ارتباط بین میکروبیوتای روده و دیابت نوع دو



● المیرا سعیدی

دانشجوی دکترای تخصصی میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی و زیست شناسی دانشکده علوم پایه واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران



● دکترحبیب ضیغمی

اســـتاد میکروب شناسی،فلوشیپ علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

zeighami@zums.ac.ir

❑ چکیده

به دنبال شـــیوع بیماری‌های متابولیک در سراسر جهان، دیابت به عنوان شـــایع‌ترین بیماری غـــددی رو به افزایش می‌باشـــد. همچنین دیابت پنجمین عامـــل مرگ و میر در جهان به شـــمار می‌آید. بیماران دیابت نوع ۲ حدود ۹۰% مبتلایان به دیابـــت را به خود اختصاص می‌دهند. مطالعات انجام شـــده در طی سال‌های گذشـــته ارتباط قابل توجهی بین میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس روده و ایجاد سندروم متابولیک را نشـــان می‌دهد. تغییرات ایجاد شده در ترکیب میکروبیوتـــا همراه با دیس بیوزیس، زیســـتگاه گوارشـــی نامتعادلـــی را برای میکروبیوتا فراهم کرده اســـت که باعث تولید متابولیت های غیرطبیعی همراه با تغییر در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انســـولین شده اســـت. کاهش فراوانی Akkermansia muciniphila تقریبـــاً 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 بررســـی قرار دهیم.

کلمات کلیـــدی: ســـندروم متابولیک، دیابـــت نوع ۲، میکروبیوتای روده، دیس بیوزیس

❑ مقدمه

تمام ژنـــوم میکروبی که بدن انســـان میزبان آنهاســـت، میکروبیـــوم نـــام دارد. بدن یـــک فرد عـــادی میزبان ۱۰۰ تریلیون میکروب اســـت که ۱۰ برابر کل ســـلول‌های بدن انسان می‌باشـــد. میکروبیوم می‌تواند همسفره و یا بیماریزا باشـــد. DNA انســـان حاوی تقریباً ۲۳ هزار ژن است ولی میکروبیـــوم ۲۳ میلیون ژن دارد و معمـــولاً تعداد آن‌ها در مکانی که مستقرند ثابت می‌ماند (۱). وسیع‌ترین میکروبیوم بدن انســـان، میکروبیوم دســـتگاه گوارش تحتانی مخصوصاً روده بزرگ اســـت. دستگاه گوارش انســـان به طور متوسط 10^{14} میکروارگانیســـم دارد که حاوی بیش از ۵۰۰۰ گونه باکتریایی اســـت. در میان گونه‌های باکتریایی حدوداً ۹۰% متعلق به راســـته Bacteroidetes (عمدتـــاً گرم منفی) و راســـته Firmicutes (عمدتاً گرم مثبت) می‌باشد. براساس پیشـــنهادات انجام شده ترکیب میکروبیوتای روده با آلرژی، بیماری‌های التهابی روده، سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی و دیس لیپیدمی مرتبط اســـت (۳،۲). براســـاس یافته‌ها تغییر در میکروبیوتای روده باعث افزایش نفوذپذیری روده و پاســـخ ایمنی مخاطی می‌شود و در نتیجه در ابتلا به دیابت نقش دارد. افزایش نفوذ پذیری روده در نتیجه کاهش بیـــان پروتئین‌های اتصال محکم منجر بـــه انتقال لیپوپلی ساکارید باکتریایی (LPS) می‌شـــود که ممکن است باعث اندوتوکسمی متابولیک و مقاومت به انسولین گردد (۵،۴).

شـــیوع بیماری‌های متابولیک در سراســـر جهان از جمله چاقـــی، بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، مقاومت به انســـولین، دیابت نوع ۲، تصلب شرایین (AS) و سندروم تخمدان 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

نموده اســت که حدود ۹۰ درصد آن مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشــد. به گزارش ســازمان جهانی بهداشت (WHO) و فدراســیون بین المللی دیابت (IDF) حدوداً ۶۲۹ میلیون نفر تا سال ۲۰۴۵ مبتلا به دیابت نوع ۲ خواهند شد و ۳۵۲ میلیون نفر دیگر نیز بــا اختلالات تحمل گلوکز در معرض خطر ابتلا به دیابت قرار خواهند گرفت (۹،۸).

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

❑ نقش میکروبیوتا

میکروبیوتــا در ارگان‌هــای مختلف بدن مانند ســطوح و لایه‌های عمقی پوســت، دهان، ریه، واژن و روده ســاکن هســتند و در نرمال بودن عملکرد بــدن نقش دارند (۱۲). در روده انســان حدود ۱۰ تریلیون باکتری وجود دارد. که بیشــترین آن در روده بزرگ مستقرند. بیش از ۱۰۰۰ گونه باکتریایی که متعلق به ۵ راســته هســتند در روده انسان زندگــی می‌کنند. این راســته‌ها عبارتنــد از فرمی کوتس، باکتریوئیدتس، اکتینوباکتریا، پروتئوباکتریا و وروکومیکروبیا (۱۳).

ســاختار میکروبیــوم روده بــا تغییــر رژیــم غذایی از پلی‌ساکاریدهای گیاهی و غذاهای کم چربی به رژیم غذایی با چربــی بالا و قند فــراوان تغییر پیدا می‌کنــد. تغییرات ســاختاری و عملکردی میکروبیوم روده در شرایطی که فرد مستعد ابتلا به دیابت باشد مانند چاقی، سندروم متابولیک و دیابت خود ایمن نقش دارند (۱۴).

❑ اختلالات میکروبیوم روده

باکتری‌های مفید روده برای فرآیند هضم و جذب اهمیت دارند همچنیــن باکتری‌های مضر و میکروارگانیســم‌های مهاجم را از بیــن می‌برند و باعث تولید ویتامین K، فولات و اســیدهای چرب با زنجیره کوتاه می‌شــوند. هنگامی که تعــادل باکتری‌های روده بر هم بخــورد تعداد باکتری‌های مضــر افزایش یافته و پــس از آن باکتری‌های مفید کاهش می‌یابنــد. بــه این حالــت اصطلاحاً دیــس بیوزیس گفته می‌شــود. دیس بیــوز میکروبیوتای روده بــه عنوان عامل پاتوژن به حساب می‌آید (۱۵). در حالت ابیوزیس و تعادل، تعداد و تناســب میکروبیوم ها در حالــت نرمال قرار دارد. در این حالــت میکروبیوم ها چندین نقــش کلیدی مانند تولید اســیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) و ســایر متابولیــت ها را دارند. باکتریوئیدتــس ها حدود ۳۰ درصد از کل میکروارگانیســم‌های روده را تشــکیل می‌دهند و در تنظیم متابولیســم میزبان نقش دارند. تناسب فرمی کوتس و باکتریوئیدتــس ها به این صورت اســت کــه ۹۵ درصد باکتریوئیدتس و ۵ درصد فرمی کوتس ها هستند (۱۷،۱۶).

❑ ایجاد دیابت نوع ۲

T2DM زمانی ایجاد می‌گردد که با تخریب ســلول‌های بتا پانکراس انســولین کمتری تولید کنــد و یا اصلاً تولید نکند در نتیجه بــا تولید کم پانکــراس نمی‌تواند به مقدار کافــی گلوکز را به انرژی تبدیــل نماید و قند خون افزایش یافته اصطلاحاً فرد به هیپرگلیســمی مبتلا می‌شود (۱۸). به نظر می‌رســد عواملــی چون چاقی، کــم تحرکی، رژیم غذایی، ژنتیک، سایر عوامل محیطی و میکروبیوم در شروع و پیشــرفت این بیماری اثر گذار باشد (۱۹). انسولین پس

1-Word Health Organizatio
2- International Diabetes Federation
3- Type2 Diabetes Mellitus
4- Fermicutes
5- Bacteroidetes
6- Actinobacteria
7- Proteobacteria
8- Verrocomicrobia
9- Short Chain Fatty Acid

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

از مصـــرف غذا با اتصال به گیرنده انســـولین روی غشـــای سلول قرار گرفته و ســـلول‌ها را برای جذب گلوکز تحریک می‌نماید و یک آبشـــار ســـیگنالی آغاز می‌شود که منجر به انتقال ناقل گلوکز (GLUT4) به غشـــای سلول شده و در نتیجه گلوکز به ســـلول وارد می‌شـــود. اینکه چگونه گلوکز دقیقاً تحت این انتقال قرار می‌گیرد کاملاً مشـــخص نیست. هنگامی که گلوکز وارد ســـلول می‌شود یا برای تولید انرژی استفاده می‌شود و یا به عنوان گلیکوژن در سلول‌های خاص مانند هپاتوسیت ها و میوسیت ها ذخیره می‌شود. قابل ذکر است اگر انسولین وجود نداشـــته باشد، مکانیسم جایگزین موثری برای رها سازی گلوکز وجود ندارد در نتیجه منجر به هیپرگلیسمی می‌شود (۲۰).

دیـــس بیوزیس روده نیز به عنوان یـــک عامل خطر برای توســـعه T2DM به شـــمار می‌آید. عواملی که می‌توانند در دیـــس بیوزیس روده نقش داشـــته باشـــند عبارتند از: عدم وجود تنوع مواد غذایی دریافتی توســـط بدن میزبان، کمبود پـــری بیوتیک در مواد غذایی، اســـتفاده از آنتی بیوتیک ها، سیگارکشیدن، خواب ناکافی، عدم انجام فعالیت منظم بدنی، مصرف بیش از حد الکل و استرس بیش از حد (۱۵،۲۱،۲۲).

❑ مکانیسم‌های اثرات میکروبیوتا بر متابولیسم در بیماران دیابتی نوع ۲

مکانیســـم‌های مولکولـــی متعددی در خصـــوص ارتباط میکروبیوتای روده در بیماری متابولیک T2DM مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). 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 ســـطوح بالایی از سایتوکین های پیش التهابی، کموکاین هـــا و پروتئین‌های التهابی مرتبط است. در حالی که برخی از میکروب‌های روده و محصولات میکروبی به ویژه لیپوپلی ســـاکاریدها (LPS) اندوتوکسمی متابولیک و التهاب با درجات پایین را گســـترش می‌دهند، برخی دیگر نیز ســـایتوکین ها وکموکاین های ضدالتهاب را تحریک می‌کنند. به عنوان مثال IL-10 توســـط گونه‌های Akkermansiamuciniphila,Lactobacillus,Plantarum L.casei,Bacteroides fragilis, Roseburia intestinalis تحریک می‌شود (۲۴،۲۵،۲۶،۲۷،۲۸). این عمل ممکن است به بهبود متابولیسم گلوکز کمک کند زیرا بیان بیش از حد این ســـایتوکین در عضلات از مقاومت به انسولین مرتبط با افزایش سن محافظت می‌کند (۲۹). R.intestinalis توانایی افزایش تولید IL-22 را هم دارد، IL-22 یک ســـایتوکین ضد التهابی اســـت که مقاومت به انسولین را کاهش داده و در کاهش دیابت مؤثر اســـت (۳۰). همچنین توانایی این را دارد که سلول‌های T تنظیم گر را تقویت کرده TGF-b را القا نموده و التهاب روده را ســـرکوب نماید (۱۵،۲۵،۳۱). به همین ترتیب Bacteroides thetaiotaomicron بیان ژن تنظیم کننده سلول‌های T را القا می‌کند (۳۲).

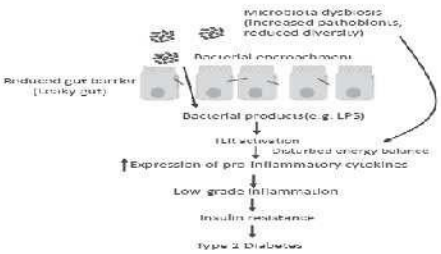
❑ نفوذپذیری روده

افزایـــش نفوذپذیـــری روده از ویژگی‌هـــای T2D در انسانهاســـت کـــه منجـــر بـــه انتقـــال محصـــولات میکروبـــی روده بـــه خـــون می‌شـــود. همچنیـــن باعـــث اندوتوکســـمی متابولیـــک می‌گـــردد (۳۳). دو جنـــس (Bacteroides Vulgatus و B.dorei) از بالقوه‌های مفید برای T2D هســـتند که بیان ژن‌هـــای محکم اتصالی را در روده بـــزرگ تنظیم می‌کنند و این عمـــل منجر به کاهش نفوذپذیری روده، کاهش تولید LPS و بهبود اندوتوکسمی در مـــدل موشـــی می‌شـــود (۳۵). باکتـــری پروبیوتیـــک Akkermansia muciniphila نفوذپذیـــری روده را بـــا اســـتفاده از وزیکول‌های خارج ســـلولی کاهش می‌دهد که اتصالات محکم روده را از طریق فعال ســـازی AMPK در اپیتلیوم بهبود می‌بخشد (۳۵). در این باکتری پروتئین غشا خارجـــی (Amuc-1100)، بیان آکلودین و پروتئین اتصال محکم -۱ (Tjp-1) را افزایش داده و باعث بهبود یکپارچگی روده می‌شـــود. از طرفی Amuc-1100 گیرنده کانابینوئید تیـــپ ۱ (CB1) را در روده مهـــار می‌کند که به نوبه خود، نفوذ پذیری روده و سطوح LPS را کاهش می‌دهد (۲۴).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

❑ 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 T2D اثرگذار باشد. به عنوان مثال Bifidobacterium Lactis می‌تواند سنتز گلیکوژن را افزایش دهد و بیان ژن‌های مرتبط با گلوکونئوژنز کبدی را کاهش دهد (۳۶). در یک مطالعه در مورد B Lactis 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). Akkermansia muciniphila و Lactobacillus plantarum بیان فلاوین مونواکسیژناز 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 دیس بیوزیس 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 مورد 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.

❑ یافته‌ها

میکروبیوم با پاتوفیزیولوژی اکثر بیماری‌های مزمن ارتباط دارد. دیابت نوع ۲ نیز از این قائده مستثنی نمی‌باشد، در واقع شواهدی از اثرات میکروبیوتا بر متابولیسم گلوکز در مدل‌های حیوانی با T2D و مدل حیوانی سالم مشاهده شده است. با این حال نگرانی‌هایی نیز در خصوص تنوع نتایج در مقالات وجود دارد. اخیراً در یک مطالعه مشاهده شده است که میکروب‌های مختلف با نتایج یکسان در بیماری‌های متابولیکی مناطق جغرافیایی متنوع مرتبط هستند (۴۰).

اولین مطالعه در زمینه ارتباط میکروبیوم و دیابت نوع ۲ توسط Cani و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام شد (۴). اکثر مطالعات انجام شده ارتباط بین گونه‌های خاص و بیماری یا فنوتیپ های آن را گزارش کرده‌اند. اما تعداد مطالعاتی که نتایج مشابه را گزارش کرده‌اند انگشت شمار هستند. در اکثر یافته‌ها جنس‌های باکتریوئیدز، بیفیدوباکتریوم، آکرمانزیا، فکالی باکتریوم وروزبوریا با T2D ارتباط منفی دارند در حالی که جنس‌های فوزوباکتریوم و رومینوکوکوس با T2D ارتباط مثبت دارند.

جنس لاکتوباسیلوس متفاوت‌ترین نتیجه را در مطالعات دارد. احتمالاً اثرات لاکتوباسیلوس ها بر T2D مختص به گونه یا سویه خاص باشد. برای مثال L.salivarius,L.gasseri و l.acidophilus (۴۱). در بیماران T2D افزایش یافته بودند اما L.amylovorus کاهش یافته بود (۴۲). که این امر نشان دهنده تنوع بالای لاکتوباسیلوس در تأثیر بر متابولیسم میزبان می‌باشد. نشانگرهایی مانند نسبت Bactroidetes/Firmicutes که به عنوان شاخص در بیماری‌های متابولیک پیشنهاد شده‌اند ارتباط ثابتی با T2D نداشتند. در مقابل بیفیدوباکتریوم ها و باکتریوئیدز در اغلب مطالعات مربوط به T2D گزارش شده‌اند و تقریباً اکثر مطالعات آن‌ها را تأیید کرده‌اند (۴۳). مطالعه‌ای که توسط Turnbaugh و همکارانش در سال ۲۰۰۹ انجام شد نشان دادند که ساختار میکروبیوم روده در واکنش به تغییر رژیم غذایی غنی از پلی ساکاریدهای گیاهی و کم چربی به رژیم غذایی با چربی بالا و قند فراوان (رژیم غربی) متغیر می‌باشد (۱۴). با توجه به اینکه در دهه‌های اخیر عادات غذایی متمایل به رژیم‌های پرچرب شده است پس میکروبیوتای روده نیز به تدریج

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

تغییر می‌یابد و این فرضیه مطرح می‌شود که اپیدمی دیابت مربوط به تغییر در ساختار میکروبیوتا است. لارسن و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در مطالعه‌ای به تفاوت بین میکروبیوتای روده انسان در مبتلایان به دیابت نوع دو و گروه شاهد پرداختند و در نتیجه تفاوت‌های قابل توجهی در ترکیب میکروبیوتا در سطح راسته (Phylum) بین گروه‌های 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 می‌کند اتفاق نظر وجود نداشت. رایج‌ترین مشاهدات در خصوص کاهش باکتری‌های تولید کننده بوتیرات در مبتلایان دیابت نوع ۲ بوده است (۴۴،۳ و ۴۵-۴۱). در سال ۲۰۱۵ فورسلاند و همکارانش این سؤال را به چالش کشیدند که آیا تغییرات مرتبط با دیابت نوع ۲ در میکروبیوتای روده را می‌توان از تغییرات ناشی از داروهای کاهنده گلوکز خون که معمولاً در بیماران دیابتی مصرف می‌شود جدا کرد؟ (۴۲) آن‌ها دریافتند افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که تحت درمان با متفورمین قرار نگرفته‌اند در مقایسه با شرکت کنندگانی که بیمار نبودند، باکتری‌های تولید کننده بوتیرات کمتری دارند و افزایش باکتری‌های لاکتوباسیلوس در بین افراد دیابتی نوع دو ناشی از درمان با متفورمین می‌باشد. همچنین در افراد تحت درمان با متفورمین افزایش اشرشیا در روده نیز گزارش شد که در کاهش اثرات گوارشی نامطلوب متفورمین نیز کمک می‌کند (۴۲). ژانگ 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 می‌یابد (۴۵). فراوانی کم باکتری A.muciniphila می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای عدم تحمل به گلوکز به شمار آید در حالی که فراوانی زیاد آن با وضعیت متابولیک سالم‌تر 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 آن‌ها را فراتر از نقش یک نشانگر زیستی نشان می‌دهد (۴۶، ۴۷-۴۸، ۴۱،۳۰). اکثر این باکتری‌ها به عنوان پروبیوتیک در بیماری‌های متابولیک موش‌ها آزمون شدند، اما به ندرت در انسان‌ها مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. در مطالعه دیگری که Batool و همکاران بر روی ساختار 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 Actinobacteria و Firmicutes با سطح گلوکز ناشتا ارتباط مثبت دارد، در حالی که Proteobacteria و Bacteroidetes ارتباط منفی داشتند (۴۹).

باکتریوئیدتس ها نقش مهمی در تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) و اکتینوباکتریا نقش کلیدی در تجزیه زیستی نشاسته مقاوم در بدن دارند. همچنین فرمی کوتس ها و باکتریوئیدتس ها جذب مونوساکارید از روده میزبان را افزایش داده و سطح TG کبدی را بالا می‌برند که موجب مقاومت به انسولین می‌گردد (۵۰، ۵۱). دیس بیوزیس طولانی مدت روده نیز فرد را مستعد ابتلا به دیابت می‌نماید (۵۳). اما حتی در این شرایط نیز قومیت و ژنتیک فرد اثر گذار می‌باشد.

در مطالعه‌ای که بین مهاجران پاکستانی در نروژ و افراد نروژی انجام شد، علی رغم اینکه مهاجران پاکستانی BMI و توده چربی کمتری نسبت به نروژی‌ها 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 پروتئوباکترهایی 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 موش‌ها بوده، اما مطالعات گسترده‌ای هم از تغییرات میکروبیوتا در T2DM انسان‌ها نیز انجام شده است. اکثر این مطالعات بر روی نسبت Bacteroidetes/Firmicutes بوده است. در مطالعات انجام شده تفاوت‌هایی در کاهش باکتری‌های تولید کننده بوتیرات از جمله Clostridia و افزایش فراوانی Bacteroidetes و Proteobacteria وجود دارد. در مورد پروتئوباکتری ها با توجه به اینکه حاوی LPS تاژک و غیره هستند می‌توان 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

بنابراین می‌توان برای اســـتفاده از ایـــن 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 بـــا این حال به علت تنـــوع تغییرات، به عنوان یک علامت خاص به شـــمار نمی‌آیـــد. از طرفی این امکان وجود دارد که انواع مختلف درمان‌ها دلیل ناسازگاری بین نتایج مطالعات باشد. علی رغم مطالعات متعدد انجام شده در خصوص اهمیت میکروبیوتـــای روده در پاتوفیزیولوژی دیابـــت نوع ۲ هنوز در ابتدای راه هســـتیم. ممکن اســـت برخی از گونه‌های میکروبی در متابولیســـم گلوکز مرتبط با دیابت نوع ۲ نقش داشته باشند اما ناهماهنگی در نتایج گزارش شـــده نشان دهنده این است که راه حل‌های ساده مانند پیوند مدفوع گره گشا نمی‌باشد.

References:

1- Sears CL. A dynamic partnership: celebrating our gut flora. Anaerobe. 2005;11(5):247-51.

2- Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafian 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, Iafusco 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, Neculae 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, Perry T, Kao D, Mason AL, Madsen KL. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. Frontiers in microbiology. 2016;7:459.

12- Vamanu 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, Hylemon 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/gallolyticus 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, Kastenberg 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, Burcharth 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, Chilloux 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, Yuan 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, Tsitsilianos 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, Eidenschenk 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]

32- Hoffmann TW, Pham H-P, Bridonneau C, Aubry C, Lamas B, Martin-Gallausiaux C, Moroldo 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 PPARγ activation. Biochemical and biophysical research communications. 2002;293(2):827-31.

37- Kang J-H, Yun S-I, 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- Adeshirlarijaney 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, Tremaroli 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, Franzosa 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 Y m. YaTsuNeNko T, caNTarel Bl, duNcaN a, leY re, soGiN ml, JoNes wJ, roe Ba, aF-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-β-lactamase from a Pseudomonas putida clinical isolate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003;47(5):1522-8.

53- Wium C, Eggesbø HB, Ueland T, Michelsen AE, Torjesen PA, Auknust 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, Kalchayanand 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-13]