The role of gut microbiota and adipocytokines in diabetes

Masoumeh Nezhadali[1]*, Elham Ghorbani[1]

[1] Department of Biology, IsI.C., Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Received Date:2025.02.13 Accepted Date:2025.04.04

Abstract

The global prevalence of obesity has increased dramatically in recent decades. The prevalence of Type 2 diabetes is increasing worldwide in line with the growing obesity epidemic and is expected to have devastating consequences in the coming years. Adipose tissue synthesizes and secretes several bioactive peptides called adipocytokines, which play a role in regulating metabolism, obesity, and diabetes. Gut microbiota is another factor that is effective in sugar and fat metabolism and interacts with adipocytokines. The aim of the present study was to investigate the association of adipocytokines and gut microbiota with diabetes. In the present study, a comprehensive search was conducted in PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases with the keywords Diabetes, Microbiota, Adipocytokines for articles published from 2010 to 2025. The results showed that the levels of adipocytokines and microbiota are associated with type 2 diabetes and insulin resistance, adiponectin levels are decreased in patients with T2D (Type 2 diabetes) and leptin resistin, TNF-α, interleukin-6 levels are increased. Based on evidence, adipocytokines and gut microbiota can be used as a biomarker for the prediction and treatment of T2D.

Keywords: Adipocytokine, Type 2 diabetes, Gestational diabetes, Microbiota

* ma_nejadali@yahoo.com

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

EXTENDED ABSTRACT

Introduction

In recent decades, overweight and obesity have become some of the most common non-communicable diseases. These conditions are predominantly the result of a positive energy balance, where reduced physical activity and poor diet are the most significant contributors. Obesity is associated with a wide range of diseases, including insulin resistance, type 2 diabetes (T2D), hypertension, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), polycystic ovarian disease, and several types of cancer. The increasing prevalence of obesity in all age groups is one of the main reasons for the exponential growth in type 2 diabetes, as obesity impairs β-cell and insulin function. Therefore, taking effective and decisive measures to prevent the rise in obesity prevalence is essential. Adipose tissue synthesizes and secretes several bioactive peptides and molecules called adipokines and cytokines, which play a crucial role in energy and metabolic processes.Gut microbiota, the ecosystem of microbes in the digestive tract, play vital roles in glucose and lipid metabolism and interact with adipocykines. This study investigates the relationship between adipocykines and gut microbiota in the context of diabetes.

Type 2 Diabetes

Type 2 diabetes is a chronic and progressive disease that occurs when the body cannot produce enough insulin or cannot effectively use the insulin produced, which is identified by increased blood glucose (hyperglycemia). Studies show that pancreatic beta cells are key players in the pathophysiology of T2D. One of the main causes of this disease is a relative deficiency of insulin due to beta cell dysfunction, often associated with insulin resistance.

Gestational Diabetes Mellitus

Gestational diabetes mellitus is one of the most common perinatal disorders, and its prevalence has doubled over the past 30 years. It is diagnosed when glucose intolerance is first detected during pregnancy. Besides genetic factors, environmental influences such as maternal obesity, diet, and physical activity play a role. Pregnancy-related factors such as excessive fat storage, increased secretion of adipokines and cytokines, advanced maternal age at conception, and the rising number of overweight or obese women with metabolic disorders also contribute. Additional risk factors include increased pre-pregnancy body mass index (BMI), family history of diabetes, polycystic ovary syndrome (PCOS), and smoking.Therefore, lifestyle changes, nutritional therapy, weight management, and physical exercise are essential for women with gestational diabetes. These measures have beneficial effects on glucose and insulin levels and can contribute to better pregnancy outcomes.

Gut Microbiota

The gut microbiota (GM) encompasses a wide range of microorganisms, including bacteria, fungi, and viruses, that inhabit the digestive tract. GM plays a crucial role in metabolism, inflammation, protection against pathogens, production of metabolites and antioxidants, host immune and metabolic processes, and maintaining homeostasis. In individuals with obesity and diabetes, the type and abundance of gut microbiota change, with an increase in opportunistic pathogens and a decrease in beneficial microbes. Some probiotic strains enhance the expression of glucose transporters, thereby increasing glucose uptake and utilization. Additionally, some probiotics can produce insulin-like peptides, which mimic the effects of insulin and improve glucose uptake by cells. Probiotics help reduce the risk of insulin resistance and improve blood sugar levels, lipids, and inflammation. They are considered an adjunct and complementary therapeutic agent for various health conditions, especially metabolic disorders, including diabetes. Therefore, probiotics are deemed a suitable option for the treatment of diabetes.

The Role of Microbiota on Adipocytokines

The gut microbiota affects the production and function of adipokines. As a result, gut dysbiosis is associated with obesity, inflammatory diseases, and type 2 diabetes. Dysregulation of gut bacterial communities (dysbiosis) leads to altered levels of gut bacteria-derived substances, including lipopolysaccharide (LPS) and specific metabolites

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

such as short-chain fatty acids (SCFAs), trimethylamine N-oxide (TMAO), and indole derivatives, which have potent effects on modulating adipokines. Some of these bacterial metabolites, such as SCFAs and indole derivatives, may have beneficial effects on health, while others, such as LPS, may have deleterious roles, leading to inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. Evidence suggests that the composition and function of the gut microbiome can influence a wide range of pathways, including those related to energy, fat, and glucose metabolism. Probiotics also influence the secretion of appetite-regulating hormones such as leptin and ghrelin, aiding in weight management.The results show that the levels of adipocytokines and microbiota are associated with type 2 diabetes and insulin resistance.

Adipocytokines

Adipose tissue produces a variety of bioactive substances, such as peptides or proteins called adipokines or adipocytokines. These molecules regulate inflammation, metabolism, appetite, cardiovascular and immune function, and other physiological processes. Adipocytokines have functions in various tissues and organs. In obesity, the expression of factors derived from adipose tissue around the pancreas is increased, leading to impaired beta cell function. Many studies have shown that in patients with type 2 diabetes (T2D) and insulin resistance, adiponectin levels are reduced, while levels of leptin, resistin, TNF-α, and interleukin-6 are increased.

Conclusion

Adipocytokines and gut microbiota may be used as biomarkers for the prediction and treatment of type 2 diabetes) and insulin resistance. Based on the findings, it is thought that specific metabolites produced by the gut microbiota play a role in regulating the synthesis and release of adipokines. However, there is still some debate about the effects of bacterial metabolites on adipose tissue function and adipokine modulation.

.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

نقش میکروبیوتای روده و آدیپوسیتوکین ها در دیابت

معصومه نژادعلی[۱*]، الهام قربانی[۲]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۵

چکیده

شیوع جهانی چاقی در چند دهه اخیر به طور چشمگیری افزایش یافته است. شیوع دیابت نوع ۲ به موازات همه‌گیری رو به رشد چاقی، در سرتاسر جهان در حال افزایش است و انتظار می‌رود در سال‌های آینده، پیامدهای ویرانگری را در پی داشته باشد. بافت چربی، چندین پپتید فعال زیستی بنام آدیپوسیتوکین را سنتز و ترشح می‌کند که در تنظیم متابولیسم، چاقی و دیابت نقش دارند. میکروبیوتای روده عامل دیگری است که در متابولیسم قند و چربی موثر است و با آدیپوسیتوکین‌ها در تعامل می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط آدیپوسیتوکین‌ها و میکروبیوتای روده با دیابت بود. در مطالعه حاضرجستجوی جامع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct و Google Scholar با کلیدواژه‌های Diabetes، Microbiota، Adipocytokines برای مقالات منتشر شده از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۵ انجام شد. نتایج نشان داد سطح آدیپوسیتوکین‌ها و میکروبیوتا با بیماری دیابت نوع ۲ (T2D, *Type 2 diabetes*) و مقاومت به انسولین ارتباط دارد، سطح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به T2D کاهش و سطح لپتین رزیستین، TNF-α، اینترلوکین-۶ افزایش می‌یابد. بر اساس شواهد آدیپوسیتوکین‌ها و میکروبیوتای روده می‌توانند به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیش بینی و درمان T2D مورد استفاده قرار گیرند.

واژگان کلیدی: آدیپوسیتوکین، دیابت نوع ۲، دیابت بارداری، میکروبیوتا

* ma_nejadali@yahoo.com

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

مقدمه

چاقی یک بیماری مزمن است که در دهه‌های اخیر به ابعاد اپیدمی رسیده است. چاقی با طیف گسترده ای از بیماری‌ها از جمله مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (T2D) همراه است(۱). افزایش شیوع چاقی عامل افزایش شیوع دیابت نوع ۲ در سال‌های اخیر است، چون چاقی موجب اختلال در عملکرد سلولهایβ و کاهش تولید انسولین می‌شود(۲). دیابت، یک اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی مزمن شناخته می‌شود، شیوع آن شاهد افزایش سریع در مقیاس جهانی بوده و به یکی از مهمترین چالش‌های بهداشتی قرن بیست و یکم تبدیل شده است(۳). اگرچه شیوع دیابت نوع ۲ با وجود پیشرفت های متعدد در عرصه پزشکی و درمان در دهه‌های اخیر کاهش یافته است(۴)، اما پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۵، حدود ۷۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا شوند(۳). مطالعات نشان می‌دهد سلول های بتای پانکراس بازیگران کلیدی در پاتوفیزیولوژی T2D هستند. کمبود انسولین ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های بتا از دلایل اصلی دیابت است که اغلب با مقاومت به انسولین همراه است(۱).

بافت چربی نه تنها یک منبع ذخیره انرژی است، بلکه یک غدد درون ریز فعال است که مولکول های مختلفی به نام آدیپوکین‌ها را ترشح می‌کند. آدیپوکین‌ها مولکول های زیست فعالی هستند که از بافت چربی ترشح می شوند و اثرات مختلفی بر سلامت و بیماری دارند. این مولکول‌ها نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، التهاب، ایمنی، عملکرد قلبی و عروقی دارند(۵). بافت چربی اطراف پانکراس ممکن است اثرات زیادی بر عملکرد سلول‌های بتا داشته باشد. از آنجایی در چاقی تماس نزدیک بین این تجمع چربی نابجا و جزایر لانگرهانس برقرار می‌شود، ارتباط پاراکرین سلول های چربی و سلول های بتا تسهیل شده در نتیجه، بیان فاکتورهای مشتق شده از بافت چربی اطراف پانکراس افزایش یافته و منجر به اختلال در عملکرد سلول های بتا می‌شود(۱).

سلول‌های چربی به دو نوع اصلی تقسیم می‌شود: سلول های چربی سفید و سلول‌های چربی قهوه ای. سلول‌های چربی سفید انرژی اضافی را به صورت تری گلیسیرید ذخیره می‌کنند و سیتوکین‌های مختلفی مانند لپتین، آدیپسین، آدیپونکتین، امنتین، نکروز تومورفاکتور آلفا(TNF-α) ، اینترلوکین-۶(IL-6) ، پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1)، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱(PAI-1) ، رزیستین، ویسفاتین و پروتئین متصل شونده به رتینول ۴ (RBP4) را ترشح می‌کنند. سلول‌های چربی قهوه ای انرژی را به صورت قطرات چربی کوچک ذخیره می‌کنند و سیتوکین‌هایی مانند فاکتور ۲۱ رشد فیبروبلاست (FGF21) ، پروتئین مورفوژنتیک استخوان-۷ (BMP-7)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقیA (VEGF-A) ، آیریزین، نوروگولین ۴ (NRG4)، نسفاتین-۱، کمرین، IL-6، اینترلوکین-۸- IL (8، اینترلوکین-۱۰(IL-10) را ترشح می‌کنند. سیتوکین‌ها نقش مهمی در گرمازایی، التهاب، مصرف انرژی، هموستاز گلوکز، متابولیسم لیپیدها، حساسیت به انسولین و رگزایی دارند(۵).

بر اساس پژوهش‌ها ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده بر تولید و عملکرد آدیپوکین‌ها تأثیر می گذارد(۱). مطالعات ارتباط بین دیس‌بیوز روده (عدم تعادل میکروب ها در روده) وآدیپوکین‌ها را با چندین بیماری مزمن، از جمله چاقی، بیماری‌های التهابی، دیابت نوع ۲ و پاسخ های پاتوفیزیولوژی نشان داده است(۶). بر اساس گزارشات، ترکیب و فعالیت میکروبیوتای روده بر تولید و عملکرد آدیپوکین‌ها(۱) و ابتلا به دیابت نوع دوم تأثیر می‌گذارد. شواهد نشان می‌دهد پروبیوتیک ها سطح HbA1c، قند ناشتا و مقاومت به انسولین

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

را کاهش می‌دهند(۳). در مطالعه حاضر اثرات چند آدیپوسیتوکین و میکروبیوتای روده بر بیماری دیابت و مقاومت انسولین بررسی شده است.

دیابت نوع ۲ (Type 2 diabetes)

دیابت شیرین یک اختلال متابولیک مزمن است که با افزایش قند خون،کمبود انسولین و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. دو نوع عمده دیابت وجود دارد، دیابت نوع ۱ که نوعی اختلال خود ایمنی است و دیابت نوع ۲ که به دلیل عوامل ژنتیکی و محیطی رخ می‌دهد. پاتوژنز دیابت به دلیل تخریب سلول‌های بتا پانکراس است که منجر به هیپرگلیسمی می شود. بر اساس شواهد افزایش مزمن سطح گلوکز خون منجر به ایجاد عوارض میکرووواسکولار (رتینوپاتی، نوروپاتی و نفروپاتی)، ماکرووواسکولار (بیماری ایسکمیک قلب، بیماری شریان محیطی و سکته مغزی) و افزایش قابل توجه عوارض و مرگ و میر می شود(۷). دیابت نوع ۲، حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد از موارد دیابت را تشکیل می‌دهد(۴) و یک مشکل بهداشتی جهانی با بار مالی بالا بر سیستم مراقبت بهداشتی است(۶) که بر زندگی روانی و اجتماعی اکثر بیماران تأثیر می گذارد. بیماران مبتلا به T2D اغلب با برخی مشکلات روانی مانند استرس، افسردگی و اضطراب مواجه هستند(۴). طبق اعلام فدراسیون بین المللی دیابت، T2DM بیش از ۱۰ درصد از جمعیت بزرگسال را تحت تأثیر قرار می‌دهد و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۷۸ میلیون و تا سال ۲۰۴۵ به ۷۸۳/۲ میلیون افزایش یابد(۶). علاوه بر وراثت، رفتار غذایی و دریافت کالری بیش از حد، عدم فعالیت بدنی و سبک زندگی بی تحرک، چاقی و برخی داروها از عوامل اصلی مرتبط با بروز دیابت هستند(۴،۸). دیابت نوع۲ یک بیماری متابولیک است که با اختلال عملکرد سلول های بتا پانکراس و مقاومت به انسولین محیطی مشخص می‌شود(۹). تغییرات در سلول های β می‌تواند در هر مرحله از آبشار سیگنال‌دهی انسولین رخ دهد. تغییر سیگنال دهی انسولین مانع انتقال GLUT4(انتقال دهنده اولیه مولکول‌های گلوکز) به غشای پلاسمایی سلول‌ها و عدم جذب گلوکز می‌شود(۱۰).

امروزه مدیریت دیابت و تحقیقات گسترده در توسعه داروهای دیابت مورد توجه است. فاکتورهای تغذیه ای، فیبر بالا و تغییرات میکروبی روده، شواهدی از کنترل موثر قند خون و بهبود سطوح بالای گلوکز خون را نشان داده است(۷). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که میکروبیوم روده نقش مهمی در بروز و مدیریت دیابت دارد. ناهماهنگی میکروبیوتای روده، که دیس‌بیوز نامیده می شود، تا حد زیادی با T2D مرتبط است و گزارش شده است که میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به T2D، بیشتر از پاتوژن های فرصت طلب می‌باشند و به تعدادکم از میکروب‌های مفید، به ویژه باکتری های تولید کننده بوتیرات تشکیل شده است(۴). میکروبیوتای مفید قادر به سنتز اسیدهای آمینه و تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه هستند، همچنین قادر به جذب مواد مغذی، تأثیر بر ترکیب اسید صفراوی و تولید چندین مولکول مهم هستند که در بیماری دیابت نقش دارد. رابطه دو طرفه بین دیابت و میکروبیوتای روده تائید شده است، به این دلیل میکروبیوتا یکی از گزینه های مهم است که در درمان دیابت مورد توجه است(۷).

دیابت ملیتوس بارداری(Gestational diabetes mellitus)

چاقی در حال حاضر یکی از مهم ترین عوامل مرتبط با بیماری‌های غیرواگیر محسوب می‌شود،که بزرگترین تهدید برای سلامتی است.دیابت شیرین یک اختلال متابولیک مهم است که ارتباط نزدیکی با چاقی دارد. بنابراین انتظار می‌رود با افزایش نرخ چاقی، میزان دیابت بارداری نیز افزایش یابد(۱۱). دیابت بارداری یکی از شایع ترین آسیب های پری ناتال است که شیوع آن بین ۵ تا ۲۰ درصد است(۱۲) و طی ۳۰ سال گذشته دو برابر شده است(۱۱). این بیماری زمانی

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

تشخیص داده می‌شود که عدم تحمل گلوکز برای اولین بار در دوران بارداری تشخیص داده شود. در پاتوژنزGDM ، عوامل ژنتیکی، محیطی و مرتبط با بارداری (ذخیره بیش از حد چربی و افزایش ترشح آدیپوکین و سیتوکین) نقش مهمی دارند(۱۲). حساسیت به انسولین در اوایل بارداری افزایش می‌یابد و در طول بارداری تغییر می‌کند تا نیاز متابولیکی و انرژی لازم برای جنین در حال رشد را برآورده کند تا برای برآورده کردن نیازهای انرژی بالاتر در اواخر بارداری مشکلی ایجاد نشود (۱۰)، اما در زنان باردار مبتلا به اختلال تحمل گلوکز، این مکانیسم برای محافظت در برابر اختلالات بیشتر متابولیسم کربوهیدرات کافی نیست(۱۲).

از دلایل افزایش روزافزون GDM علاوه بر ژنتیک و عوامل محیطی ، ذخیره بیش از حد چربی و افزایش ترشح آدیپوکین و سیتوکین‌هایی مانند، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین۶ (IL-6) می باشدکه در ایجاد دیابت بارداری دخالت دارند. همچنین، سن بالای باردار شدن زنان و افزایش تعداد زنان دارای اضافه وزن/چاق دارای اختلالات متابولیک(۱۲)، افزایش شاخص توده بدنی قبل از بارداری، داشتن یک نوزاد ماکروزومی، سابقه خانوادگی دیابت، سندرم تخمدان پلی کیستیک و سیگار کشیدن است(۱۳). بارداری بر بسیاری از مسیرهای متابولیک به عنوان مثال، افزایش تری گلیسرید، هیپرکلسترولمی وکاهش کاتابولیسم پروتئین تأثیر می گذارد. از سه ماهه دوم بارداری، رشد تدریجی مقاومت به انسولین رخ می‌دهد(۱۲) که ناشی از افزایش ترشح هورمون های دیابت زا (پروژسترون،استروژن، پرولاکتین و کورتیزول) و همچنین هورمون های مخصوص بارداری، مانند لاکتوژن جفت و هورمون رشد جفت انسانی است (۱۰،۱۲). مطالعات نشان داده است تغییرات در غلظت هورمون ها ممکن است سیگنال‌دهی انسولین را مختل کند، با این حال، هیچ هورمونی به عنوان نشانگر مقاومت به انسولین بارداری شناسایی نشده است(۱۲). در مدیریت دیابت بارداری و درمان آن تغییرات سبک زندگی، تغذیه درمانی، همراه با مدیریت وزن و ورزش بدنی ضروری است. این اقدامات اثرات مفیدی بر سطح گلوکز و انسولین دارند و می‌توانند به نتایج بهتر بارداری کمک کنند. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که مداخلات رژیم غذایی و ورزش در دوران بارداری می‌تواند خطرات GDM را کاهش دهد (۱۳).

شواهد زیادی نشان می دهد که میکروب های روده میزبان در ایجاد بیماری های متابولیک نقش دارند. از آنجا که مشخصات میکروبیوتای روده بیماران در طول دوره دیابت تغییر می کند، به نظر می رسد تعاملات پیچیده ای بین میزبان و میکروبیوتای روده در تنظیم متابولیسم گلوکز نقش دارند(۹). تحقیقات نشان می دهد در زنان باردار به طور خاص در سه ماهه آخر، کاهش ناگهانی باکتری‌های ضروری برای تنظیم متابولیسم، افزایش پروتئوباکتری‌ها و اکتینومیست‌ها وجود دارد که منجر به ایجاد شرایط التهابی می شود. بر اساس شواهد، افراد مبتلا به GDM در مقایسه با زنان باردار سالم، دارای فراوانی باکتری‌های متعلق به جنس‌های Ruminococcus، Eubacterium و Prevotella و تعداد کمتری از باکتری‌های متعلق به جنس‌های Bacteroides، Parabacteroides، Roseburia، Dialister هستند(۱۲). در یک مطالعه متاآنالیز که شامل ۲۳ تحقیق در مورد رابطه بین GDM و میکروبیوتای روده انجام شد در ۱۷ تحقیق کاهش قابل توجهی در تنوع آلفا و بتا میکروبیوتای روده در زنان باردار مبتلا به GDM مشاهده شده است (۹). اختلال در ترکیب میکروبیوتای روده که در دوره GDM رخ می دهد، ممکن است منجر به افزایش خطر ابتلا به اختلالات متابولیک در آینده شود(۱۲). شواهد بهبود متابولیسم گلوکز را در گروه مبتلا به دیابت بارداری پس از مصرف مکمل های پروبیوتیک نشان داده اند. (۹) محققان دیس‌بیوز میکروبیوتای روده را در ایجاد عدم تحمل گلوکز در دوران بارداری گزارش کرده اند(۱۲). همچنین پژوهشی دیگر نشان داد که مصرف پروبیوتیک توسط زنان باردار مبتلا به GDM

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

می‌تواند به کنترل قابل توجه قند خون و متابولیسم گلوکز کمک کند، همچنین می‌تواند منجر به کاهش سطح کلسترول VLDL، تری گلیسیرید و حتی نشانگرهای التهابی شود(۱۲). تحقیقات Łagowska و همکاران، نشان داده است که استفاده از سین بیوتیک ها و پروبیوتیک ها تأثیر مفیدی بر کاهش سطح گلوکز خون، مقاومت به انسولین و سطح انسولین در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری دارد(۱۴).

رژیم غذایی و میکروبیوتای روده بر مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به GDM تأثیر می‌گذارد . میکروبیوتای روده فیبرهای غیرقابل هضم را برای تولید اسید چرب زنجیرکوتاه(SCFA, Short-chain fatty acids) مانند استات و بوتیرات تخمیر می‌کنند(۱۵). اسیدهای چرب زنجیرکوتاه که به عنوان منابع انرژی برای میزبان عمل می‌کنند در تنظیم اشتها و ذخیره چربی نقش دارند و در نهایت بر متابولیسم انرژی موثرند (۸). یک رژیم غذایی پرچرب و کم فیبر در زنان مبتلا به GDM ممکن است ترکیب طبیعی میکروبیوتای روده را تغییر دهد و باعث کاهش باکتری‌های تولید کننده بوتیرات و در نتیجه تولید کم SCFA شود. این کاهش اسیدچرب زنجیرکوتاه در بافت چربی ممکن است ظرفیت ذخیره سازی لیپید را کاهش داده و سطح اسیدهای چرب آزاد گردش خون را افزایش دهد و منجر به افزایش ذخیره چربی در کبد و ماهیچه شود(۱۵). بنابراین بر اساس مطالعات ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده بر طیف وسیعی از مسیرها، از جمله مسیرهای مربوط به انرژی،متابولیسم چربی و گلوکز تأثیرمی‌گذارند(۸). مکمل‌های پروبیوتیک و سین‌بیوتیک خطر مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهند و قند و چربی خون و التهاب را در زنان باردار مبتلا به GDM بهبود می‌بخشند. به این دلیل پروبیوتیک‌ها می‌توانند به عنوان یک گزینه مناسب برای درمان GDM مورد توجه قرار گیرند(۱۵).

میکروبیوتای روده(Gut Microbiota)

میکروبیوتای روده (GM) مجموعه وسیعی از میکروارگانیسم‌ها، شامل باکتری ها، قارچ‌ها و ویروس‌های ساکن در دستگاه گوارش هستند. آنها یک اکوسیستم پیچیده را تشکیل می‌دهند که در جمع آوری انرژی، متابولیسم مواد مغذی و داروها، سنتز ویتامین ها، دفاع در برابر التهاب و محافظت در برابر عوامل بیماری زا، تولید متابولیت ها و آنتی اکسیدان ها نقش دارند(۳،۱۲). میکروبیوتا همچنین بر فرآیندهای ایمنی و متابولیک میزبان و هموستاز اثر دارند(۱۶). بر اساس تحقیقات، تغییر در میکروبیوتای روده با پاتوژنز چاقی، مقاومت به انسولین و متعاقباً T2DM مرتبط است. بنابراین به نظر می‌رسد میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی بر تحمل گلوکز ، پیش دیابت (۱۷) و شروع و پیشرفت T2DM نقش دارند(۳). وقتی تعادل شکننده بین میکروبیوتا روده و میزبان مختل می‌شود، چندین اختلال، از جمله اضافه وزن/چاقی، تجمع چربی خارج از رحم، هیپرلیپیدمی، مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی ایجاد می‌شود. اختلال در هموستاز بین بافت چربی و سلول های بتای لوزالمعده ممکن است به دلیل تغییرات پاتولوژیک در میکروبیوم روده و متابولیت های مشتق شده باشد. شواهد نشان می‌دهد که دیس‌بیوز روده در ایجاد اختلال عملکرد بافت چربی و مقاومت به انسولین / T2D) نقش دارد(۱).

مطالعه Li H و همکاران نشان داد لاکنوکلستریدیوم، رزبوریا و استرپتوکوک اثر ضد محافظتی بر T2D دارند، در حالیکه اسیلوسپیرا، جنس Ruminococcaceae UCG003 و Ruminococcaceae UCG010اثر محافظتی بر T2Dدارد(۱۸). رضوی و همکاران فراوانی بیشتری از جنس Bacteroides و شاخه Bacteroidetes را در افراد دیابتی نسبت به گروه کنترل گزارش کردند در این پژوهش فیلاهای Actinobacteria و Firmicutes به طور قابل توجهی در گروه شاهد فراوان‌تر بودند(۱۹).در تحقیقی دیگر، جنس

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

های Bifidobacterium، Bacteroides، Faecalibacterium، Akkermansia و Roseburia با T2D ارتباط منفی نشان داد، در حالی که جنس‌های Ruminococcus، Fusobacterium و Blautia با T2D ارتباط مثبت داشتند(۲۰).

بنابراین بر اساس شواهد تغییر در فراوانی و ترکیب میکروبیوم روده احتمالاً با ایجاد T2D ارتباط دارد، به طوری که بیماران دیابتی نمایه‌های میکروبیوم متفاوتی را در مقایسه با افراد سالم از خود نشان می‌دهند، که اغلب با کاهش جمعیت باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات و افزایش پاتوژن‌های مختلف مشخص می‌شود (۲۱). التهاب و استرس اکسیداتیو در دیابت شایع است و عوامل کلیدی در پیشرفت T2DM و عوارض دیابت هستند که این مشکلات تا حدی به دلیل افزایش نفوذپذیری روده است که در بیماران مبتلا به T2DM گزارش شده است، تغییرات در نفوذپذیری روده می تواند منجر به غلظت بیشتر لیپوپلی ساکارید در گردش خون محیطی و در نتیجه افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو شود(۶). مطالعات نشان داده است که التهاب مزمن با مقاومت به انسولین و عوارض دیابت همراه است و SCFA ها که توسط میکروبیوم روده تولید می‌شود، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند و متابولیسم گلوکز را افزایش و التهاب را کاهش می‌دهند(۸).

مطالعات اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها یا سین بیوتیک‌ها را در بهبود پروفایل گلیسمی و کنترل قند خون (HBA1c) در بیماران مبتلا به T2DM نشان داده اند. پروبیوتیک‌ها به طور موثری یکپارچگی سد روده ای را بهبود می‌بخشند، از آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کنند، نشانگرهای استرس اکسیداتیو را تغییر می دهند و علائم T2DM را کاهش می دهند(۶). باکتری های پروبیوتیک می‌توانند ترکیبات فعال زیستی را تولید کنند که بر ارتباط روده و مغز و درنتیجه حساسیت به انسولین موثرند.

پروبیوتیک‌ها همچنین بر ترشح هورمون‌های تنظیم‌کننده اشتها مانند لپتین و گرلین تأثیر می‌گذارند و به مدیریت وزن کمک می‌کنند. برخی از سویه‌های پروبیوتیک بیان ناقل گلوکز(به عنوان مثال، GLUT4) را در بافت ماهیچه ای و چربی افزایش داده، درنتیجه جذب و استفاده از گلوکز را افزایش می‌دهند(۲۲). علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها ممکن است بر متابولیسم اسیدهای صفراوی در روده تأثیر گذاشته و اثرات پایین دستی بر متابولیسم لیپید و گلوکز داشته باشد، همچنین پروبیوتیک‌ها می توانند پپتیدهای انسولین مانند تولید کنند که اثرات انسولین را تقلید کرده و جذب گلوکز توسط سلول ها را بهبود بخشند(۸). بنابراین پروبیوتیک‌ها به عنوان یک عامل درمانی کمکی و مکمل برای چندین بیماری، به ویژه برای اختلالات متابولیک از جمله دیابت در نظر گرفته می‌شوند(۴).

نقش میکروبیوتا بر آدیپوسیتوکین ها

تحقیقات اخیر نشان داده است که میکروبیوتای روده در تنظیم آدیپوسیتوکین‌ها (مولکول های سیگنالی تولید شده توسط بافت چربی)، مولکول های موثر در تنظیم متابولیسم و التهاب نقش دارند. برخی از آدیپوکین‌ها در افزایش مصرف انرژی و برخی در ذخیره انرژی به صورت چربی نقش دارند (۵). برخی از متابولیت های باکتریایی مانند SCFA ها و مشتقات ایندول، اثرات مفیدی بر سلامتی دارند، درحالیکه متابولیت‌های دیگری مانند لیپوپلی ساکار ید ها اثرات مضری دارند که منجر به التهاب، استرس اکسیداتیو و مقاومت به انسولین می شوند. بی نظمی جمعیت باکتریایی روده منجر به تغییر مقدار مواد مشتق شده از باکتری های روده از جمله لیپوپلی ساکاریدها و SCFAs و مشتقات ایندول می‌شود که اثرات قوی بر سطح آدیپوکین ها دارند. ۲۳).

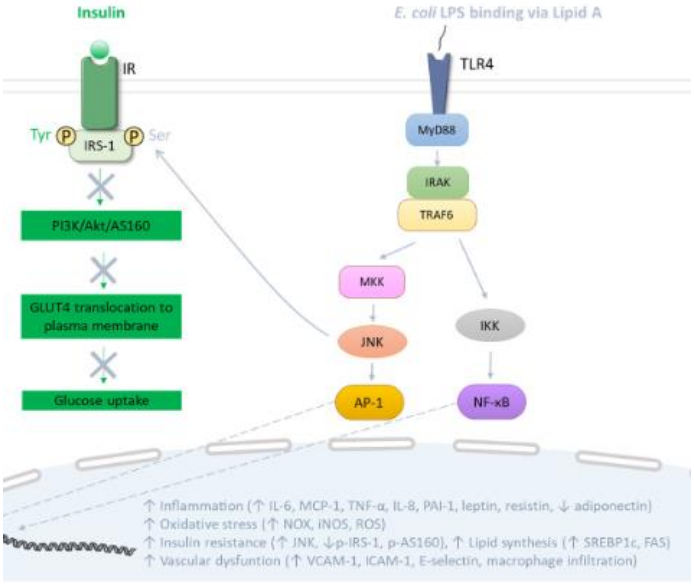
اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) یکی از متابولیت های تولید شده از باکتری های روده می باشد که از کاتابولیسم فیبرهای غذایی تولید می‌شود که شامل بوتیرات

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

(C4)، پروپیونات (C3) و استات (C2) می‌باشد (۲۴). این ترکیبات پس از جذب روده، از طریق سیاهرگ باب به کبد و سپس به گردش خون سیستمیک می رسند(۲۵). شواهد نشان می دهد بوتیرات موجب کاهش ترشح IL-6 و TNF-α از سلول‌های چربی می شود. پروپیونات و بوتیرات باعث بهبود التهاب بافت چربی می‌گردند، پروپیونات سطح mRNA و ترشح سیتوکین‌های التهابی را کاهش می دهد. متابولیت دیگر که توسط میکروبیوتا تولید می شود لیپوپلی ساکاریدها است. لیپوپلی ساکارید در غشای پلاسمایی سلول‌های هدف، به TLR4 متصل می‌شود و توسط MyD88فعال‌سازی IRAK و TRAF6 را تسهیل می کند. متعاقباً، مولکول‌های JNK و IKK فعال‌سازی مسیرهای MAPKو NF-B را آغاز می کنند. این فرایند منجر به فعال شدن فاکتورهای رونویسی AP-1 و NF-B می شود که این عوامل به هسته منتقل شده و بیان ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها/کموکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-6 و TNF-α را القا می کنند. لیپوپلی ساکارید ها، همچنین تولید ROS(*Reactive Oxygen Species*) و استرس اکسیداتیو را در سلول‌های هدف افزایش می‌دهد(شکل ۱)(۲۳).

براساس یافته ها متابولیت‌های خاصی که توسط میکروبیوتای روده تولید می‌شوند در تنظیم سنتز و ترشح آدیپوسیتوکین‌ها نقش دارند(۵)، به این دلیل روده توجه دانشمندان و پزشکان را به خودجلب کرده است(۲۶). با این وجود، هنوز هم در مورد اثرات متابولیت‌های باکتریایی بر عملکرد بافت چربی و مدولاسیون آدیپوسیتوکین‌ها بحث‌هایی وجود دارد، از این رومکانیسم‌هایی که توسط آن متابولیت‌های باکتریایی تولید آدیپوکین را تعدیل می‌کنند، نیاز به مطالعات بیشتری دارد(۲۳). اگرچه مکانیسم‌هایی که میکروبیوتای روده بر تولید و آزادسازی آدیپوسیتوکین تأثیر می‌گذارد، هنوز به طور کامل شناخته نشده است اما، تصور می‌شود که میکروبیوتای روده بر بیان ژن‌های دخیل در سنتز و ترشح آدیپوکین‌ها موثر می‌باشند. اگرچه پذیرفته شده است که تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده با شروع چندین اختلال پاتولوژیک (مانند چاقی، دیابت و سرطان) مرتبط است، اما سهم آن در تنظیم نمایه و عملکرد آدیپوکین تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است(۲۷). به طور کلی، رابطه بین آدیپوکین‌ها و میکروبیوتای روده پیچیده و چندوجهی است و عوامل زیادی بر تعامل بین این دو سیستم تأثیر می‌گذارند(۵).

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]



شکل ۱- بیان ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها/کموکاین‌های پیش‌التهابی تحت اثر لیپوپلی ساکارید(۲۳)

آدیپوسیتوکین(Adipocytokines)

بافت چربی مواد فعال زیستی از جنس پپتید یا پروتئین به نام آدیپوکین‌ها یا آدیپوسیتوکین‌ها را تولید می کند. آدیپوکین ها فقط توسط بافت چربی تولید می‌شوند درحالیکه آدیپوسیتوکین‌ها عمدتا، توسط سلول‌های چربی تولید می‌شوند اما توسط سلول‌های دیگر هم سنتز می‌شوند(۲۸) که تغییرات در تولید/ ترشح آنها به ایجاد اختلالات متابولیک مختلف کمک می‌کند(۲۷). آدیپوسیتوکین‌ها مولکول‌هایی هستند که التهاب، متابولیسم، اشتها، عملکرد قلب و عروق، ایمنی و سایر فرآیندهای فیزیولوژیکی را تنظیم می‌کنند، این مولکول‌ها همچنین در اختلالات روانی مانند افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی و اختلالات خوردن نقش دارند(۵). در ادامه نقش‌های کلیدی چند آدیپوسیتوکین شامل آدیپونکتین، لپتین، رزیستین،TNF-α و IL-6 در بیماری دیابت و ارتباط آن با میکروبیوتا آمده است.

آدیپونکتین(Adiponectin)

آدیپونکتین (همچنین به عنوان AdipoQ یا apM1 شناخته می شود) یک پروتئین ۲۴۴ آمینو اسیدی است که بیشتر توسط بافت چربی ترشح می‌شود (۲۹). این آدیپوکین با مهار بیان آنزیم های گلوکونئوژنیک (۳۰) موجب کاهش گلوکونئوژنز و تولید گلوکز از کبد(۳۱) می‌شود، همچنین با تحریک فسفوریلاسیون استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز(۳۲)، جذب گلوکز توسط عضلات اسکلتی و تحریک ترشح انسولین، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را کاهش داده و حساسیت به انسولین را افزایش می دهد(۳۳). شواهد قابل توجهی از اثرات آدیپونکتین بر عملکرد و بقای سلول های بتا پانکراس وجود دارد(۳۴).

آدیپونکتین از طریق فعالیت های ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد آپوپتوز، گشادکننده عروق و ضد ترومبوتیک، اثرات مفیدی بر روی بافت چربی و سلول های اندوتلیال عروقی دارد. آدیپونکتین همچنین حساسیت به انسولین را بهبود می بخشد و به صورت موضعی بر روی بافت چربی به صورت اتوکرین عمل می‌کند و آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-6 را از سلول های چربی و سلول‌های عروق استرومایی کاهش دهند، همچنین چربی زایی را افزایش می‌دهد۲۳).

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

پروبیوتیک‌ها با تغییر میکروبیوتای روده بر غلظت آدیپوکین‌ها موثر هستند. مطالعه متاآنالیز نورمحمدی نشان داد مکمل‌های پروبیوتیک/سین‌بیوتیک بر تنظیم ترشح آدیپونکتین تأثیر مطلوب دارند (۱۶). رژیم غذایی سرشار از فیبر و غذاهای پری بیوتیک می‌تواند رشد باکتری‌های مفید روده را تقویت و تولید آدیپونکتین را افزایش داده و تولید آدیپوکین‌های پیش التهابی را کاهش دهد. تحقیقات نشان داده اند که باکتری های خاصی در روده می توانند تولید آدیپونکتین را تحریک کرده و بر فراوانی وتنوع میکروبیوتای روده تأثیر گذارند(۵).

لپتین(Leptin)

لپتین پروتئین ۱۶ کیلو دالتونی است(۳۵) که توسط بافت چربی تولید می شود، اشتها، مصرف انرژی، متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند(۳۶). لپتین با تعامل مثبت با انسولین، نقش مهمی در تنظیم گلوکز خون دارد(۳۵). این پروتئین استفاده از گلوکز را تسهیل می‌کند، آزادسازی گلوکز کبدی را کاهش می‌دهد و با مهارگلوکونئوژنز حساسیت به انسولین را بهبود می بخشد(۳۲).

محرک‌های التهابی مانند لیپوپلی ساکارید و TNF-α موجب تولید بیشتر لپتین از بافت چربی شده و در نتیجه سطح لپتین پلاسما افزایش می‌یابد. لپتین پس از اتصال به گیرنده (LepR) منجر به فعال‌سازی JAK2 می‌شود و دیمر شدن STAT3آغاز می‌شود. القای JAK2/STAT3 با تولید سرکوبگر سیگنالینگ سیتوکین ۳ ارتباط دارد (۲۳). مطالعات نشان داده اند که لپتین بر رشد انواع خاصی از باکتری2های روده تأثیر می‌گذارد (۵). مکمل پروبیوتیک/سین بیوتیک منجر به کاهش قابل توجه سطح لپتین سرم می‌شود (۱۶). پروبیوتیک ها با اثر بر ترشح هورمون های تنظیم کننده اشتها مانند لپتین و گرلین در تنظیم وزن دخالت دارند(۸).

رزیستین(Resistin)

رزیستین پروتئین ۱۲ کیلو دالتونی است. رزیستین پاسخ انسولین را با فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، AKT و ERK1/2 تضعیف نموده و مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد(۳۷). به عبارتی رزیستین با مهار اثرات انسولین، مقاومت به انسولین را تقویت می‌کند (۳۸). تحت اثر رزیستین، CAP-1 باعث القا تولید cAMP توسط آدنیلیلات سیکلاز می‌شودکه پروتئین کیناز A را فعال می‌کند. مسیرسیگنالینگ پروتئین کیناز A وجب فعال شدن فاکتور NF-Bو بیان ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها/کموکاین‌های پیش‌التهابی(TNF-α و IL-6) و درنتیجه منجر به التهاب و مقاومت به انسولین می‌شود. همچنین نشان داده شد که رزیستین با القای تولید سرکوبگر سیگنال‌دهی سیتوکین ۳ (SOCS3) با آبشار سیگنال‌دهی انسولین تداخل می‌کند و سیگنالینگ انسولین را در کبد، عضلات اسکلتی مهار می‌کند(۲۳).مطالعات نشان داده اند که دیس‌بیوز با افزایش سطوح آدیپوکین‌های پیش التهابی مانند رزیستین مرتبط است(۵).

فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور-آلفا (Tumor necrosis factor alpha)

فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور-آلفا(TNF-α) یک سیتوکین پیش الهابی است که عمدتا توسط ماکروفاژهای بدن از جمله سلول‌های ایمنی استرومایی بافت چربی و همچنین توسط سلول های چربی تولید می‌شود (۴۰، ۳۹) که با چاقی افزایش می یابد. TNF-α عملکرد سلول‌های بتا پانکراس را مختل و آپوپتوز سلول های بتا را تقویت می‌کند(۴۱). TNF-α محرک اصلی برای القا فرایند چربی زایی و التهاب در سلول های چربی است که موجب افزایش سیتوکین التهابیIL-6 می‌شود (۴۲). این مولکول سیگنال‌دهی انسولین را در سلول‌های چربی و سلول‌های کبدی از طریق فعال‌سازی پروتئین کینازهای مرتبط با استرس و فعال‌سازی مسیر

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

IKKB/NF-kB، مختل می‌کند (۳۰). TNF-α با القای فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین-۱ به عنوان یک مهارکننده عملکرد انسولین موجب کاهش فعالیت گیرنده انسولین می‌شود، همچنین با کاهش بیان ژن GLUT4 یا ناقل گلوکز، در مقاومت به انسولین نقش دارد (۴۳، ۴۰). بر اساس گزارشات هنوز نقش TNF-α در دیابت به طور کامل مشخص نیست و مطالعات قبلی نتایج متناقضی را نشان داده است (۴۳). در تحقیقاتی که بر روی بیماران مبتلا به دیابت بارداری انجام شد سطح فاکتور نکروز تومور-α در گروه پروبیوتیک به میزان معنی‌داری نسبت به گروه دارونما بهبود نشان داد(۴۴).

اینترلوکین ٦(Interleukin-6)

IL-6 یک سیتوکین التهابی است که توسط بافت چربی ترشح می‌شود و با چاقی افزایش می‌یابد (۴۵). IL-6 با اختلال در فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین و بستر گیرنده انسولین مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد (۴۶). سطح بالای IL-6 در ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول بتا نقش دارد و یک پیش بینی کننده مستقل T2D است. (۴۷). IL-6 ممکن است لیپولیز چربی را در سلول های چربی انسان تحریک کند و در نتیجه منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون شود (۳۲).

IL-6 در مسیر سیگنالینگ بسته به انواع سلول، سیگنال دهی درون سلولی را از طریق مسیرهای JAK/STAT ، MAPK و PI3K/Akt آغاز می‌کند. IL-6 در بافت‌های وابسته به انسولین با فسفوریلاسیون STAT3 و دیمریزاسیون STAT3 فسفریله شده باعث انتقال STAT3 به درون هسته می‌شود تا تولید SOCS3 را القاء کند. به موازات آن، مسیر MAPK را فعال می‌کند. همچنین تولید SOCS3 و فعالیت پروتئین تیروزین فسفاتاز۱ نوع B (*PTP1B*) را افزایش داده و باعث فسفوریلاسیون باقی مانده سرین IRS-1 و مسدود شدن مسیر گیرنده انسولین می‌شود و در پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ نقش دارد (۲۳).

نتیجه گیری

دیابت در حال تبدیل شدن به یک بحران جدی بهداشت عمومی است که بار قابل توجهی را بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی تحمیل می‌کند. در دهه‌های اخیر، اصلاح سبک زندگی و در نتیجه تجمع بیش از حد چربی در بدن باعث اپیدمی چاقی شده است که به نوبه خود منجر به افزایش دیابت و بیماری‌های مرتبط با دیابت شده است. بافت چربی نه تنها به عنوان یک مکان اولیه ذخیره انرژی، بلکه به عنوان یک غدد درون ریز مجموعه وسیعی از آدیپوکین‌ها را آزاد می‌کند که ارتباط نزدیکی با بیماری‌های متابولیک از جمله مقاومت به انسولین و دیابت دارد. مطالعات نشان داده تغییرات در ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده بر سطح و عملکرد آدیپوکین‌ها و در بروز اختلال پاتولوژیک مانند چاقی، دیابت و سرطان موثر است. بر اساس گزارشات جدید می توان از میکروبیوتا وآدیپوکین‌هایی مانند آدیپونکتین، لپتین، TNF-α، اینترلوکین ۶، رزیستین به عنوان یک نشانگرزیستی برای پیش بینی و درمان دیابت استفاده نمود. بنابراین مطالعات بیشتر در مورد آدیپوسیتوکین‌ها، میکروبیوتا و تعامل آنها می تواند، روش‌های درمانی جدید را برای مقابله و بهبود بیماری دیابت فراهم نماید.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

منابع

1. Martínez-Montoro JI, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Role of the gut microbiome in beta cell and adipose tissue crosstalk: a review. Frontiers in Endocrinology. 2022 May 12; 13:869951

2. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? Cell metabolism. 2022; 34(1):11-20.

3. Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, Patel D, Venugopal S. Probiotics and their role in the management of type 2 diabetes mellitus (Short-term versus long-term effect): A systematic review and meta-analysis. Cureus. 2023; 15(10):e46741.

4. Kesika P, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Do probiotics improve the health status of individuals with diabetes mellitus? A review on outcomes of clinical trials. BioMed research international. 2019; (1): p.1531567.

5. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro - Jiménez E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF. The role of adipokines in health and disease. Biomedicines. 2023; 11(5):1290.

6. Naseri K, Saadati S, Ghaemi F, Ashtary-Larky D, Asbaghi O, Sadeghi A, Afrisham R, de Courten B. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammation, oxidative stress, and circulating adiponectin and leptin concentration in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A GRADE-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. European journal of nutrition. 2023; 62(2):543-61.

7. Sadagopan A, Mahmoud A, Begg M, Tarhuni M, Fotso M, Gonzalez NA, Sanivarapu RR, Osman U, Kumar AL, Mohammed L. Understanding the role of the gut microbiome in diabetes and therapeutics targeting leaky gut: a systematic review. Cureus. 2023; 15(7).

8. Zikou E, Dovrolis N, Dimosthenopoulos C, Gazouli M, Makrilakis K. The Effect of Probiotic Supplements on Metabolic Parameters of People with Type 2 Diabetes in Greece—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Nutrients. 2023; 15(21):4663.

9. Ren Y, Zeng Y, Wu Y, Yu J, Zhang Q, Xiao X. The Role of Gut Microbiota in Gestational Diabetes Mellitus Affecting Intergenerational Glucose Metabolism: Possible Mechanisms and Interventions. Nutrients. 2023; 15(21):4551.

10. Shamsad A, Kushwah AS, Singh R, Banerjee M. Pharmaco-epi-genetic and patho-physiology of gestational diabetes mellitus (GDM): An overview. Health Sciences Review. 2023; 7:100086.

11. Bashir M, Fagier Y, Ahmed B, Konje JC. An overview of diabetes mellitus in pregnant women with obesity. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2024:102469.

12. Kamińska K, Stenclik D, Błażejewska W, Bogdański P, Moszak M. Probiotics in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus (gdm): a review. Nutrients. 2022; 14(20):4303.

13. Zhang S, Liu H, Li N, Dong W, Li W, Wang L, Zhang Y, Yang Y, Leng J. Relationship between gestational body mass index change and the risk of gestational diabetes mellitus: a community-based retrospective study of 41,845 pregnant women. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022; 22(1):336.

14. Łagowska K, Malinowska AM, Zawieja B, Zawieja E. Improvement of glucose metabolism in pregnant women through probiotic supplementation depends on gestational diabetes status: meta-analysis. Scientific reports. 2020; 20; 10(1):17796.

15. Suastika AV, Widiana IG, Fatmawati NN, Suastika K, Paulus IB, Sujaya IN. The role of probiotics and synbiotics on treatment of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. AJOG Global Reports. 2024; 4(1):100285.

16. Noormohammadi M, Ghorbani Z, Löber U, Mahdavi-Roshan M, Bartolomaeus TU, Kazemi A, Shoaibinobarian N, Forslund SK. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacological research. 2023; 187:106614.

17. Deli CK, Fatouros IG, Poulios A, Liakou CA, Draganidis D, Papanikolaou K, Rosvoglou A, Gatsas A, Georgakouli K, Tsimeas P, Jamurtas AZ. Gut Microbiota in the Progression of Type 2 Diabetes and the Potential Role of Exercise: A Critical Review. Life. 2024;14(8):1016.

18. Li H, Li C. Causal relationship between gut microbiota and type 2 diabetes: a two-sample Mendelian randomization study. Frontiers in Microbiology. 2023;14:1184734.

19. Razavi S, Amirmozafari N, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, Sedighi M. Gut microbiota composition and type 2

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

diabetes: Are these subjects linked Together?. Heliyon. 2024 Oct 30;10(20).

20. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020 Jan 1;51.

21. 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.

22. Pintarič M, Langerholc T. Probiotic mechanisms affecting glucose homeostasis: A scoping review. Life. 2022: 12(8):1187.

23. Turpin T, Thouvenot K, Gonthier MP. Adipokines and bacterial metabolites: A pivotal molecular bridge linking obesity and gut microbiota dysbiosis to target. Biomolecules. 2023; 13(12):1692.

24. van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. Trends in Microbiology. 2021; 29(8):700-12.

25. Neis EP, van Eijk HM, Lenaerts K, Damink SW, Blaak EE, Dejong CH, Rensen SS. Distal versus proximal intestinal short-chain fatty acid release in man. Gut. 2019 Apr 1; 68(4):764-5.

26. Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. EBioMedicine. 2023 Nov 1;97.

27. Suriano F, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiota and regulation of myokine-adipokine function. Current Opinion in Pharmacology. 2020; 52:9-17.

28. Maximus PS, Al Achkar Z, Hamid PF, Hasnain SS, Peralta CA. Adipocytokines: are they the theory of everything? Cytokine. 2020; 133:155144.

29. Karimi H, Nezhadali M, Hedayati M, Mahdavi M, Sheikholeslami S. The impact of adiponectin gene polymorphisms on the insulin resistance index in patients with diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. International Journal of Diabetes and Metabolism. 2019; 25(3-4):106-12.

30. Marušić M, Paić M, Knobloch M, Liberati Pršo AM. NAFLD, insulin resistance, and diabetes mellitus type 2. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021; 2021(1):6613827

31. Rezaei F, Nezhadali M, Hedayati M. Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. Feyz Medical Sciences Journal. 2018; 22(4):379-86.

32. Gupta A, Gupta P, Singh AK, Gupta V. Association of adipokines with insulin resistance and metabolic syndrome including obesity and diabetes. GHM Open. 2023; 3(1):7-19.

33. Bineesh CP, Vimal MV, Viswanath V, Prabhakar PK. Association of adipokine levels and insulin resistance in prediabetes: case–control study in a tertiary carehospital in north kerala.2022.

34. Dunmore SJ, Brown JE. The role of adipokines in b-cell failure of type 2 diabetes. J Endocrinol. 2013; 216(1):37-45.

35. Eltahir HB, Ali EM, Mohamed AO. Association of Serum Adipokines Levels with Glycemic Control and Metabolic 2.2020.

36. Freitas Lima LC, Braga VD, do Socorro de França Silva M, Cruz JD, Sousa Santos SH, de Oliveira Monteiro MM, Balarini CD. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. Frontiers in physiology. 2015; 6:304.

37. Dongre UJ. Adipokines in insulin resistance: current updates. Biosciences Biotechnology Research Asia. 2021 Aug 30; 18(2):357-66.

38. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. Pharmacia. 2024; 71:1-8.

39. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. International Scholarly Research Notices. 2013; 2013(1):139239.

40. Zoller, V., Funcke, J.B., Keuper, M., Abd El Hay, M., Debatin, K.M., Wabitsch, M. and Fischer-Posovszky, P., 2016. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) inhibits human adipocyte differentiation via caspase-mediated downregulation of adipogenic transcription factors. Cell death & disease, 2016: 7(10), pp.e2412-e2412.

41. Hong SW, Lee J, Cho JH, Kwon H, Park SE, Rhee EJ, Park CY, Oh KW, Park SW, Lee WY. Pioglitazone attenuates palmitate-induced inflammation and endoplasmic reticulum stress in pancreatic β-cells. Endocrinology and Metabolism. 2018; 33(1):105-13.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]

42 Zhang X, Liu Z, Li W, Kang Y, Xu Z, Li X, Gao Y, Qi Y. MAPKs/AP-1, not NF-κB, is responsible for MCP-1 production in TNF-α-activated adipocytes. Adipocyte. 2022; 11(1):477-86.

43. Alzamil H. Elevated serum TNF-α is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. Journal of obesity. 2020; 2020(1):5076858.

44. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Abbasi MM, Dolatkhah N. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. Asia Pacific journal of clinical nutrition. 2018; 27(3):581-91.

45. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. Comprehensive Physiology. 2018; 9(1):1.

46. Rehman K, Akash MS, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression. 2017; 27(3).

47. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. Inflammopharmacology. 2018; 26: 685-98.

[Downloaded from mail.amfi.ir on 2026-11-07]