I, Apte Z. Initial sequencing and characterization of gastrointestinal and oral microbiota in urban Pakistani adults reveals abnormally high levels of potentially starch metabolizing bacteria in the general population. *BioRxiv*. 2018;419598.
- 50- Turnbaugh P, Hamad Ym, YaTsuNeNko T, caNTarel Bl, duNcaNa, leYre, soGiNmI, JoNes wJ, roe Ba, afF-FourTiT JP, eGHolm m, HeNriSSaT B, HeaTH ac, KNiGHT r, GordoN Ji A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457:480-4.
- 51- Bostantjopoulou S, Logothetis J, Katsarou Z, Mentenopoulos G. Clinical observations in early and late onset Parkinson's disease. *Functional neurology*. 1991;6(2):145-9.
- 52- Docquier J-D, Riccio ML, Mugnaioli C, Luzzaro F, Endimiani A, Toniolo A, Amicosante G, Rossolini GM. IMP-12, a new plasmid-encoded metallo- $\beta$ -lactamase from a *Pseudomonas putida* clinical isolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(5):1522-8.
- 53- Wiium C, Eggesbø HB, Ueland T, Michelsen AE, Torjesen PA, Aukrust P, Birkeland K. Adipose tissue distribution in relation to insulin sensitivity and inflammation in Pakistani and Norwegian subjects with type 2 diabetes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014;74(8):700-7.
- 54- Webb HE, Brichta-Harhay DM, Brashears MM, Nightingale KK, Arthur TM, Bosilevac JM, Kalchay anand N, Schmidt JW, Wang R, Granier SA. *Salmonella* in peripheral lymph nodes of healthy cattle at slaughter. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:2214.
- 55- Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, Kim M-S, Whon TW, Lee M-S, Bae J-W. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014;63(5):727-35.

