Iranian Journal of Diabetes and Metabolism *Review Article*

Official Journal of the Endocrinology and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences. 2026; Vol. 26; No. 4

Metabolomics Studies in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance: A Short Review

Farideh Razi[1], Ensieh Nasli Esfahani[2], Maryam Amini Shirkoohi[3], Mohammad Aref Rajabi[4], Ziba Majidi[5*]

1. *Metabolomics and Genomics Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
2. *Diabetes Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
3. *Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
4. *School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
5. *Department of Medical Laboratory Science, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Background: Type 2 diabetes is a heterogeneous metabolic disorder primarily characterized by insulin resistance and impaired pancreatic beta-cell function. Conventional diagnostic approaches are unable to identify early metabolic alterations occurring in the preclinical stages of the disease. This review article was designed with the aim of synthesizing key findings from metabolomics studies in type 2 diabetes and insulin resistance.
Methods: This article is a short narrative review that, based on a search of credible scientific sources, analyzes findings related to key metabolites—including amino acids (particularly branched-chain, aromatic, and glycine), lipids (ceramides and triacylglycerols), organic acids, bile acids, and gut microbiome-derived metabolites.
Results: Evidence indicates that elevated levels of branched-chain and aromatic amino acids, reduced glycine, accumulation of toxic lipids (such as ceramides), disrupted bile acid metabolism, and gut microbial dysbiosis are strongly associated with the risk of type 2 diabetes. Together with low-grade chronic inflammation, these factors provide an integrated picture of the multifactorial pathophysiology of type 2 diabetes.
Conclusion: Metabolomics not only enables the identification of predictive biomarkers but also lays the groundwork for developing targeted therapeutic interventions and precision medicine in type 2 diabetes.

Keywords: Metabolomics, Type 2 diabetes, Insulin resistance, Metabolic biomarkers, Gut microbiome, Branched-chain amino acids

Received: November 17, 2025; Accepted: May 16, 2026

Please cite this article as:
Razi F, Nasli Esfahani E, Amini Shirkoohi M, Rajabi MA, Majidi Z. Metabolomics Studies in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance: A Short Review. *ijdld*. 2026; 26(4):407-419.
DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

*Corresponding Author: Ziba Majidi; **Email:** majidi.ziba@gmail.com, **Add:** No. 17, Mohammad Ebrahim Bastani Parizi Alley, Qods Street, Enghelab Street, Enghelab Square, Tehran, Iran. **Tel:** +982188983025.

Copyright © 2026 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مجله دیابت و متابولیسم ایران
مقاله مروری
نشریه پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
دورهٔ ۲۶، شمارهٔ ۴، سال ۱۴۰۵، صفحات ۴۰۷ تا ۴۱۹

مطالعات متابولومیکس در دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین: یک مرور کوتاه

فریده رضی[۱]، انسیه نسلی اصفهانی[۲]، مریم امینی شیرکوهی[۳]، محمدعارف رجبی[٤]، زیبا مجیدی[۵*]

۱- مرکز تحقیقات متابولومیکس و ژنومیکس، پژوهشکدهٔ علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکدهٔ علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
٤- دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو یک اختلال متابولیک ناهمگن است که عمدتاً با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس همراه است. رویکردهای تشخیصی سنتی قادر به شناسایی تغییرات متابولیکی زودهنگام در مراحل پیش از بالینی نیستند. این مقالهٔ مروری با هدف جمع‌بندی یافته‌های کلیدی حاصل از مطالعات متابولومیکس در دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین طراحی شد.

روش‌ها: این مقاله یک مرور روایتی کوتاه است که براساس جست‌وجوی منابع معتبر علمی، یافته‌های مرتبط با متابولیت‌های کلیدی شامل اسیدهای آمینه (به‌ویژه شاخه‌دار، آروماتیک و گلیسین)، لیپیدها (سرامیدها، تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها)، اسیدهای آلی، اسیدهای صفراوی و متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم روده را تحلیل می‌کند.

یافته‌ها: شواهد نشان می‌دهند که افزایش اسیدهای آمینه شاخه‌دار و آروماتیک، کاهش گلیسین، تجمع لیپیدهای سمی (مانند سرامیدها)، اختلال در متابولیسم اسیدهای صفراوی و دیس‌بیوز میکروبی روده با خطر دیابت نوع دو ارتباط قوی دارند. این عوامل در کنار التهاب مزمن با درجهٔ پایین، تصویری یکپارچه از پاتوفیزیولوژی چندعاملی دیابت نوع دو را ترسیم می‌کنند.

نتیجه‌گیری: متابولومیکس نه‌تنها امکان شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده را فراهم می‌کند، بلکه زمینه‌ساز توسعهٔ مداخلات درمانی هدفمند و پزشکی دقیق در دیابت نوع دو است.

واژگان کلیدی: متابولومیکس، دیابت نوع دو، مقاومت به انسولین، بیومارکرهای متابولیک، میکروبیوم روده، اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار

تاریخ دریافت: ۱٤۰٤/۰۸/۲٦ **تاریخ پذیرش:** ۱٤۰۵/۰۲/۲٦

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Razi F, Nasli Esfahani E, Amini Shirkoohi M, Rajabi MA, Majidi Z. Metabolomics Studies in Type 2 Diabetes and Insulin Resistance: A Short Review. *ijdld*. 2026; 26(4):407-419.

* **نویسندهٔ مسئول:** زیبا مجیدی، **آدرس:** تهران، میدان انقلاب، خیابان انقلاب، خیابان قدس، کوچه محمد ابراهیم باستانی پاریزی، پلاک ۱۷، **تلفن:** ۰۲۱۸۸۹۸۳۰۲۵، **پست الکترونیک:** majidi.ziba@gmail.com

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

مقدمه

دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیک پیچیده است که با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا همراه است. شاخص‌های سنتی آزمایشگاهی مانند اندازه‌گیری گلوکز ناشتا، آزمون تحمل گلوکز و هموگلوبین گلیکوزیله اگرچه در تشخیص، کاربرد خوبی دارند ولی قادر به نمایش تغییرات متابولیکی زمینه‌ساز دیابت نیستند. درک ناهنجاری‌های مسیرهای متابولیکی کلیدی در مراحل اولیهٔ دیابت و تشخیص زودهنگام آن، برای پیشگیری از پیشرفت بیماری و عوارض بعدی بسیار حیاتی است که می‌تواند از طریق مطالعات متابولومیک انجام شود [۱].

متابولومیکس شاخه‌ای نوین از آنالیزهای بیوشیمیایی است که به‌صورت نظام‌مند، اندازه‌گیری و بررسی متابولیت‌های کوچک از جمله اسیدهای آمینه، اسیدهای آلی، نوکلئیک اسیدها و لیپیدها را در نمونه‌های زیستی مانند پلاسما، ادرار، بزاق و بافت‌ها انجام می‌دهد. این رویکرد جامع، تصویری کلی از وضعیت متابولیکی بدن ارائه داده و تغییرات پاتوفیزیولوژیک را آشکار می‌سازد؛ بنابراین درک همه جانبه‌ای از وضعیت سلولی و سیستم‌های زیستی فراهم می‌کند.

در سال‌های اخیر، استفاده از متابولومیکس برای مطالعه‌ی بیماری‌های مختلف، به‌ویژه در جست‌وجوی بیومارکرهای جدید، افزایش چشمگیری یافته است. بیومارکرها شامل طیفی از مولکول‌های کوچک هستند که می‌توانند مسیرهای متابولیکی و تغییرات آنها را در شرایط پاتولوژیک توضیح دهند. پیشرفت‌های فناورانه در حوزه‌ی متابولومیکس از جمله ارتقاء روش‌های آزمایشگاهی مبتنی بر طیف‌سنجی جرمی و طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته‌ای در کنار استفاده از روش‌های آماری پیشرفته موجب گسترش چشمگیر در این حوزه شده‌اند. این پلتفرم‌ها با وضوح و توان بالا امکان شناسایی و اندازه‌گیری هم‌زمان تعداد زیادی از متابولیت‌ها را فراهم می‌کنند و بدین‌ترتیب نقشه‌های پیچیدهٔ متابولیکی برای شناسایی مسیرهای تغییر یافته در بیماری‌های غدد درون‌ریز را نشان می‌دهند [۲]. متابولومیکس همچنین با ارائهٔ نگاهی جامع و لحظه‌ای به پویایی مولکول‌های کوچک، به‌عنوان ابزاری نویدبخش برای تشخیص زودرس بیماری و شناسایی اهداف درمانی جدید مطرح شده است [۳، ٤].

بررسی‌های متابولومیکس در بیماران مبتلا به دیابت نیز به‌صورت گسترده‌ای انجام شده که ارتباط مشخصی میان متابولیت‌های مختلف مانند اسیدهای آمینه و لیپیدی را با خطر ابتلا به پیش‌دیابت و دیابت نشان داده‌اند، هرچند نقش دقیق این متابولیت‌ها در پاتوژنز دیابت هنوز به‌طور کامل روشن نشده است [۵–۷]. با این حال، درک مدرن از دیابت نوع دو نیازمند گذر از رویکرد صرفاً بدن‌محور است. دیابت نوع دو به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک بیماری ناهمگن شناخته می‌شود که پاتوفیزیولوژی‌های متنوعی را دربر دارد و می‌توان آن را به خوشه‌هایی مانند اختلال عملکرد سلول بتا، چاقی، و ناهنجاری‌های کبد/لیپید طبقه‌بندی کرد [۸].

این مقاله یک مرور کوتاه (short review) است که با هدف خلاصه‌سازی یافته‌های کلیدی حاصل از مطالعات متابولومیکس در زمینهٔ دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین تدوین شده است. برخلاف رویکردهای چندأمیکسی که داده‌های ژنومی، ترانسکریپتومی یا پروتئومی را نیز دربر می‌گیرند، این مرور تنها بر امضاهای متابولیتی متمرکز است؛ امضاهایی که به‌طور مستقیم نتیجه فعالیت بیوشیمیایی سلولی و برهمکنش میزبان–میکروب بوده و بدون واسطه‌گری سایر سطوح تنظیمی ژنتیکی یا پروتئینی، وضعیت عملکردی سیستم متابولیک را منعکس می‌کنند. با استناد به داده‌های کمّی متابولیت‌های کوچک (از اسیدهای آمینه و لیپیدها گرفته تا متابولیت‌های مشتق از میکروبیوم روده) این مرور درکی یکپارچه از دیابت نوع دو به‌عنوان یک بیماری متابولیک ناهمگن ارائه می‌دهد. در این چارچوب، متابولومیکس نه‌تنها ابزاری برای کشف بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده است، بلکه زیرساختی کلیدی برای حرکت به سوی پزشکی دقیق در دیابت محسوب می‌شود.

۱– اسیدهای آمینه

یکی از شاخص‌ترین متابولیت‌هایی که در دیابت نوع دو مورد مطالعه قرار گرفته‌اند اسیدهای‌آمینه هستند که در بین آنها اسیدهای‌آمینه شاخه‌دار و آروماتیک بیشترین مطالعات را شامل شده‌اند [۹–۱۲].

۱–۱– اسیدهای آمینه شاخه‌دار

افزایش سطح اسیدهای آمینه شاخه‌دار (ایزولوسین، لوسین و والین) در مطالعات مقطعی و آینده‌نگر متعدد بررسی و ارتباط آنها با افزایش قند خون مشخص شده است. لذا این متابولیت‌ها به‌عنوان بیومارکرهای زودرس و بالقوه برای ارزیابی خطر ابتلا به دیابت نوع دو مطرح شده اند [۱۳، ۱٤].

یکی از مطالعات شاخص در این زمینه مطالعه‌ی بزرگ فرامینگهام نشان داد که افزایش سه اسیدآمینه شاخه‌دار و دو اسیدآمینه آروماتیک (تیروزین و فنیل‌آلانین) حتی پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده مانند سن، جنس، نمایهٔ تودهٔ بدنی و گلوکز ناشتا، با افزایش خطر بروز دیابت نوع دو در طی پیگیری ۱۲ ساله ارتباط معنی‌داری دارند. ترکیب سه اسیدآمینه‌ی ایزولوسین، تیروزین و فنیل‌آلانین توانست

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

پیش‌بینی‌کننده‌ی قوی دیابت نوع دو باشد [۱۵].

اختلال در متابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار از جمله لوسین، ایزولوسین و والین، با بروز مقاومت به انسولین ارتباط دارد. در شرایط فیزیولوژیک، این اسیدهای آمینه ابتدا توسط آنزیم آمینوترانسفراز شاخه‌دار به آلفا کتواسیدهای شاخه‌دار تبدیل می‌شوند و سپس تحت تأثیر آنزیم آلفا کتواسید دهیدروژناز شاخه‌دار اکسید شده و به استیل کوآ یا سوکسینیل کوآ تبدیل می‌گردند که در چرخهٔ اسید سیتریک (چرخهٔ کربس) وارد می‌شوند. کاهش فعالیت آلفا کتواسید دهیدروژناز شاخه‌دار که در برخی شرایط متابولیک از جمله مقاومت به انسولین مشاهده می‌شود، موجب تجمع آلفا کتواسیدهای شاخه‌دار و افزایش سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار در گردش خون می‌گردد. مازاد آلفا کتواسیدهای شاخه‌دار می‌تواند وارد مسیرهای فرعی شده و منجر به تولید C3 و C5 اسیل کارنیتین‌ها گردد که از طریق بتا اکسیداسیون تجزیه می‌شوند. در صورت محدود بودن ظرفیت بتااکسیداسیون، این متابولیت‌ها به ترکیباتی نظیر دی‌آسیل‌گلیسرول و سرآمیدها تبدیل می‌شوند که با اختلال در سیگنال‌دهی انسولین در بافت‌های هدف، در شکل‌گیری مقاومت به انسولین نقش مؤثر دارند [۱۶، ۱۷]. این فرایند نشان می‌دهد که کاهش تجزیهٔ اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار نه تنها با مقاومت به انسولین مرتبط است، بلکه احتمالاً موجب افزایش سطح اسیدهای آمینه شاخه‌دار در شرایط هایپرگلیسمی نیز می‌شود. همچنین ممکن است افزایش سطح اسیدهای آمینه شاخه‌دار ناشی از کاهش برداشت و افزایش آزادسازی آنها از عضلات اسکلتی به‌دلیل افزایش تجزیهٔ پروتئین در شرایط مقاومت به انسولین باشد [۱۸].

به‌نظر می‌رسد میان مقاومت به انسولین و افزایش سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار رابطه‌ای دوطرفه وجود دارد؛ به‌طوری‌که مقاومت به انسولین می‌تواند سبب افزایش اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار شود و در عین حال خود اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار نیز مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با مقاومت به انسولین را فعال می‌کنند. اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار می‌توانند نقش‌های متفاوتی ایفا کنند مانند سوبسترا برای گلوکونئوژنز و اکسیداسیون میتوکندریایی و یا به‌عنوان مولکول‌های سیگنالینگ که می‌توانند مقاومت به انسولین یا ترشح انسولین را القا کنند [۱۹].

با وجود تمام شواهد ذکرشده، رابطهٔ علّی دقیق بین اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار و دیابت هنوز کاملاً روشن نیست. یکی از دلایل اصلی این ابهام، وجود عوامل مخدوش‌کنندهٔ باقیمانده و علیت معکوس در مطالعات مشاهده‌ای است که بررسی ارتباط بیومارکرها با پیامدهای بیماری را دشوار می‌کند. برای رفع این محدودیت‌ها، از روش تصادفی‌سازی مندلی استفاده شده است. در این رویکرد، گونه‌های ژنتیکی به‌عنوان متغیرهای ابزاری به‌کار می‌روند تا اثرات مواجههٔ مادام‌العمر با یک عامل (مانند سطح متابولیت‌ها) شبیه‌سازی شود [۲۰]. در یکی از این مطالعات، مشخص شد که امتیاز خطر ژنتیکی مرتبط با مقاومت به انسولین به‌طور علّی موجب افزایش سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار می‌شود، اما افزایش ژنتیکی اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار با مقاومت به انسولین ارتباطی نداشت. در مقابل، مطالعهٔ دیگری نشان داد که افزایش سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار (به‌ویژه ایزولوسین، لوسین و والین) به‌طور علّی با افزایش خطر بروز دیابت نوع دو ارتباط دارد [۲۱].

این یافته‌ها نشان می‌دهند که اسیدهای آمینه شاخه‌دار ممکن است بخشی از مسیر علّی بین مقاومت به انسولین و دیابت باشند. به‌عبارت دیگر، مقاومت به انسولین می‌تواند از طریق افزایش سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار که احتمالاً ناشی از تغییرات در میکروبیوتای مرتبط با چاقی و کاهش اکسیداسیون در بافت چربی و کبد است به بروز دیابت منجر شود. با وجود شواهد مشاهده‌ای قوی، ابهاماتی در مورد رابطهٔ علّی دقیق بین اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار و دیابت، تا حدی به‌دلیل نتایج متناقض در مطالعات اولیه تصادفی‌سازی مندلی وجود داشت [۲۱]. با این حال، شواهد تصادفی‌سازی مندلی جدیدتر و قوی‌تر به حل این ابهام کمک کرده‌اند. یک مطالعهٔ تصادفی‌سازی مندلی قوی نشان می‌دهد که مقاومت به انسولین به‌طور علّی بر هر یک از اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار تأثیر می‌گذارد [۲۲]. مطالعهٔ دیگری در سال ۲۰۲۴ با استفاده از تصادفی‌سازی مندلی دوطرفه این یافته را تأیید کرد و نتیجه گرفت که سطح بالاتر اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار در گردش خون احتمالاً نشان‌دهندهٔ سلامت متابولیک ضعیف‌تر است [۲۳]. این شواهد ژنتیکی جدید قویاً از این فرضیه پشتیبانی می‌کنند که افزایش اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار در درجهٔ اول پیامد و نشانگر مقاومت به انسولین زمینه‌ای هستند و نه لزوماً محرک اولیه آن. بنابراین، سطح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار می‌تواند به‌عنوان بیومارکری پیش‌بینی‌کننده برای دیابت نوع دو در نظر گرفته شود، زیرا افزایش آنها ممکن است تا ده سال پیش از بروز دیابت آشکار قابل مشاهده باشد [۲].

یک موضوع مهم که اخیر مورد توجه قرار گرفته، این است که تجمع اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار تنها به انسان محدود نیست. شواهد جدید نشان می‌دهد که میکروبیوم روده نیز در متابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار نقش دارد. مطالعات گزارش کرده‌اند که گونه‌های خاصی از باکتری‌های روده، مانند پروتلا کوپری، قابلیت سنتز و ترشح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار را دارند و به افزایش سطح این اسیدهای آمینه در گردش کمک می‌کنند [۲۴]. این موضوع پیشنهادکنندهٔ مدل «بار دومنبعه» است: (۱) کاهش کاتابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار (به‌دلیل اختلال در مجموعه آنزیمی آلفا کتواسید دهیدروژناز شاخه‌دار در حالت مقاومت به انسولین و (۲) افزایش تولید اسیدهای آمینهٔ

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

شاخه‌دار توسط میکروبیوم روده [۲۴]. علاوه بر این، تخمیر پروتئولیتیک اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار توسط میکروب‌ها منجر به تولید اسیدهای چرب شاخه‌دار می‌شود که خود می‌توانند مقاومت به انسولین را تشدید کنند [۲۴، ۱۹]. بنابراین، سطوح اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار را می‌توان به‌عنوان یک بیومارکر پیش‌بین برای دیابت نوع دو در نظر گرفت، زیرا افزایش آن ممکن است تا ده سال قبل از بروز دیابت آشکار باشد [۱۶، ۲].

۱-۲- اسیدهای آمینه آروماتیک

سطوح بالای دو اسیدآمینه آروماتیک یعنی فنیل‌آلانین و تیروزین معمولاً در افراد مبتلا به چاقی، مقاومت به انسولین یا دیابت نوع دو مشاهده می‌شود. تغییرات در این دو متابولیت معمولاً به‌صورت هم‌زمان رخ می‌دهد [۲۷، ۲۶]. در مطالعهٔ بزرگ بازنگری ساوتهال و برنت نیز مشاهده شد که ارتباط میان سطح تیروزین و خطر دیابت در جمعیت آسیای جنوبی قوی‌تر از اروپایی‌هاست. این یافته نشانگر تفاوت‌های متابولیکی بین‌نژادی و اهمیت بررسی تفاوت‌های قومی در سطح متابولیت‌ها است، زیرا چنین تفاوت‌هایی ممکن است تا حدودی تفاوت در بروز دیابت میان گروه‌های نژادی مختلف را توضیح دهند [۲۸].

مطالعات مقطعی که به بررسی ارتباط بین سطح متابولیت‌های خونی و حساسیت به انسولین یا پیش‌بینی بروز دیابت نوع دو پرداخته‌اند، همگی ارتباط قوی فنیل‌آلانین و تیروزین را با این شرایط نشان داده‌اند [۲۷، ۲۶]. در مطالعات حیوانی نیز مشخص شده است که غلظت پلاسمایی فنیل‌آلانین در موش‌های جوان مقاوم به انسولین نسبت به موش‌های غیرچاق بالاتر است، که نشانگر اختلال در متابولیسم فنیل‌آلانین و تیروزین در شرایط مقاومت به انسولین است [۲۹]. علاوه بر این، هر دو اسیدآمینهٔ یادشده با افزایش خطر دیابت ارتباط دارند. در مطالعات تصادفی‌سازی مندلی بر روی افرادی با گلوکز ناشتای طبیعی، فنیل‌آلانین بالا با افزایش خطر آیندهٔ دیابت نوع دو ارتباط مثبت داشت، که این موضوع نقش علّی احتمالی فنیل‌آلانین در پاتوژنز دیابت را تقویت می‌کند. همچنین، متابولیت حاصل از تجزیهٔ فنیل‌آلانین با کاهش ترشح و حساسیت به انسولین و در نتیجه افزایش خطر دیابت نوع دو مرتبط دانسته شده است [۳۱، ۳۰].

از نظر سازکار، افزایش سطح فنیل‌آلانین و تیروزین ممکن است ناشی از کاهش فعالیت آنزیم تیروزین آمینوترانسفراز در اثر مقاومت به انسولین باشد. افزایش تجزیهٔ متیونین به سیستئین/سیستین و در نهایت به آلفاهیدروکسی‌بوتیرات نیز می‌تواند خطر بروز دیابت نوع دو را افزایش دهد، چرا که این مسیر ممکن است فعالیت تیروزین آمینوترانسفراز را مهار کند [۳۲، ۲۶].

۱-۳- گلیسین

یکی از مورد مطالعه‌ترین اسیدهای آمینه است که کاهش غلظت پلاسمایی آن در افراد چاق یا مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با افراد سالم در مطالعات مختلف مشاهده شده است [۳۳]. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اقدامات درمانی برای کاهش مقاومت به انسولین شامل کاهش وزن، فعالیت بدنی، یا مصرف داروهای حساس‌کننده به انسولین می‌توانند موجب افزایش سطح پلاسمایی گلیسین در افراد چاق یا دیابتی شوند. در همین راستا، فرزندان والدین مبتلا به دیابت نوع دو نیز سطح پلاسمایی گلیسین پایین‌تری نسبت به افرادی با والدین سالم دارند، که بیانگر یک زمینهٔ ژنتیکی یا متابولیکی مستعدکننده در متابولیسم گلیسین است [۳۵-۳۳]. شواهد اخیر همچنین نشان می‌دهند که در میان افراد چاق یا دیابتی، اختلال در متابولیسم گلیسین پدیده‌ای شایع است که احتمالاً در افزایش خطر بروز بیماری‌های قلبی- عروقی مرتبط نقش دارد [۳۷-۳۵].

مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که کاهش سطح پلاسمایی گلیسین می‌تواند به‌عنوان شاخص پیش‌بینی‌کنندهٔ خطر عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع دو مطرح شود. حتی سال‌ها پیش از بروز بالینی دیابت، سطح پایین گلیسین با افزایش خطر این بیماری همراه است. در مقابل، سطوح بالاتر گلیسین سرمی با کاهش خطر بروز دیابت نوع دو ارتباط دارند [۳۹، ۳۸، ۲۷].

همچنین مشتقات گلیسین مانند بتائین نیز در ارتباط با مقاومت به انسولین و خطر دیابت نوع دو مورد توجه‌اند. کاهش سطح پلاسمایی بتائین می‌تواند به‌عنوان پیش‌بینی‌کنندهٔ خطر دیابت عمل کند، درحالی‌که افزایش سطح بتائین از طریق مداخلات تغذیه‌ای یا دارویی با کاهش بروز دیابت همراه است. این یافته‌ها بر پیچیدگی مسیرهای مرتبط با گلیسین و نقش کلیدی آنها در سلامت متابولیک تأکید دارند [۴۰]. اهمیت کاهش گلیسین فراتر از یک نشانگر است؛ این یک شکست سازکاری در سیستم دفاعی سلول است. گلوتاتیون، آنتی‌اکسیدان درون‌سلولی اصلی، یک تری‌پپتید (گلوتامات-سیستئین-گلیسین) است [۱۵]. سنتز آن در دو مرحلهٔ آنزیمی انجام می‌شود که در مرحلهٔ نهایی، آنزیم گلوتاتیون سنتاز از گلیسین برای تکمیل سنتز گلوتاتیون استفاده می‌کند [۱۶].

سازکاری بیوشیمیایی کلیدی در اینجا این است که غلظت طبیعی گلیسین درون سلولی اغلب نزدیک به ثابت مایکلیس- منتون آنزیم گلوتاتیون سنتاز برای گلیسین است [۴۱]. این بدان معناست که در دسترس بودن گلیسین به‌طور مستقیم محدودکنندهٔ سرعت برای سنتز گلوتاتیون است [۴۱، ۱۶]. بنابراین، کاهش سیستمیک گلیسین مستقیماً منجر به ناتوانی سلول در سنتز کافی گلوتاتیون، افزایش

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

استرس اکسیداتیو و کمک به پاتوژنز مقاومت به انسولین می‌شود [۴۱، ۱۸، ۱۷].

۱-۴- اسیدهای آمینه درگیر در گلوکونئوژنز

این اسیدهای آمینه به‌ویژه آلانین و گلوتامات، می‌توانند باعث افزایش تولید گلوکز در کبد و در نتیجه بروز هایپرگلیسمی شوند [۴۲].

غلظت بالای گلوتامات در خون با دیابت نوع دو ارتباط مثبت دارد، حتی مستقل از سایر عوامل خطر بالینی. افزایش گلوتامات در بیماری‌هایی دیده می‌شود که با استرس اکسیداتیو مزمن و التهاب همراه‌اند [۴۳] و سطوح بالای طولانی‌مدت آن می‌تواند موجب تخریب تدریجی سلول‌های بتای پانکراس در دیابت نوع یک و دو شود. همچنین، فعال شدن پلاکت‌ها که در چاقی، سندرم متابولیک و هر دو نوع دیابت شایع است، ممکن است به افزایش گلوتامات خون (هایپرگلوتاماتمی) منجر شود [۴۵، ۴۴].

آلانین یک اسیدآمینهٔ غیرضروری است که از پیروات و سایر اسیدهای آمینه ساخته می‌شود و منشأ اصلی آن اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار است. این ترکیب عمدتاً در عضلات اسکلتی و روده تولید می‌شود و به‌عنوان یکی از بسترهای اصلی گلوکونئوژنز در کبد شناخته می‌شود. در نتیجه، آلانین نقش مهمی در ایجاد هایپرگلیسمی ناشتا از طریق تحریک مسیر گلوکونئوژنز دارد. آلانین همچنین باعث تحریک ترشح گلوکاگون می‌شود و به این ترتیب تأثیر بیشتری بر متابولیسم گلوکز می‌گذارد. مطالعات نشان داده‌اند که در شرایط هایپرگلیسمی، سطح آلانین صرف‌نظر از وضعیت چاقی، افزایش یافته و با مقاومت به انسولین مرتبط است. این ارتباط با افزایش بیان ریبونوکلئیک اسید پیام رسان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز که نقش کلیدی در متابولیسم آلانین دارد همراستا است. شواهد نشان می‌دهند که آلانین هم در مطالعات مقطعی و هم در مطالعات آینده‌نگر با کاهش حساسیت به انسولین ارتباط دارد. در دو مطالعهٔ آینده‌نگر بر روی مردان فنلاندی و آسیای جنوبی مقیم بریتانیا و همچنین در دو پژوهش بزرگ و مستقل در چین، افزایش سطح آلانین با افزایش خطر بروز دیابت نوع دو همراه بوده است. با این حال، نبود نمونه‌های تکراری باعث تردید در قدرت و پایداری این نتایج می‌شود [۴۶-۴۴]

ارتباط بین اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار و گلوتامات قابل توجه است. همان‌طور که اشاره شد، اولین مرحله در کاتابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار توسط آنزیم آمینوترانسفراز شاخه‌دار انجام می‌شود. این آنزیم گروه آمین را از اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار منتقل می‌کند به آلفاکتوگلوتارات (یک متابولیت چرخهٔ اسید سیتریک) و در نتیجه گلوتامات و یک آلفا کتواسید شاخه‌دار تولید می‌شود [۴۷]. بنابراین، در وضعیت مقاومت به انسولین که کاتابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار مختل است، افزایش فعالیت آمینوترانسفراز شاخه‌دار (برای مقابله با اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار مازاد) به‌طور هم‌زمان به تولید بیش‌ازحد گلوتامات منجر می‌شود. این سازِکار دو نشانگر خطر اصلی (اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار و گلوتامات) را به‌هم پیوند می‌دهد.

همان‌طور که اشاره شد، اختلال در متابولیسم اسیدهای آمینه (به‌ویژه اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار) تنها به خود این مولکول‌ها محدود نمی‌شود، بلکه مستقیماً به مسیر پاتولوژیک بعدی، یعنی تجمع «لیپیدهای سمی» منجر می‌شود. در واقع، تجمع متابولیت‌های اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار مانند آلفا کتواسید شاخه‌دار در شرایط مقاومت به انسولین، سلول را مجبور به تبدیل این مازاد به سرامیدها و دی‌آسیل‌گلیسرول می‌کند. بخش بعدی به تفصیل به این سازِکار لیپوتوکسیسیتی به‌عنوان دومین ستون اصلی این اختلال می‌پردازد.

۲- لیپیدها

بیشتر مطالعات ارتباط قابل‌توجهی میان برخی متابولیت‌های لیپیدی خصوصا تری‌گلیسریدها، فسفاتیدیل‌کولین‌ها و اسفنگومیلین‌ها را با پیش‌دیابت یا دیابت نوع دو گزارش کرده‌اند [۴۹، ۴۸]. به‌عنوان نمونه، در مطالعهٔ کوهورت فریمنگهام با دوازده سال پیگیری، از میان بیش از ۱۰۰ متابولیت لیپیدی اندازه‌گیری‌شده، ۱۵ مورد با بروز دیابت ارتباط نشان دادند. لیپیدهایی با تعداد کربن کمتر و درجهٔ غیراشباعی پایین‌تر، به‌ویژه تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها، با افزایش خطر پیش‌دیابت و دیابت نوع دو همراه بودند در مقابل، لیپیدهایی که دارای تعداد کربن بیشتر و پیوندهای دوگانهٔ بالاتر بودند، با کاهش خطر بروز دیابت ارتباط داشتند [۵۰].

نتایج مطالعهٔ KORA با ۷ سال پیگیری نشان داد سطوح پایین لیسوفسفاتیدیل‌کولین ۱۸:۲ در زمان پایه، پیش‌بینی‌کننده اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع دو است. این مطالعه همچنین ترکیب سطوح بالای استیل‌کارنیتین (C2) با لیسوفسفاتیدیل‌کولین ۱۸:۲ پایین را برجسته کرد و نشان داد که گلایسین می‌تواند پیش‌بینی‌کنندهٔ دیابت باشد [۵۱].

نتایج مطالعهٔ بزرگ METSIM نشان داد که اسیدهای چرب اشباع با افزایش خطر بروز دیابت نوع دو ارتباط دارند، درحالی‌که اسیدهای چرب غیراشباع رابطه‌ای معکوس با این بیماری نشان می‌دهند. در این مطالعهٔ جمعیتی با پیگیری متوسط ۴/۵ سال، مشخص شد که سطوح ناشتا از گلیسرول، اسیدهای چرب آزاد، اسیدهای چرب تک‌اشباع، اسیدهای چرب اشباع و همچنین اسیدهای چرب n-7 و n-9 می‌توانند به‌عنوان شاخص‌های پیش‌بینی‌کنندهٔ بدتر شدن هایپرگلیسمی و بروز دیابت نوع دو عمل کنند. این ارتباط‌ها حتی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

پس از تعدیل برای عوامل خطر شناخته‌شدهٔ دیابت نوع دو همچنان معنادار باقی ماندند. در مقابل، مقادیر بالاتر اسیدهای چرب n-6 در سرم (که منعکس‌کنندهٔ مصرف بیشتر اسیدلینولئیک رژیمی است) با کاهش خطر هایپرگلیسمی و دیابت نوع دو همراه بودند [۵۲]. این نتایج در یک مطالعهٔ آینده‌نگر شامل چهار کوهورت فنلاندی با پیگیری ۱۵–۸ ساله، تأیید و نشان داده که اسیدهای چرب تک‌اشباع با افزایش خطر دیابت و اسیدهای چرب n-6 با کاهش خطر دیابت نوع دو مرتبط هستند [۵۳].

مطالعهٔ دو نمونه‌ای تصادفی‌سازی مندلی نیز ارتباط علّی بالقوه بین اسیدهای چرب و سطح گلوکز ناشتا، عملکرد سلول بتا و دیابت نوع دو را پیشنهاد داد. پیشینهٔ ژنتیکی افزایش برخی اسیدهای چرب مانند آلفا-لینولنیک اسید، لینولئیک اسید، پالمیتولئیک اسید و اولئیک اسید با کاهش خطر دیابت همراه بود، درحالی‌که پیشینه ژنتیکی افزایش آراشیدونیک اسید، استئاریک اسید و ایکوساپنتاانوئیک اسید با افزایش خطر دیابت مرتبط بود [۵۴].

اختلال در متابولیسم لیپیدها، که اغلب به‌عنوان لیپوتوکسیسیتی شناخته می‌شود، عامل اصلی در پاتوژنز مقاومت به انسولین است. بخش حیاتی این اختلال مربوط به متابولیسم اسفنگولیپیدها است. تجمع سرامیدها، به‌ویژه در بافت‌های اکتوپیک (غیرچربی) مانند کبد و ماهیچهٔ اسکلتی، عاملی کلیدی در ایجاد مقاومت به انسولین است [۵۵]. سرامیدها و متابولیت‌های مرتبط مانند دی‌آسیل‌گلیسرول‌ها به‌طور مستقیم جذب گلوکز را مختل می‌کنند؛ این امر از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی (مانند CD36/NF-κB) و مهار مسیر سیگنال‌دهی انسولین (از طریق مهار Akt/PKB) صورت می‌پذیرد [۵۵، ۵۶]. تجمع سرامید همچنین موجب استرس اکسیداتیو میتوکندریایی، کاهش ترشح انسولین و آپوپتوز سلول‌های بتا می‌شود [۵۶]. در مقابل، متابولیت اسفینگوزین-۱- فسفات اثرات محافظتی دارد [۵۶، ۵۷]. از این‌رو، نسبت سرامید/ اسفینگوزین-۱- فسفات ممکن است بیومارکر مهم‌تری برای سلامت سلول‌های بتا نسبت به هر یک از این متابولیت‌ها به‌تنهایی باشد. در جدول ۱ به اختصار بیومارکرهای متابولیکی کلیدی به تصویر کشیده شده‌اند.

جدول ۱- بیومارکرهای متابولویکی کلیدی در دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین

طبقهٔ متابولیت	بیومارکر	تغییر در دیابت نوع ۲/ مقاومت به انسولین	پیامد متابولیک اصلی
اسیدهای آمینه	اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار (والین، لوسین، ایزولوسین)	↑ (افزایش)	اختلال در کاتابولیسم بدن (آلفا کتواسید دهیدروژناز شاخه دار) [۱۶]؛ دیابت ملیتوس ؛ ورودی میکروبی [۲۴]؛ فعال‌سازی مولکول هدف راپامایسین در پستانداران [۱۹]؛ تولید دی آسیل گلیسرول/ سرامید [۵۵].
	اسیدهای آمینهٔ آروماتیک (فنیل آلانین، تیروزین)	↑ (افزایش)	نشانگر اختلال در متابولیسم اسید آمینه؛ مرتبط با خطر دیابت نوع دو [۲۶، ۲۷].
	گلیسین	↓ (کاهش)	نشانگر خطر قوی برای دیابت نوع دو؛ نقش در سنتز گلوتاتیون و سلامت متابولیک [۳۴، ۳۹].
	گلوتامات	↑ (افزایش)	استرس اکسیداتیو؛ سمیت سلول‌های بتا [۴۴]؛ مرتبط با کاتابولیسم اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار [۴۷].
	آلانین	↑ (افزایش)	سوبسترای اصلی برای گلوکونئوژنز کبدی؛ تحریک ترشح گلوکاگون [۴۸، ۴۹].
لیپیدها	تری‌آسیل گلیسرول (کربن کم، اشباعیت کم)	↑ (افزایش)	نشانگر پروفایل لیپیدی پرخطر؛ مرتبط با مقاومت به انسولین [۵۱].
	لیزوفسفاتیدیل کولین	↓ (کاهش)	(به‌ویژه لیزوفسفاتیدیل کولین ۱۸:۲) کاهش لیزوفسفاتیدیل کولین‌ها به‌عنوان پیش‌بینی کننده دیابت نوع دو [۵۳].
	اسیدهای چرب اشباع	↑ (افزایش)	افزایش خطر دیابت نوع دو [۵۴].
	اسید چرب n-6 (مانند لینولئیک)	↓ (کاهش)	کاهش این اسیدهای چرب با افزایش خطر دیابت نوع دو مرتبط است [۵۶].
	سرامیدها	↑ (افزایش)	لیپوتوکسیستی؛ مهار سیگنال‌دهی انسولین (Akt)؛ آپوپتوز سلول‌های بتا [۵۵، ۵۹].
	اسفنگوزین-۱- فسفات	↓ (کاهش)	محافظت از سلول‌های بتا؛ ضد التهاب. نسبت سرامید/ اسفنگوزین-۱-فسفات مهم است [۵۹، ۶۰].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

۳- اسیدهای آلی

سطوح غیرطبیعی برخی از اسیدهای ارگانیک مانند سیتریک اسید، لاکتیک اسید، و آلفا کتوگلوتاریک اسید، با مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد میتوکندری، و اختلال در متابولیسم گلوکز ارتباط قوی داشته و می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی زودرس دیابت مطرح شوند. سیتریک اسید به‌عنوان یکی از متابولیت‌های اصلی چرخهٔ کربس در مطالعات حیوانی اثرات کاهندهٔ قند خون و بهبود حساسیت به انسولین را نشان داده است. کاهش سطح سیترات می‌تواند نشانه‌ای از متابولیسم غیرطبیعی گلوکز و افزایش خطر دیابت باشد. در مطالعه‌ای روی کودکان چاق و مقاوم به انسولین، سیتریک اسید بیشترین تغییرات متابولیکی را طی کاهش وزن نشان داد و با شاخص ارزیابی مدل هموستاتیک برای مقاومت به انسولین ارتباط مثبت داشت [۵۹]. آلفا کتوگلوتارات نیز یکی از ترکیبات کلیدی چرخهٔ اسید سیتریک است که در متابولیسم اسیدهای آمینه و تعادل اکسید و احیا نقش دارد. کاهش سطح آن با استرس اکسیداتیو و اختلال در متابولیسم انرژی مرتبط است و ممکن است نشانگر اولیهٔ اختلالات متابولیکی در دیابت باشد. لاکتات خون شاخصی از تفاوت بین مصرف انرژی و ظرفیت اکسیداتیو است و افزایش آن در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم مشاهده می‌شود. در دیابت نوع یک کنترل‌نشده و بیماری‌های کبدی گلیکوژنیک نیز سطح آن بالاتر است. افزایش لاکتات می‌تواند به‌عنوان بیومارکر پیش‌بینی‌کنندهٔ پیشرفت دیابت استفاده شود، و پایش طولانی‌مدت آن به ارزیابی وضعیت متابولیک و پاسخ به درمان کمک می‌کند [۱].

این تغییرات در سطوح استاتیک متابولیت‌های چرخهٔ اسید سیتریک نشان‌دهندهٔ اختلال عمیق‌تر در عملکرد میتوکندری و انتخاب سوخت سلولی است. در وضعیت مقاومت به انسولین، سلول‌ها قادر به استفادهٔ مؤثر از گلوکز نیستند و به‌طور فزاینده‌ای به اکسیداسیون اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه (مانند اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار و گلوتامات) متقل می‌شوند. این «تعویض سوخت» منجر به بارگذاری بیش از حد چرخهٔ اسید سیتریک و ناهماهنگی در ورودی‌ها (آناپلروزیس) و خروجی‌ها (کاتاپلروزیس) می‌شود. با این حال، اندازه‌گیری تنها سطوح استاتیک نمی‌تواند بین «کندی چرخه» یا «خروج افزایش‌یافتهٔ متابولیت‌ها» تمایز قائل شود. برای درک این دینامیک‌ها، تکنیک‌های پیشرفته‌تری مانند تحلیل شار متابولیک ضروری‌اند [۶۰، ۶۱].

بنابراین، شواهد نشان می‌دهند که اختلالات متابولیسم بدن (چه در اسیدهای آمینه، چه در لیپیدها و چه در اسیدهای آلی) به تنهایی برای توضیح کامل پاتوفیزیولوژی دیابت نوع دو کافی نیستند. این سؤال مطرح می‌شود که چه عاملی این اختلالات سیستمی را تنظیم یا تشدید می‌کند؟ شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهند که برای درک کامل این تصویر، باید از متابولیسم صِرف انسان فراتر رفته و به «قلمرو دوم»، یعنی محور متابولیک انسان–میکروب، به‌ویژه نقش اسیدهای صفراوی، توجه کنیم.

٤- اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی دیگر صرفاً مولکول‌های گوارشی برای امولسیون چربی محسوب نمی‌شوند؛ آنها اکنون به‌عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهندهی متابولیک حیاتی شناخته می‌شوند. در دیابت نوع دو و چاقی، ترکیب و سیگنال‌دهی آنها دستخوش تغییر می‌شود. انسان گیرنده‌هایی برای اسیدهای صفراوی دارد. گیرنده ایکس فارنزوییید، عمدتاً در کبد، در تنظیم سنتز اسیدهای صفراوی، مهار گلوکونئوژنز کبدی و بهبود حساسیت به انسولین نقش دارد. گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا (که به‌عنوان گیرنده ۱ اسید صفراوی جفت‌شده با پروتئین جی نیز شناخته می‌شود) عمدتاً در روده بیان می‌شود [۱۵].

در اینجا تعامل انسان و میکروبیوم عمیقاً در هم بافته می‌شود. انسان اسیدهای صفراوی اولیه (مانند اسید کولیک و چنو دی کسی کولیک اسید) را در کبد سنتز می‌کند [٦٢]. این اسیدهای صفراوی اولیه فعالیت ضعیفی روی گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا دارند. با این حال، وقتی به روده می‌رسند، میکروبیوم روده (به‌ویژه گونه‌هایی همچون کلستریدیوم و لاکتوباسیل) آنها را از طریق آنزیم‌هایی مانند هیدولاز نمک صفراوی و ۷ آلفا–دی هیدروکسیلاز متابولیزه می‌کند [٦٢، ٦٣]. و اسیدهای صفراوی ثانویه‌ای مانند داکسی کولیک اسید و لیتوکولیک اسید تولید می‌گردد [٦٣، ٦٤].

اهمیت این موضوع در آن است که این اسیدهای صفراوی ثانویه فعال‌کننده‌های قدرتمندتری برای گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا هستند [٦٥]. فعال‌سازی گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا توسط اسیدهای صفراوی ثانویه ترشح پپتید شبه گلوکاگون ۱ را از سلول‌های ال روده افزایش می‌دهد [٦٥، ٦٦]. پپتید شبه گلوکاگون ۱ یک هورمون اینکریت است که ترشح انسولین وابسته به گلوکز را تقویت کرده و کنترل گلوکز را بهبود می‌بخشد [٦٧].

بنابراین، یک محور متابولیک مستقیم پپتید شبه گلوکاگون ۱ – گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا– اسید صفراوی– میکروبیوتا وجود دارد. در دیابت نوع دو، دیسبیوز روده منجر به کاهش باکتری‌های تولیدکنندهی اسیدهای صفراوی ثانویه می‌شود؛ این امر باعث کاهش فعال‌سازی گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا، کاهش ترشح پپتید شبه گلوکاگون ۱ و در نتیجه اختلال در کنترل گلوکز می‌گردد [٦٣، ٦٥]. مطالعات نشان داده‌اند که بیماران دیابت نوع دو دارای پروفایل اسید صفراوی متفاوتی هستند که اغلب با تغییر نسبت‌های کونژوگه (مثلاً نسبت گلیسین به تائورین) همراه است [٦٥].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

۵- متابولیت‌های مرتبط با میکروبیوم روده

همان‌طور که نشان داده شد متابولیسم بدن را نمی‌توان جدا از میکروبیوم در نظر گرفت. میکروبیوم روده، که اغلب به‌عنوان «ژنوم دوم» یا «یک ارگان متابولیک» نامیده می‌شود، نقش حیاتی در تنظیم انرژی بدن، ایمنی و متابولیسم دارد [۶۴، ۶۸]. این بخش به‌طور جامع سازکارهایی را بررسی می‌کند که از طریق آنها دیسبیوز روده به دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین منجر می‌شود.

۵-۱- دیسبیوز روده و ارتباط آن با مقاومت به انسولین

دیسبیوز به تغییر در ترکیب، تنوع و عملکرد میکروبیوم روده اطلاق می‌شود. مطالعات مشاهده‌ای متعدد، از جمله یک مرور سیستماتیک که ۵۸ مطالعه را پوشش داده است، تفاوت‌هایی را در ترکیب میکروبی بین افراد مبتلا به دیابت نوع دو و کنترل‌های سالم گزارش کرده‌اند [۶۹، ۶۸]. اگرچه پیوند علیّت هنوز در دست بررسی است [۶۸]، الگوی عمومی در دیابت نوع دو شامل کاهش تنوع میکروبی و کمبود باکتری‌های تولیدکنندهٔ متابولیت‌های محافظتی است [۶۴]. این دیسبیوز زمینهٔ اختلال متابولیک بدن را از طریق تولید یا فقدان تولید متابولیت‌های میکروبی فراهم می‌آورد.

۵-۲- متابولیت‌های میکروبی محافظ: اسیدهای چرب کوتاه زنجیر

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، عمدتاً استات، پروپیونات و بوتیرات، محصولات نهایی تخمیر فیبرهای غذایی توسط باکتری‌های روده هستند [۶۲]. این متابولیت‌ها نقش‌های محافظتی متعددی دارند:

۱- یکپارچگی سد روده: بوتیرات منبع انرژی اولیه برای سلول‌های اپیتلیال روده است. بوتیرات با افزایش بیان پروتئین‌های اتصال محکم مانند کلادین ۱ و زونولا اوکلودنس ۱ و همچنین افزایش تولید موکوس، به تقویت سد روده کمک می‌کند [۶۲]. این امر از نشت متابولیت‌های التهابی مانند لیپوپلی ساکارید به گردش خون جلوگیری می‌کند [۶۷].

۲- سیگنال‌دهی هورمونی: اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، به‌ویژه بوتیرات، به‌عنوان مولکول‌های سیگنالینگ عمل می‌کنند و به گیرنده‌هایی (مانند گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا و گیرنده ۴۱/۴۳ جفت‌شده با پروتئین G) روی سلول‌های انتروآندوکرین ال روده متصل می‌شوند. این اتصال، ترشح هورمون‌های اینکرتین، به‌ویژه پپتید شبه گلوکاگون ۱ و پپتید تیروزین تیروزین[1] (PYY) را تحریک می‌کند [۶۶، ۶۷]. همان‌طور که بحث شد، پپتید شبه گلوکاگون ۱ برای ترشح انسولین و کنترل قند خون حیاتی است.

۳- تنظیم متابولیک: پروپیونات می‌تواند در گلوکونئوژنز کبدی نقش داشته باشد، درحالی‌که بوتیرات و پروپیونات می‌توانند اکسیداسیون چربی را در بافت‌های محیطی افزایش دهند [۶۲].

بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، کاهش مشخصی در باکتری‌های تولید کنندهٔ بوتیرات، به‌ویژه فکالی باکتریوم پراوسنیتزی و اعضای خانواده‌های لاخنوسپیراسه و رومینو کوکوسان مشاهده می‌شود [۶۵، ۶۶].

۵-۳- متابولیت‌های میکروبی مضر: تری‌متیل آمین ان اکسای، لیپوپلی ساکارید و سایر کاتابولیت‌ها

درحالی‌که کمبود متابولیت‌های محافظ مضر است، تولید بیش از حد متابولیت‌های مضر نیز به همان اندازه مشکل‌ساز است:

۱- تری متیل آمین ان اکساید: همان‌طور که قبلاً اشاره شد، تری متیل آمین ان اکساید یک متابولیت شناخته شده مرتبط با بیماری‌های متابولیک است. این ماده در یک فرآیند دو مرحله‌ای تولید می‌شود: (۱) میکروبیوتای روده، غذاهای غنی از کولین و ال-کارنیتین (مانند گوشت قرمز) را به تری متیل آمین متابولیزه می‌کند؛ (۲) آنزیم‌های کبدی بدن (فلاوین مونواکسیژناز ۳) تری متیل آمین را به تری متیل آمین ان اکساید اکسید می‌کنند و سطح تری متیل آمین ان اکساید در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد. مطالعات جدیدتر سازکار آن را روشن کرده‌اند: تری متیل آمین ان اکساید عملکرد سلول‌های بتا را مختل می‌کند، تحمل گلوکز را کاهش می‌دهد و در پاتوژنز کاردیومیوپاتی دیابتی از طریق استرس اکسیداتیو و التهاب نقش دارد [۷۰].

۲- لیپوپلی‌ساکارید: در حالت دیسبیوز و کاهش اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، سد روده ضعیف می‌شود (نفوذپذیری روده افزایش می‌یابد) [۶۲]. این امر به لیپوپلی‌ساکارید (اندوتوکسین موجود در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی) اجازه می‌دهد تا از روده به گردش خون «نشت» کند و وضعیتی به نام «اندوتوکسمی متابولیک» ایجاد کند [۶۷]. لیپوپلی‌ساکارید یک فعال کنندهٔ قوی گیرنده‌های ناقوسی شکل شمارهٔ ۴ (TLR4)[2] است [۷۱]. فعال‌سازی گیرنده‌های ناقوسی‌شکل شمارهٔ ۴ یک آبشار التهابی مزمن و با درجهٔ پایین را آغاز می‌کند که یکی از محرک‌های اصلی مقاومت به انسولین سیستمیک در کبد، عضلات و بافت چربی است [۷۰، ۷].

۳- ایمیدازول پروپیونات: این متابولیت که از کاتابولیسم میکروبی اسید آمینهٔ هیستیدین مشتق می‌شود، در افراد مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می‌یابد و نشان داده شده است که ایمیدازول پروپیونات از طریق فعال کردن مسیر کمپلکس ۱ هدف راپامایسین پستانداران، سیگنال‌دهی انسولین را مختل می‌کند [۷۲].

[1] Peptide YY

[2] Toll-Like Receptor 4

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

۴- کاتابولیت‌های تریپتوفان: متابولیسم تریپتوفان توسط بدن و میکروب‌ها نیز در دیابت نوع دو تغییر می‌کند. متابولیت‌هایی مانند ایندول-۳-کربوکسیلیک اسید می‌توانند بر التهاب بافت چربی و مصرف انرژی تأثیر بگذارند [۷۳، ۷۰، ۶۲]. در جدول ۲، متابولیت‌های کلیدی مشتق از میکروبیوم و تأثیر آنها خلاصه شده است.

جدول ۲- متابولیت‌های کلیدی مشتق از میکروبیوم روده و تأثیر آنها بر متابولیسم بدن

طبقه	متابولیت	منبع میکروبی (مثال)	سطح در دیابت نوع دو	سازکار اثر
محافظ	بوتیرات	فکالی باکتریوم پراوسنیتزی، کلستریدیا	↓ (کاهش)	۱. تحریک ترشح پپتید شبه گلوکاگون ۱ (از طریق گیرندهٔ ۵ متصل به پروتئین جی تاکدا) [۶۶، ۶۵]. ۲. تقویت سد روده (سوخت کولونوسیت) [۶۲].
محافظ	پروپیونات	باکتروئیدت‌ها	↓ (کاهش)	۱. تحریک ترشح پپتید شبه گلوکاگون ۱/ پپتید تیروزین . ۲. افزایش اکسیداسیون چربی [۶۲].
مضر	تری متیل آمین ان اکساید	باکتری‌های تجزیه کننده کولین/کارنیتین	↑ (افزایش)	اختلال در عملکرد سلول بتا؛ التهاب؛ استرس اکسیداتیو [۷۰].
مضر	لیپوپلی ساکارید (اندوتوکسین)	باکتری‌های گرم منفی	↑ (افزایش) (در گردش خون)	نشت از سد رودهٔ ضعیف؛ فعال‌سازی گیرنده‌های ناقوسی‌شکل شمارهٔ ۴ (TLR4) ؛ ایجاد التهاب مزمن و مقاومت به انسولین [۷۱، ۶۷].
مضر	ایمیدازول پروپیونات	باکتری‌های متابولیزه‌کننده هیستیدین	↑ (افزایش)	اختلال در سیگنال‌دهی انسولین از طریق فعال‌سازی کمپلکس ۱ هدف راپامایسین پستانداران [۷۲].
مضر	اسیدهای چرب شاخه‌دار	تخمیر پروتئولیتیک اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار	↑ (افزایش)	تشدید مقاومت به انسولین [۲۴].

TLR4: Toll-Like Receptor 4

نقش میکروبیوم صرفاً به متابولیت‌هایی مانند بوتیرات یا تری متیل آمین ان اکساید محدود نمی‌شود. همان‌طور که دیدیم، دیسبیوز روده منجر به افزایش نفوذپذیری و نشت ترکیب سمی و قدرتمندی به نام لیپوپلی‌ساکارید به گردش خون می‌شود. این اندوتوکسمی متابولیک محرک اصلی «التهاب مزمن با درجهٔ پایین» است. بخش بعدی به این موضوع می‌پردازد که چگونه این التهاب ناشی از میکروبیوم، با سایر عوامل عفونی (اینفکتوم) ترکیب شده و به‌عنوان سازکار یکپارچه کنندهٔ نهایی، تمام اختلالات قبلی را به هم پیوند می‌زند [۷۵، ۷۴].

نتیجه‌گیری

مطالعات متابولومیکس در سال‌های اخیر درک ما از دیابت نوع دو را از یک بیماری صرفاً گلیسمی به یک اختلال سیستمیک چندعاملی تبدیل کرده است. یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که دیابت نوع دو نتیجه‌ی تعامل پیچیده‌ی سه محور اصلی است: (۱) اختلالات ذاتی متابولیک میزبان، از جمله تجمع اسیدهای آمینهٔ شاخه‌دار، کاهش گلیسین، و لیپوتوکسیسیتی ناشی از سرامیدها و دی‌آسیل‌گلیسیریدها؛ (۲) دیس‌بیوز میکروبی روده و اختلال در تولید متابولیت‌های میکروبی محافظ (مانند بوتیرات) یا افزایش متابولیت‌های مضر (مانند TMAO[1] و LPS[2]) ؛ و (۳) فعال‌سازی مزمن مسیرهای التهابی که به‌عنوان سازکار یکپارچه کننده، تمام این مسیرها را به هم پیوند می‌زند. این دیدگاه جامع، نه‌تنها بیومارکرهای جدیدی برای تشخیص زودرس و طبقه‌بندی فنوتیپ‌های متابولیک متنوع دیابت نوع دو فراهم می‌کند، بلکه افق‌های نوینی برای مداخلات درمانی هدفمند از جمله مهارکننده‌های سنتز سرامید، پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها، و حتی ریشه‌کنی عوامل عفونی مانند هلیکوباکتر پیلوری در زیرگروه‌های خاص بیماران، گشوده است. در نهایت، متابولومیکس پایه‌های علمی پزشکی دقیق را در دیابت نوع دو تقویت می‌کند: جایی که درمان نه براساس یک عدد HbA1c[3]، بلکه براساس امضای متابولیک منحصربه‌فرد فرد طراحی می‌شود.

تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

[1] Trimethylamine N-oxide
[2] Lipopolysaccharide
[3] Hemoglobin A1c

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

سپاسگزاری

این مطالعه بدون دریافت منابع مالی و تأمین کنندگان بودجه انجام شد و با توجه به ماهیت مقاله، نیازی به کُد اخلاق نداشت.

References

1- Xu Z, Zhou Y, Xie R, Ning Z. Metabolomics uncovers the diabetes metabolic network: from pathophysiological mechanisms to clinical applications. *Frontiers in endocrinology*. 2025; 16:1624878.
2- Jin Q, Ma RCW. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies. *Cells*. 2021; 10(11).
3- Knebel B, Strassburger K, Szendroedi J, Kotzka J, Scheer M, Nowotny B, et al. Specific Metabolic Profiles and Their Relationship to Insulin Resistance in Recent-Onset Type 1 and Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016; 101(5):2130-40.
4- Skinner SC, Nemkov T, Diaw M, Mbaye MN, Diedhiou D, Sow D, et al. Metabolic Profile of Individuals with and without Type 2 Diabetes from Sub-Saharan Africa. *Journal of proteome research*. 2023; 22(7):2319-26.
5- Hosseinkhani S, Aazami H, Hashemi E, Dehghanbanadaki H, Adibi-Motlagh B, Razi F. The trend in application of omics in type 2 diabetes researches; A bibliometric study. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021; 15(5):102250.
6- Xourafa G, Korbmacher M, Roden M. Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2024; 20(1):27-49.
7- Arjmand B, Ebrahimi Fana S, Ghasemi E, Kazemi A, Ghodssi-Ghassemabadi R, Dehghanbanadaki H, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *BMC endocrine disorders*. 2022; 22(1):212.
8- Fernandes Silva L, Laakso M. Advances in Metabolomics: A Comprehensive Review of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease Interactions. *International journal of molecular sciences*. 2025; 26(8).
9- Ramzan I, Ardavani A, Vanweert F, Mellett A, Atherton PJ, Idris I. The Association between Circulating Branched Chain Amino Acids and the Temporal Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: *A Systematic Review & Meta-Analysis*. Nutrients. 2022; 14(20).
10- Chen T, Ni Y, Ma X, Bao Y, Liu J, Huang F, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations. *Scientific Reports*. 2016; 6(1):20594.
11- Hosseinkhani S, Arjmand B, Dilmaghani-Marand A, Mohammadi Fateh S, Dehghanbanadaki H, Najjar N, et al. Targeted metabolomics analysis of amino acids and acylcarnitines as risk markers for diabetes by LC-MS/MS technique. *Sci Rep*. 2022; 12(1):8418.
12- Taghizadeh H, Emamgholipour S, Hosseinkhani S, Arjmand B, Rezaei N, Dilmaghani-Marand A, et al. The association between acylcarnitine and amino acids profile and metabolic syndrome and its components in Iranian adults: Data from STEPs 2016. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14:1058952.
13- Savolainen O, Fagerberg B, Vendelbo Lind M, Sandberg AS, Ross AB, Bergström G. Biomarkers for predicting type 2 diabetes development-Can metabolomics improve on existing biomarkers? *PloS one*. 2017; 12(7):e0177738.
14- Suhre K. Metabolic profiling in diabetes. *The Journal of endocrinology*. 2014; 221(3):R75-85.
15- Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*. 2011; 17(4):448-53.
16- Gar C, Rottenkolber M, Prehn C, Adamski J, Seissler J, Lechner A. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2018; 55(1):21-32.
17- Tanase DM, Gosav EM, Botoc T, Floria M, Tarniceriu CC, Maranduca MA, et al. Depiction of Branched-Chain Amino Acids (BCAAs) in Diabetes with a Focus on Diabetic Microvascular Complications. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(18).
18- White PJ, McGarrah RW, Herman MA, Bain JR, Shah SH, Newgard CB. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. Molecular metabolism. 2021;52:101261.
19- Yoon MS. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*. 2016; 8(7):405.
20- Mahendran Y, Jonsson A, Have CT, Allin KH, Witte DR, Jørgensen ME, et al. Genetic evidence of a causal effect of insulin resistance on branched-chain amino acid levels. *Diabetologia*. 2017; 60(5):873-8.
21- Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, Burgess S, Luan J, Tillin T, et al. Genetic Predisposition to an Impaired Metabolism of the Branched-Chain Amino Acids and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomisation Analysis. *PLoS medicine*. 2016; 13(11):e1002179.
22- Wang Q, Holmes MV, Davey Smith G, Ala-Korpela M. Genetic Support for a Causal Role of Insulin Resistance on Circulating Branched-Chain Amino Acids and Inflammation. *Diabetes care*. 2017; 40(12):1779-86.
23- Jia RY, Chen JH, Lockhart S, Lam BYH, Kentistou KA, Zhao Y, et al. Bidirectional Mendelian Randomization Indicates Causal Relationships Between Circulating Branched-Chain Amino Acids and Metabolic Health. *Diabetes*. 2025; 74(10):1863-72.
24- Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BA, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016; 535(7612):376-81.
25- Kawanaka M, Nishino K, Oka T, Urata N, Nakamura J, Suehiro M, et al. Tyrosine levels are associated with insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatic medicine: evidence and research*. 2015; 7:29-35.
26- Ding Y, Wang S, Lu J. Unlocking the Potential: Amino Acids' Role in Predicting and Exploring Therapeutic Avenues for Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*. 2023; 13(9).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]

[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

27- Tillin T, Hughes AD, Wang Q, Würtz P, Ala-Korpela M, Sattar N, et al. Diabetes risk and amino acid profiles: cross-sectional and prospective analyses of ethnicity, amino acids and diabetes in a South Asian and European cohort from the SABRE (Southall And Brent REvisited) Study. *Diabetologia*. 2015; 58(5):968-79.
28- Adams SH. Emerging perspectives on essential amino acid metabolism in obesity and the insulin-resistant state. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2011; 2(6):445-56.
29- Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, Smith U, Laakso M. Microbiota-Related Metabolites and the Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2020; 43(6):1319-25.
30- Merino J, Leong A, Liu CT, Porneala B, Walford GA, von Grotthuss M, et al. Metabolomics insights into early type 2 diabetes pathogenesis and detection in individuals with normal fasting glucose. *Diabetologia*. 2018; 61(6):1315-24.
31- Hellmuth C, Kirchberg FF, Lass N, Harder U, Peissner W, Koletzko B, et al. Tyrosine Is Associated with Insulin Resistance in Longitudinal Metabolomic Profiling of Obese Children. *Journal of diabetes research*. 2016; 2016:2108909.
32- Alves A, Bassot A, Bulteau AL, Pirola L, Morio B. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. *Nutrients*. 2019; 11(6).
33- Glynn EL, Piner LW, Huffman KM, Slentz CA, Elliot-Penry L, AbouAssi H, et al. Impact of combined resistance and aerobic exercise training on branched-chain amino acid turnover, glycine metabolism and insulin sensitivity in overweight humans. *Diabetologia*. 2015; 58(10):2324-35.
34- Adeva-Andany M, Souto-Adeva G, Ameneiros-Rodríguez E, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Domínguez-Montero A. Insulin resistance and glycine metabolism in humans. *Amino Acids*. 2018; 50(1):11-27.
35- Dehghanbanadaki H, Dodangeh S, Parhizkar Roudsari P, Hosseinkhani S, Khashayar P, Noorchenarboo M, et al. Metabolomics profile and 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk score. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2023; 10:1161761.
36- Dodangeh S, Taghizadeh H, Hosseinkhani S, Khashayar P, Pasalar P, Meybodi HRA, et al. Metabolomics signature of cardiovascular disease in patients with diabetes, a narrative review. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2023; 22(2):985-94.
37- Wu X, Xu M, Geng M, Chen S, Little PJ, Xu S, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023; 8(1):220.
38- Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, Anderson A, Bergman RN, Wagenknecht LE, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015; 100(3):E463-8.
39- Walford GA, Ma Y, Clish C, Florez JC, Wang TJ, Gerszten RE. Metabolite Profiles of Diabetes Incidence and Intervention Response in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*. 2016; 65(5):1424-33.
40- McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Dietary Glycine Is Rate-Limiting for Glutathione Synthesis and May Have Broad Potential for Health Protection. *Ochsner journal*. 2018; 18(1):81-7.
41- Stancáková A, Civelek M, Saleem NK, Soininen P, Kangas AJ, Cederberg H, et al. Hyperglycemia and a common variant of GCKR are associated with the levels of eight amino acids in 9,369 Finnish men. *Diabetes*. 2012; 61(7):1895-902.
42- Soltani A, Aghakhani A, Dehghanbanadaki H, Majidi Z, Rezaei-Tavirani M, Shafiee G, et al. Association between liver fibrosis and osteoporosis in adults aged 50 and older: insights from the Bushehr Elderly Health Program. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2025; 24(1):65.
43- Peddinti G, Cobb J, Yengo L, Froguel P, Kravić J, Balkau B, et al. Early metabolic markers identify potential targets for the prevention of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9):1740-50.
44- Davalli AM, Perego C, Folli FB. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta diabetologica*. 2012; 49(3):167-83.
45- Qiu G, Zheng Y, Wang H, Sun J, Ma H, Xiao Y, et al. Plasma metabolomics identified novel metabolites associated with risk of type 2 diabetes in two prospective cohorts of Chinese adults. *International journal of epidemiology*. 2016; 45(5):1507-16.
46- Bo T, Fujii J. Primary Roles of Branched Chain Amino Acids (BCAAs) and Their Metabolism in Physiology and Metabolic Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2024; 30(1).
47- Xuan Q, Hu C, Zhang Y, Wang Q, Zhao X, Liu X, et al. Serum lipidomics profiles reveal potential lipid markers for prediabetes and type 2 diabetes in patients from multiple communities. *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13:966823.
48- Yang J, Wang M, Yang D, Yan H, Wang Z, Yan D, et al. Integrated lipids biomarker of the prediabetes and type 2 diabetes mellitus Chinese patients. *Frontiers in endocrinology*. 2022; 13:1065665.
49- Rhee EP, Cheng S, Larson MG, Walford GA, Lewis GD, McCabe E, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2011; 121(4):1402-11.
50- Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, Messias AC, Floegel A, He Y, et al. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Molecular systems biology*. 2012; 8:615.
51- Mahendran Y, Cederberg H, Vangipurapu J, Kangas AJ, Soininen P, Kuusisto J, et al. Glycerol and fatty acids in serum predict the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in Finnish men. *Diabetes care*. 2013; 36(11):3732-8.
52- Ahola-Olli AV, Mustelin L, Kalimeri M, Kettunen J, Jokelainen J, Auvinen J, et al. Circulating metabolites and the risk of type 2 diabetes: a prospective study of 11,896 young adults from four Finnish cohorts. *Diabetologia*. 2019; 62(12):2298-309.
53- Yuan S, Larsson SC. Association of genetic variants related to plasma fatty acids with type 2 diabetes mellitus and glycaemic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020; 63(1):116-23.
54- Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020; 13:3611-6.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]

55- Boslem E, Meikle PJ, Biden TJ. Roles of ceramide and sphingolipids in pancreatic β-cell function and dysfunction. *Islets*. 2012; 4(3):177-87.
56- Sui J, He M, Wang Y, Zhao X, He Y, Shi B. Sphingolipid metabolism in type 2 diabetes and associated cardiovascular complications. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; 18(5):3603-14.
57- Liu X, Zhu L, Liu J, Nie Z, Qiu W. Effect of weight loss interventions on metabolomic signatures in obese children with insulin resistance. *Amino Acids*. 2024; 56(1):54.
58- de Falco B, Giannino F, Carteni F, Mazzoleni S, Kim DH. Metabolic flux analysis: a comprehensive review on sample preparation, analytical techniques, data analysis, computational modelling, and main application areas. *RSC advances*. 2022; 12(39):25528-48.
59- Medina A, Bruno J, Alemán JO. Metabolic flux analysis in adipose tissue reprogramming. *Immunometabolism (Cobham, Surrey)*. 2024; 6(1):e00039.
60- Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World journal of gastroenterology*. 2011; 17(12):1519-28.
61- Xu J, Wang N, Yang L, Zhong J, Chen M. Intestinal flora and bile acid interactions impact the progression of diabetic kidney disease. *Frontiers in endocrinology*. 2024; 15:1441415.
62- Staley C, Weingarden AR, Khoruts A, Sadowsky MJ. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied microbiology and biotechnology*. 2017; 101(1):47-64.
63- Schlicht K, Pape L, Rohmann N, Knappe C, Epe J, Geisler C, et al. Prediabetes and type 2 diabetes but not obesity are associated with alterations in bile acid related gut microbe-microbe and gut microbe-host community metabolism. *Gut microbes*. 2025; 17(1):2474143.
64- Gofron KK, Wasilewski A, Małgorzewicz S. Effects of GLP-1 Analogues and Agonists on the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*. 2025; 17(8).
65- Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacological reviews*. 2008; 60(4):470-512.
66- Fliegerová KO, Mahayri TM, Sechovcová H, Mekadim C, Mrázek J, Jarošíková R, et al. Diabetes and gut microbiome. *Frontiers in microbiology*. 2024; 15:1451054.
67- Machado JLP, Schaan AP, Mamede I, Fernandes GR. Gut microbiota and type 2 diabetes associations: a meta-analysis of 16S studies and their methodological challenges. *Frontiers in Microbiomes. 2025 Mar 6;4:1506387.*
68- Kong L, Zhao Q, Jiang X, Hu J, Jiang Q, Sheng L, et al. Trimethylamine N-oxide impairs β-cell function and glucose tolerance. *Nature communications*. 2024; 15(1):2526.
69- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56(7):1761-72.
70- Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, et al. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell*. 2018; 175(4):947-61.e17.
71- Qi Q, Li J, Yu B, Moon JY, Chai JC, Merino J, et al. Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut*. 2022; 71(6):1095-105.
72- Meghdadian M, Absalan A. Determination of Epstein-Barr virus DNA and Its Association in Patients with Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis) Using PCR, and IgM Antibodies. *Pathobiology Reserach*. 2025; 28(3):75-84.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-11-16]
[DOI: 10.18502/ijdl.v26i4.23122]