REVIEW ARTICLE

# *Comparing the Effects of Live and Pasteurized Akkermansia muciniphila on Management of Obesity and Diabetes*

Arefeh Shahriary[1,2],
Zahra Hoseini-Tavassol[3,2],
Ahmad-Reza Soroush[4],
Hanieh-Sadat Ejtahed[5,6],
Bagher Larijani[7]

[1] Msc in Microbiology, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Department of Mycobacteriology and Pulmonary Research, Microbiology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[3] PhD candidate in Medical Biotechnology, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[7] Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 7, 2020 ; Accepted December 19, 2020)

## *Abstract*

Diabetes and obesity are among the most important metabolic disorders which are of worldwide concern. Today, it has been proven that the diversity and composition of the intestinal microbiota play a key role in the incidence and control of metabolic diseases via regulating the metabolism and immune responses of the host. Previous studies reported links between *Akkermansia muciniphila*, a commensal bacterium in the gut microbiota, and obesity and diabetes. Human and animal studies have shown that this mucin-degrading bacterium is effective in preventing obesity and diabetes by reducing intestinal wall permeability and preventing metabolic endotoxemia and inflammation, as well as modulating energy and fat metabolism. New evidence shows that both forms of the *A. muciniphila* (live bacterium or its pasteurized form) can control the disease. Considering the difficulties of the survival and cultivation of this anaerobic bacterium and in order to help optimal use of *A. muciniphila* in clinical treatments of metabolic diseases, in this study we compared the effect of live and pasteurized *A. muciniphila*. Besides, we investigated the effects of this bacterium as the next generation of probiotics on obesity and management of diabetes.

***Keywords:*** *Akkermansia muciniphila*, obesity, diabetes, microbiota, pasteurization, probiotics

**J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 71-83 (Persian).**

* **Corresponding Author: Hanieh-Sadat Ejtahed -** Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: haniejtahed@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـــزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی ام شماره 193 بهمن سال 1399 (83-71)

# مقایسه ی اثر *Akkermansia muciniphila* زنده و پاستوریزه در کنترل چاقی و دیابت

**عارفه شهریاری[1،2]**
**زهرا حسینی توسل[2،3]**
**احمدرضا سروش[4]**
**هانیه السادات اجتهد[5،6]**
**باقر لاریجانی[7]**

## چکیده

**سابقه و هدف:** دیابت و چاقی از جمله مهم‌ترین بیماری‌های متابولیک است که همواره نگرانی‌هایی را در سطح جهانی به همراه دارد. امروزه نقش کلیدی تنوع و ترکیب میکروبیوتای روده در بروز و کنترل بیماری‌های متابولیک از طریق تنظیم متابولیسم و پاسخ‌های ایمنی میزبان، به اثبات رسیده است. در مطالعات پیشین ارتباط میان باکتری *Akkermansia muciniphila*، باکتری موجود در میکروبیوتای روده با چاقی و دیابت مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده اند که این باکتری تجزیه‌کننده موسین از طریق کاهش نفوذپذیری دیواره روده و پیشگیری از بروز اندوتوکسمی متابولیک و التهاب، همچنین تعدیل متابولیسم انرژی و چربی، در پیشگیری از چاقی و دیابت موثر است. شواهد جدید نشان داده‌اند علاوه بر باکتری زنده *Akkermansia muciniphila*، فرم پاستوریزه آن نیز قابلیت کنترل بیماری را دارد. با توجه به دشواری‌های زنده‌مانی و کشت این باکتری غیرهوازی و در راستای کمک به استفاده‌ی بهینه از باکتری *Akkermansia muciniphila* در درمان‌های بالینی بیماری‌های متابولیک، این مطالعه مروری با هدف مقایسه اثر *Akkermansia muciniphila* زنده و پاستوریزه به بررسی اثرات این باکتری به عنوان پروبیوتیک نسل جدید در کنترل بیماری‌های چاقی و دیابت پرداخته است.

**واژه های کلیدی:** باکتری *Akkermansia muciniphila*، چاقی، دیابت، میکروبیوتا، پاستوریزاسیون، پروبیوتیک نسل جدید

## مقدمه

اضافه وزن و چاقی نشان دهنده تجمع غیر طبیعی چربی بدن می‌باشد. چاقی یکی از مهم‌ترین بیماری‌های متابولیک است که از عوامل خطر سایر اختلالات متابولیک مانند فشار خون بالا، چربی خون، مقاومت به انسولین و ... محسوب می‌شود(1،2). چاقی به دلیل شیوع بالا و بیماری‌های مرتبط با آن یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی است که بر کیفیت زندگی بسیار موثر بوده و می‌تواند آن را مختل کند. این بیماری در رده پنجم خطر مرگ جهانی در جوامع قرار دارد(3).

**مولف مسئول: هانیه السادات اجتهد -** تهران، خیابان کارگر شمالی، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم E-mail: haniejtahed@yahoo.com
1. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
2. گروه سل و تحقیقات ریوی، مرکز تحقیقات میکروبیولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.
3. دانشجوی دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
4. استاد، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
6. مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
7. استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
تاریخ دریافت : 1399/7/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1399/9/2 تاریخ تصویب : 1399/9/19

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

دیابت یکی دیگر ازشایع‌ترین اختلالات متابولیکی در سراسر جهان است که با افزایش قندخون و عدم تحمل گلوکز شناخته می‌شود و معمولاً به دو گروه دیابت نوع یک و دو تقسیم می‌شود. عوامل ژنتیکی و محیطی مانند سبک زندگی بی‌تحرک و رژیم غذایی با کالری بالا، افراد را در معرض خطر دیابت قرار می‌دهد. در مطالعات اخیر میکروبیوتای روده نیز به عنوان یک عامل موثر در بیماری‌زایی چاقی و دیابت پیشنهاد گردید و عنوان شد، چاقی و اختلالات سوخت و ساز مرتبط، مانند سندرم متابولیک و دیابت با ترکیب و عملکرد میکروب‌های دستگاه گوارش در ارتباط است(8-4).

دستگاه گوارش انسان با مجموعه متنوع و گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌ها تحت عنوان میکروبیوتا کلونیزه می‌شوند که ترکیب الگوی میکروبی آن‌ها با سن، زمینه ژنتیکی، موقعیت جغرافیایی، رژیم غذایی، سلامت و استفاده از دارو در ارتباط است. میکروبیوتای دستگاه گوارش با سلامت دستگاه گوارش، فعال کردن سیستم ایمنی و تولید مواد مغذی و ویتامین‌ها مرتبط است و نقش مهمی در تنظیم سلامت انسان و بیماری‌زایی بیماری‌هایی مانند چاقی، دیابت و بیماری التهابی روده (IBD) دارد(11-9). میکروبیوتا به عنوان یک شاخص مهم برای تنظیم متابولیسم میزبان مطرح است و عوامل متعددی مانند پروبیوتیک، پره بیوتیک یا برخی داروهای ضد میکروبی می‌توانند به‌وسیله تغییر در الگوی میکروبیوتای روده، اثرات متنوعی را بر متابولیسم بدن بگذارند(12). این ارتباط از طریق متابولیت‌های خاص مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، مولکول‌های غشای میکروبی (نظیر لیپوپلی ساکاریدها) و اتصال به گیرنده‌های سلول میزبان مانند toll like receptors (TLRs) و G-protein-coupled receptors برقرار می‌شود(13).

مطالعاتی که در مورد نقش میکروبیوتا در چاقی و دیابت انجام شده است، نشان می‌دهد که عدم تعادل در میکروبیوتا به شروع التهاب مزمن که از مشخصه‌های اندوتوکسمی و اختلالات متابولیک است، کمک می‌کند. این مورد نشان دهنده‌ی این است که میکروب‌های خاصی از میزبان، در تنظیم سیستم‌های بیولوژیکی و دیگر عملکردهای فیزیولوژیک مهم در هموستاز انرژی، متابولیسم گلوکز و چربی، در چاقی و دیابت نقش دارند. به‌علاوه نشان داده شده است که درمان با پروبیوتیک‌ها اثرات امیدوارکننده‌ای در این زمینه دارد(15-13).

از جمله باکتری‌های کاندید پروبیوتیک نسل جدید می‌توان به باکتری *(A. muciniphila) Akkermansia muciniphila* اشاره کرد، که در کنترل بیماری‌های متابولیک مؤثر بوده است(16،12). این باکتری تجزیه‌کننده موسین در لایه مخاط بوده و تجویز مستقیم آن نه تنها در برابر چاقی بلکه در برابر دیابت، اختلالات سد دفاعی روده و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی نیز سودمند است(20-17).

یافته‌های اخیر نشان داده است که نه تنها باکتری‌های زنده دارای این مزایا هستند، بلکه تجویز *A. muciniphila* پاستوریزه نیز اثرات قابل توجهی از خود نشان می‌دهد(22،21). حساسیت *A. muciniphila* به اکسیژن و لزوم وجود ترکیبات مشتق شده از حیوانات در محیط رشد آن (مثل عصاره قلب و مغز در محیط Brain Heart Infusion (BHI) و موسین)، در حال حاضر امکان استفاده از این گونه باکتریایی را به عنوان داروی انسانی محدود می‌کند. لذا پاستوریزاسیون می‌تواند یک روش ابتکاری برای استفاده از این باکتری‌های بی‌هوازی به عنوان یک ابزار درمانی باشد(23).

با توجه به اهمیت این باکتری در مقابله با بیماری‌های متابولیک، در این مطالعه به مقایسه اثرات باکتری *A. muciniphila* زنده و پاستوریزه بر بیماری‌های چاقی و دیابت پرداخته شد.

### معرفی باکتری *Akkermansia muciniphila*

یکی از باکتری‌های کلونیزه شونده در مخاط که اخیرا شناسایی شده است، باکتری *Akkermansia muciniphila* می‌باشدکه متعلق به شاخه Verrucomicrobia است و 5-3

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

درصد از جامعه میکروبی دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهد. *Akkermansia* از نام یک میکروب‌شناس هلندی (Antoon Akkermans) مشتق شده است که در سال 2004 آن را شناسایی کرد. این باکتری از نمونه مدفوع یک زن قفقازی در تلاش برای کشف باکتری‌های تجزیه‌کننده موسین جدا شد. تاکنون، این باکتری را در دستگاه گوارش حیوانات مختلف، از جمله جوندگان، خرگوش، الاغ، خوک، اسب، موش، همستر و غیره کشف کرده‌اند(25،24).

باکتری *A. muciniphila*، باکتری گرم منفی، غیر متحرک، بی‌هوازی مطلق و فاقد اسپور است. سویه‌های این باکتری بیضی شکل هستند و اغلب به تنهایی و یا به صورت جفت مشاهده می‌شوند. *A. muciniphila*باکتری بدون تحرک، کموارگانوتروف، تجزیه‌کننده موسین می‌باشد، و همچنین در دمای 20 تا40 درجه سانتی‌گراد و pH: 5/5-8 رشد می‌کند ولی شرایط ایده‌آل آن رشد در pH: 6/5 و دمای 37 درجه سانتی‌گراد می‌باشد. این باکتری بر روی محیط کشت آگار، کلنی‌های سفید و در محیط کشت موسین‌کلنی‌های صورتی ایجاد می‌کند(24،14). این باکتری به عنوان نزدیک‌ترین باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال محسوب می‌شود که قادر به استفاده از موسین به عنوان منبع کربن و نیتروژن است و در نتیجه تخمیر موسین، استات و پروپیونات تولید می‌کند. از آن‌جایی که این باکتری در درون لایه مخاطی مستقر می‌شود و در فاصله نزدیکی با اپیتلیوم قرار دارد، در نتیجه این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، بعد از تولید در لایه مخاطی، به راحتی در دسترس میزبان قرار می‌گیرند(27،26). پروپیونات تولید شده توسط باکتری‌های شبیه *Akkermansia* می‌تواند در میزبان از طریق اتصال به گیرنده Gpr43 (گیرنده های جفت شده با پروتئین‌های G) مسیرهای سیگنالینگ را فعال کند و SCFAs دیگر نیز ممکن است همین تاثیر را با Gpr41 انجام دهند(28). فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ منجر به تحریک سیستم ایمنی و مسیرهای متابولیک در موش‌های عاری از میکروب (germ-free) می‌شود(26).

وجود *A. muciniphila* در شیر مادر گزارش شده است. این باکتری از نوزادی در روده انسان کلونیزه می‌شود (از 1 ماهگی) و فراوانی آن در طی رشد تا بزرگسالی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. بنابراین مصرف آن از بدو تولد از طریق مصرف شیر مادر برای نوزادان آغاز شده است(29). توانایی *A. muciniphila* برای استفاده از الیگوساکاریدهای شیر انسان به عنوان تنها منبع انرژی، کربن و نیتروژن می‌تواند وجود آن را در شیر مادر و بافت پستان توضیح دهد(31،30).

### *باکتری Akkermansia muciniphila و ارتباط آن با بیماری‌های چاقی و دیابت*

بررسی‌های پروفایل میکروبی انسان و موش در مطالعات مختلف به ارتباط بین باکتری *A. muciniphila* وبیماری‌های چاقی و دیابت اشاره کرده است، به طوری که در افراد چاق و دیابتی فراوانی این باکتری کاهش پیدا می‌کند(33،32،6). همچنین تجویز *A. muciniphila* زنده، اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی مانند چربی، افزایش قندخون و مقاومت به انسولین را معکوس می‌کند. بنابراین این باکتری می‌تواند عامل ارتباط بین سلامت روده و بیماری‌های چاقی و دیابت باشد(34،21).

مطالعات بر روی متابولیسم گلوکز با تمرکز بر روی میکروبوتای دستگاه گوارش و سیستم اندوکانابینویید مشخص کرده است که میکروبیوتای دستگاه گوارش نقش کلیدی در تنظیم مسیرهای متابولیک بواسطه ارتباط دو طرفه میکروبیوتا و میزبان از طریق واکنش با TLRs و دیگر گیرنده ها دارد(14،13).

در طی اختلال (روده نشتی) که در آن ناکارآمدی اتصالات محکم در سطح اپیتلیال روده مطرح است، اندوتوکسمی متابولیک، ناشی از نفوذ لیپوپلی ساکارید مشتق شده از باکتری‌های روده به گردش خون، باعث بروز التهاب می‌شود که با چاقی و دیابت همراه است(35). کاهش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مانند *A. muciniphila* با

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

افزایش نفوذ پذیری روده همراه است و در نتیجه انتقال فاکتورهای پیش التهابی از اپیتلیال روده به گردش خون، اندوتوکسمی متابولیک رخ می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که *A. muciniphila* اندوتوکسمی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را کاهش می‌دهد(34،36،37).

به عنوان مثال از مکانیسم‌های احتمالی موثر در سلامت روده، تولید بوتیرات به عنوان یک اسید چرب کوتاه زنجیر ضد التهاب توسط میکروبیوتای روده است. علاوه بر این بوتیرات باعث سنتز موسین، تقویت اتصالات محکم و بهبود سد اپیتلیال روده می‌شود. *A. muciniphila* و دیگر باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات با حفظ یکپارچگی روده و ممانعت از فعالیت مسیرهای التهابی مرتبط، می‌تواند با دیابت و اختلالات التهابی روده رابطه معکوس داشته باشند(36،38).

در مطالعه‌ای، اشنبرگر و همکاران گزارش کردند که سطح *A. muciniphila* در موش‌ها با نشانگرهای التهابی، سنتز لیپیدها، چندین نشانگر مقاومت به انسولین در پلاسما و همچنین خطر بیماری‌های قلبی عروقی و چاقی ارتباط معکوس دارد(39). همچنین میزان *A. muciniphila* در بیماران دیابتی که با داروهای رایج دیابت شامل انسولین و متفورمین، تحت درمان قرار دارند نیز با مصرف دارو در ارتباط است. به طوری که فراوانی باکتری در افرادی که داروهای کنترل دیابت را مصرف می‌کنند، افزایش پیدا می‌کند و به نظر می‌رسد تعدیل میکروبیوتای روده با *A. muciniphila* ممکن است به اثرات ضد دیابتی این داروها کمک کند(18،40). مطالعاتی در زمینه مصرف این باکتری و شکل پاستوریزه آن به عنوان هدف درمانی برای چاقی و دیابت صورت گرفته که در ادامه به آن‌ها اشاره شده است.

### *اثر باکتری Akkermansia muciniphila زنده بر بیماری‌های چاقی و دیابت*

باکتری *A. muciniphila* به‌عنوان کاندید پروبیوتیک نسل جدید مطرح می‌باشد(41). این باکتری به عنوان یک گزینه‌ی درمانی بالقوه با TLR و سیستم ایمنی بدن در سلول‌های اپیتلیال روده ارتباط برقرار می‌کند و از طریق تنظیم ترشح سایتوکین‌های مختلف در نهایت منجر به هموستاز در روده می‌شود(42). با مطالعاتی که بر روی اثر سویه‌های مختلف *A. muciniphila* زنده انجام شده است اثرات درمانی این باکتری بر چاقی و دیابت به خوبی مشاهده گردید (جدول شماره 1).

در مطالعه‌ای که Amandine Everard و همکاران در سال 2013 به بررسی ارتباط بین *A. muciniphila* و سلول‌های اپی‌تلیوم روده در مدل موشی چاق پرداختند، به این نتیجه رسیدند که این باکتری، چاقی در اثر رژیم غذایی را کنترل می کند. فراوانی این باکتری در ارتباط معکوس با وزن بدن بوده و تجویز این باکتری در موش‌ها باعث بهبود عملکرد سد روده، کنترل التهاب و کاهش اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی پرچرب شده و حجم توده چربی، اندوتوکسمی متابولیک و مقاومت به انسولین را کاهش داده است(17). در مطالعه Shin و همکاران نتایج نشان داد که تعدیل میکروبیوتای روده با افزایش *A. muciniphila* ممکن است به اثرات ضد دیابتی متفورمین کمک کند و در مقابل این دارو منجر به تغییر میکروبیوتا روده به نفع این باکتری می‌شود(18).

در مطالعه‌ای که توسط Shaoqian Zhao و همکاران در سال 2016 انجام شد، 20 موش تحت رژیم غذایی لاغری و باکتری *A. muciniphila* به مدت پنج هفته قرار گرفتند. در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که این باکتری سبب کاهش وزن بدن و توده چربی شده است و همچنین تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در این موش‌ها بهبود یافته است. *A. muciniphila* بیان ژن مربوط به سنتز اسیدهای چرب و انتقال دهنده‌های آن‌ها به کبد و عضلات را کاهش می‌دهد و باعث کاهش التهاب مزمن می‌شود. استفاده از این باکتری به عنوان مکمل، التهاب متابولیک را تسکین داده و بستر اساسی برای تعامل *A. muciniphila* و سلامت میزبان را فراهم می‌کند(43).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

**جدول شماره 1:** مطالعات بررسی اثر Akkermansia muciniphila زنده در چاقی و دیابت

| نویسنده (رفرنس) | سال | نمونه ی مورد آزمایش | مدت زمان مداخله (هفته) | دوز مصرفی *A. muciniphila* | هدف مطالعه | نتایج مشاهده شده در گروه باکتری زنده |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Amandine Everard (17) | 2013 | موش C57BL/6J<br>مذکر<br>10هفته سن | 4 | $2*10^8$<br>CFU/0.2 ml | فراوانی *A. muciniphila* و اثر مصرف آن در چاقی | ↑ عملکرد سد روده<br>↓ التهاب<br>↓ توده چربی<br>↓ اندوتوکسمی متابولیک<br>↓مقاومت به انسولین<br>باکتری کشته شده بی اثر |
| Na-Ri Shin (18) | 2014 | موش C57BL/6J<br>6عدد در هر گروه<br>4 هفته سن | 6 | $4*10^8$<br>CFU | اثر *A. muciniphila* در درمان دیابت با متفورمین | ↑تحمل گلوکز<br>↑سلول های تولید کننده موسین |
| Renee L. Greer (43) | 2016 | موش C57BL/6<br>مذکر<br>5موش در هر گروه<br>6 هفته سن<br>بعد از 2هفته 2 گروه | 5 | $2*10^8$<br>CFUs/200µl | اثر *A. muciniphila* بر موش های با رژیم غذایی لاغری | ↓ رشد توده چربی و وزن بدن<br>↓مقاومت به انسولین<br>↑ تحمل گلوکز<br>↑ هموستازی انرژی<br>↓رسوب چربی و استرس ER در کبد و عضله<br>↓ متابولیک اندوتوکسمی<br>↓ التهاب |
| Shaoqian Zhao (44) | 2017 | موش C57BL/6<br>مذکر<br>5موش در هر گروه<br>6 هفته سن<br>بعد از 2هفته 2 گروه | 5 | $2*10^8$<br>CFUs/200µl | اثر *A. muciniphila* بر موش های با رژیم غذایی لاغری | ↓ رشد توده چربی و وزن بدن<br>↓مقاومت به انسولین<br>↑ تحمل گلوکز<br>↑ هموستازی انرژی<br>↓رسوب چربی و استرس ER در کبد و عضله<br>↓ متابولیک اندوتوکسمی<br>↓ التهاب |
| Fatemeh Ashrafian (45) | 2019 | موش C57BL/6J<br>مذکر<br>8 هفته سن | 5 | $10^9$<br>CFU/200 ml | اثر *A. muciniphila* و وزیکول های خارج سلولی آن در چاقی | ↑ عملکرد سد روده<br>↑تعادل انرژی<br>↓ وزن بدن<br>↓بافت های چربی<br>↓غلظت تری گلیسرید کلسترول و گلوکز خون<br>↓ التهاب |
| Feifan Wu (46) | 2020 | موش C57BL/6<br>10عدد در هر گروه<br>مونث<br>8 هفته سن | 10 | $10^9$<br>CFU/200 µl | اثر طولانی مدت *A. muciniphila* بر چاقی، دیابت و اختلالات روانی | ↓چاقی ناشی از رژیم غذایی<br>↓ مصرف مواد غذایی<br>↓ گلوکز خون<br>↑ حافظه فضایی<br>↓ زوال حافظه<br>↑متابولیسم تریپتوفان<br>↓ التهاب سیستماتیک |
| Meng Yang (47) | 2020 | موش C57BL/6<br>7عدد در هر گروه<br>مذکر<br>7 هفته سن | 12 | $1*10^8$<br>CFU/animal | اثر *A. muciniphila* زنده بر چاقی و ارتباط آن با میکروبیوتای روده | ↓وزن بدن<br>↓جذب کالری<br>↓چربی کل<br>↑ هموستاز گلوکز<br>↑ حساسیت به انسولین<br>↓ التهاب مزمن<br>↑ یکپارچگی روده<br>↓کبد چرب |

در مطالعه‌ای که توسط Shaoqian Zhao و همکاران درسال 2017 انجام شد، 20 موش تحت رژیم غذایی لاغری و باکتری *A. muciniphila* به مدت پنج هفته قرار گرفتند. در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که این باکتری سبب کاهش وزن بدن و توده چربی شده است و همچنین تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در این موش‌ها بهبود یافته است. *A. muciniphila* بیان ژن مربوط به سنتز اسیدهای چرب و انتقال دهنده‌های آن‌ها به کبد و عضلات را کاهش می‌دهد و باعث کاهش التهاب مزمن می‌شود. استفاده از این باکتری به عنوان مکمل، التهاب متابولیک را تسکین داده و بستر اساسی برای تعامل *A. muciniphila* و سلامت میزبان را فراهم می کند (44).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

اشرفیان و همکاران درسال2019 نقش *A. muciniphila* و وزیکول‌های خارج سلولی آن را در کنترل وزن موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب مورد ارزیابی قرار دادند. در موش‌های تحت درمان با *A. muciniphila* کاهش وزن بدن و بافت‌های چربی اپیدیدیم، کاهش غلظت تری‌گلیسرید، گلوکز و کلسترول پلاسما و کاهش بیان برخی ژن‌های مرتبط با التهاب مشاهده شد. این مطالعه بر نقش ترکیبات مختلف حاصل از باکتری‌های *A. muciniphila* در مطالعات میکروبیوتا اشاره داشته است(45).

مطالعه Jongoh Shin و همکاران در سال 2019 بر سه گروه موش دیابتی ناشی از رژیم غذایی پرچرب انجام شده است، گروه اول موش‌هایی هستند که با باکتری رشدکرده بر محیط حاوی موسین درمان شده‌اند، گروه دوم با باکتری رشدکرده بر محیط فاقد موسین و گروه سوم کنترل است. نتایج این داده‌ها نشان می‌دهد درمان با *A. muciniphila* باعث بهبود چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، کاهش التهاب روده و ارتقا یکپارچگی سد روده‌ای می‌شود، که باکتری‌های رشد کرده در محیط دارای موسین مؤثرتر بوده‌اند(48).

در مطالعه‌ای در سال 2020 موش‌های چاق و دیابتی به مدت 30 هفته روزانه با زیرگونه جدیدی از *A.muciniphila* گاواژ شدند، اثرات مفید این زیرگونه *A. muciniphila* بر وزن بدن، کنترل قندخون و کاهش زوال حافظه ناشی از رژیم غذایی پرچرب در موش‌ها نشان داده شد(47).

در مطالعه Meng Yang و همکاران در سال 2020 بر روی موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی پرچرب صورت گرفته است، که با *A. muciniphila* جدا شده از نمونه مدفوع انسان گاواژ شدند. داده‌ها نشان داد که درمان با *A. muciniphila* از افزایش انرژی بدن و کاهش وزن بافت‌های چربی اصلی و چربی کل، دریافت کالری و اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی پرچرب پیشگیری می‌کند. علاوه بر این هموستازگلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد که با مهار التهاب مزمن در روده، بهبود یکپارچگی روده، جلوگیری از کبد چرب و بهبود عملکرد کبدی همراه بوده است. این نتایج به مفید بودن سویه‌های *A. muciniphila* انتخاب شده در برابر اختلالات متابولیکی اشاره کرده است(47).

در بیش‌تر مطالعات باکتری *A. muciniphila* رشد یافته بر محیط حاوی موسین با تاثیر بر سلول‌های تولیدکننده مخاط، عملکرد سد اپیتلیال روده را تقویت می‌نماید که این امر منجر به فعال‌کردن مسیرهای سیگنالینگ و سایتوکاین‌هایی می‌شود که می‌توانند التهاب مزمن و متابولیک را کاهش دهند و اختلال متابولیک، تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین را بهبود بخشند. از طرفی در بعضی مطالعات این باکتری بیان ژن مربوط به سنتز اسید چرب و انتقال دهنده‌های آن ها به کبد و عضلات را کاهش می‌دهد و از ابتلا به کبد چرب پیشگیری می‌نماید. تظاهرات بالینی‌ای که در بیش‌تر مطالعات در مدل حیوانی مشاهده شده است،کاهش مصرف مواد غذایی و متعاقباً وزن بوده است. کلیه این موارد نشان دهنده نسبت عکس فراوانی این باکتری با چاقی و دیابت است. در بررسی‌های انجام شده تاکنون مطالعات زیادی بر روی اثر مصرف *A. muciniphila* به شکل زنده در پیشگیری، کنترل یا درمان بیماری چاقی و دیابت در انسان انجام نشده و تنها به‌طور محدودی سلامت و ایمنی مصرف آن، در برخی مطالعات بررسی شده است که این امر ممکن است به علت نبود اطلاعات کافی در مورد ایمنی و سلامت این باکتری و همچنین ناشناخته بودن میزان مناسب آن برای مصرف در انسان باشد.

### *پاستوریزاسیون باکتری Akkermansia muciniphila و اثر آن بر بیماری های چاقی و دیابت*

پاستوریزاسیون می‌تواند یک روش هدفمند به منظور حفظ ویژگی‌های مفید باکتری در کنار کاهش سمیت آن باشد و به عنوان یک ابزار درمانی به خصوص در سویه‌های بی‌هوازی در نظر گرفته شود. در مطالعه‌ای که به تاثیر حرارت بر ساختار باکتری پرداخته است،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

نشان داده شده است که با حرارت باکتری توسط اتوکلاو (15 دقیقه در دمای 121 درجه سانتی‌گراد) اثرات محافظتی *A. muciniphila* ناپدید شد، در صورتی که پاستوریزاسیون پروبیوتیک‌ها در دمای70 درجه برای 30 دقیقه دناتوراسیون اجزای سلولی آن‌ها را محدود می‌نماید و اثرات مفید آن ها را حفظ می کند(17،49،50). در مطالعه ارزیابی اثرات *A. muciniphila* پاستوریزه بر روی اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی، نه تنها مشخص شده است که پاستوریزاسیون اثرات مفید را کاهش نمی‌دهد، بلکه به طور غیر منتظره‌ای اثرات مفید *A. muciniphila* را از طریق سسیگنالینگ TLR2 افزایش می‌دهد(51). داده‌های مربوط به مطالعات بر روی این فرآورده در جدول شماره 2 آورده شده است.

در مطالعه ای که توسط Plovier و همکاران در سال 2016 بر روی اثر *A. muciniphila* پاستوریزه انجام شد، موش‌های تغذیه شده با غذای چرب تحت درمان با باکتری‌های پاستوریزه، وزن بدن و توده چربی مشابه با موش‌های با رژیم غذایی نرمال را داشته‌اند. این موش‌ها عدم تحمل گلوکز و انسولین و غلظت تری گلیسرید بسیار کم‌تری را نسبت به گروه باکتری زنده نشان دادند.

درمان با *A. muciniphila* پاستوریزه همچنین منجر به تراکم بیشتر سلول‌های تولیدکننده موسین در ایلئوم

**جدول شماره 2:** مطالعات بررسی اثر Akkermansia muciniphila پاستوریزه در چاقی و دیابت

| نویسنده | سال | نمونه ی مورد آزمایش | مدت زمان مداخله (هفته) | دوز مصرفی *A. muciniphila* | هدف مطالعه | نتایج مشاهده شده در گروه پاستوریزه |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hubert Plovier (51) | 2017 | 20 داوطلب انسانی<br>مرد و زن<br>شاخص توده بدنی < 25 $kg/m^2$<br>با سندرم متابولیک<br>موش C57BL/6J<br>2 عدد در هر گروه<br>مذکر<br>10-11 هفته سن | 12<br>4، 5 و 5 | $10^{10}$<br>CFU | اثر *A. muciniphila* زنده و پاستوریزه در چاقی و دیابت | ↓ رشد توده چربی و وزن بدن<br>↓مقاومت به انسولین و ↑ تحمل گلوکز<br>↓دیس لیپیدمی<br>↓جذب انرژی روده و ↑ انرژی مدفوع<br>↓ اندوتوکسمی<br>↓تری گلیسریدمی |
| Ling Zhang (52) | 2018 | موش صحرایی<br>Sprague-Dawley<br>5 عدد در هر گروه<br>مذکر<br>6-8 هفته سن | 12 | *A. muciniphila* زنده<br>$5 * 10^8$<br>$5 * 10^6$<br>$5 * 10^4$<br>CFU/0.5 ml<br>*A. muciniphila* پاستوریزه<br>$5 * 10^8$<br>CFU/0.5 ml | اثر *A. muciniphila* زنده و پاستوریزه در دیابت | ↑ HDL-C خون<br>↓گلیکوژن کبدی<br>↑عملکرد کبد<br>↓ سمیت<br>↓ استرس اکسیداتیو<br>↓ التهاب<br>↓ میکروبیوتای روده میزبان<br>↓دیابت |
| Clara Depommier (21) | 2019 | 32 داوطلب انسانی<br>18-70 سال سن<br>شاخص توده بدنی < 25 $kg/m^2$<br>با سندرم متابولیک | 12 | $10^{10}$<br>CFU/day | اثر مکمل *A. muciniphila* زنده و پاستوریزه در داوطلبان دارای اضافه وزن و چاقی | ایمن و قابل تحمل بودن باکتری زنده و پاستوریزه در انسان<br>↑ حساسیت به انسولین<br>↓ انسولینمی<br>↓ کلسترول کل پلاسما<br>↓ وزن بدن، توده چربی و دور باسن<br>↓ بهبود عملکرد کبد و التهاب کبد |
| Clara Depommier (22) | 2020 | موش C57BL/6J 8<br>7 عدد در هر گروه<br>مذکر<br>8 هفته سن | 5 | $2 * 10^8$<br>CFU/150 µl | اثر *A. muciniphila* پاستوریزه بر مصرف انرژی کل بدن و دفع انرژی مدفوع در چاقی | ↓چاقی ناشی از رژیم غذایی<br>↓بهره وری انرژی مواد غذایی<br>↑ مصرف انرژی<br>↑ سوخت و ساز بدن<br>↑ دفع انرژی از طریق مدفوع |
| Céline Druart (31) | 2020 | موش صحرایی<br>Crl:WI (Han)<br>40 مذکر و 40 مؤنث<br>5-6 هفته سن | 12 | $4/8 * 10^9$<br>$2/4 * 10^{10}$<br>$9/6 * 10^{10}$<br>cells/kg | ارزیابی ایمنی *A. muciniphila* پاستوریزه | هیچ عارضه جانبی مربوط به مورد آزمایش در مطالعات بالینی و آسیب شناسی مشاهده نشد. |

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

نسبت به موش‌های تغذیه شده با غذای غیـر چـرب شـد. در موش‌های تحت درمان با باکتری پاسـتوریزه میـانگین قطر سلول‌های چربی نرمال و لپتین پلاسما بـه طـور قابـل توجهی پایین‌تر بود، که این اثرات در موش‌هـای تحـت درمان بـا بـاکتری زنـده مشـاهده نشـده اسـت. همچنـین موش‌هایی که با *A. muciniphila* پاستوریزه تحـت درمـان قرار گرفتند، در مقایسه با تمام گروه‌های دیگر، محتوای کالری مدفوع بالاتری داشتند، که نشان‌دهنـده‌ی جـذب انرژی کم‌تر است و منجر به کاهش وزن بدن و کـاهش توده چربی شده است. علاوه بر این داده‌های مطالعه بـر روی داوطلبان انسانی نشان می‌دهد که درمان با *A. muciniphila* زنده یا پاستوریزه در افراد با اضافه وزن و چاق، بی‌خطـر است و بعد از دو هفته مصرف هیچ تغییـری در پارامترهـای بالینی ایمنی مربوطه یا عوارضی گزارش نشده اسـت. در این مطالعه با اشـاره بـه پایـداری پـروتئین Amuc_1100 حاصـل از *A. muciniphila* در پاستوریزاسـیون در 70 درجه سانتی‌گراد و نقش آن در تعامل با میزبان از طریـق سیگنالینگ TLR2 و همچنین ارتباط با چاقی و دیابت با بهبود عملکرد سد روده، بیان کردند که پاستوریزاسـیون احتمالاً با افزایش دسترسی این پروتئین به میزبان، اثرات مفید *A. muciniphila* را افزایش می‌دهد. سرانجام پلاویر و همکـاران بـه ایـن نتیجـه رسـیدند کـه *A. muciniphila* پاستوریزه اثرات قوی‌تری نسبت به باکتری زنده، به ویژه در بیماری‌های متابولیک دارد که می‌تواند به دلیـل افـزایش دسترسی به ترکیبات خاص با اثرات مثبت و حـذف برخـی متابولیـت‌هـا باشـد(51). طـی مطالعـه‌ای کـه مـوش‌هـای صحرایی دیابتی (مدل‌سازی در اثر رژیم غذایی پر چـرب و یا استرپتوزوتوسین) به‌صورت خوراکی با *A. Muciniphila* زنده و پاستوریزه در دوز های مختلف تحت درمان قرار گرفتنـد، افـزایش قابـل توجـه غلظـت HDL-C خـون و کاهش گلیکوژن کبدی مشاهده شد. این نتایج نشان داد که *A. muciniphia* می‌تواند باعث بهبود عملکرد کبـد، کاهش سمیت در کبد،کاهش استرس اکسیداتیو، سرکوب التهاب و تعدیل میکروبیوتـای روده میزبـان و در نهایـت جلوگیری از عوارض دیابت شود(52). در مطالعـه‌ای کـه به مقایسـه بـاکتری *A. muciniphia* بـه صـورت زنـده و پاستوریزه پرداختـه اسـت، Depommier و همکـاران در سال 2019 دریافتند فراوانی این باکتری در مدفوع انسان با چاقی و دیابت نوع 2 رابطه معکوس دارد و پاسـتوریزه *A. muciniphila* قادر است با افـزایش مصـرف انـرژی، فعالیت بدنی و افزایش دفع انرژی مدفوع، بـر متابولیسـم انرژی کل بدن تأثیر گذارد. ایـن کارآزمـایی بـالینی در افـراد داوطلـب مقـاوم بـه انسـولین چـاق نشـان داد کـه مصرف روزانه *A. muciniphila* پاستوریزه باعث بهبـود پارامترهایی مانند حساسیت بـه انسـولین، کلسـترول تـام پلاسما و همچنین نشانگرهای خـون مربـوط بـه اخـتلال عملکـرد و التهـاب کبـد، بـه‌طـور مسـتقل از هـر گونـه محدودیت کالری یا اصلاح فعالیت بـدنی مـی‌شـود(21). در مطالعه‌ای دیگر که توسط همین گروه در سـال 2020 انجام شده است، اثـرات *A. muciniphia* پاسـتوریزه بـر متابولیسم انـرژی کـل بـدن را در طـول تغذیـه بـا رژیـم غذایی پر چرب در موش بررسی کردند و تاییـد کردنـد کـه تجـویز خـوراکی روزانـه ایـن بـاکتری بـه صـورت پاستوریزه باعث کاهش چاقی ناشـی از رژیـم غـذایی و کاهش بازده انرژی غذا می شود و حساسیت به انسـولین را بهبود می‌بخشد. در واقع پاستوریزاسـیون اثـرات مفیـد باکتری بـر روی متابولیسـم را افـزایش مـی‌دهـد(22). در مطالعـه‌ای در سـال 2020 نیـز ارتبـاط *A. muciniphila* پاستوریزه با کاهش تـوده چربـی و تـراکم اسـتخوان در مدل موشی نشان داده شده اسـت(53). در مطالعـه‌ای کـه Céline Druart و همکاران در سال 2020 به بررسـی ایمنـی و سلامت *A. muciniphila* پاسـتوریزه پرداختنـد، هـیچ عارضه جانبی مربوط بـه آزمـایش در مطالعـات بـالینی و آسیب‌شناسی مشاهده نشد. بنابراین نتیجه گرفتند استفاده از آن به عنوان یک مکمل غذایی بی خطر است(31).

در نهایت با توجه به حساسـیت *A. muciniphila* و نیازهایی کـه بـرای کشـت دارد، تکثیـر ایـن بـاکتری بـا دشواری‌هایی روبرو است. از سویی مصـرف بـاکتری‌هـا

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

به شکل زنده ممکن است در افراد با نقص سیستم ایمنی یا اختلال در سد روده باعث ایجاد عوارض جانبی خطرناکی شود. با توجه به این شرایط، محققان پاستوریزاسیون را به عنوان یک روش جدید برای استفاده از این باکتری معرفی کرده‌اند، اما تاکنون مکانیسم دقیقی برای نحوه اثرگذاری بهتر *A. Muciniphila* پاستوریزه ارائه نشده است و برای استفاده بالینی از آن نیاز به بررسی‌های بیش‌تر می‌باشد.

## بحث

باکتری *A. muciniphila*، به عنوان یکی از باکتری‌های مفید دستگاه گوارش، که دارای نقش مهمی در تنظیم سلامت انسان به‌خصوص در اختلالات متابولیک است، شناخته می‌شود. شواهد جدید اثرات مثبتی از شکل پاستوریزه آن نیز بر روی کنترل چاقی و دیابت نشان داده اند. پاستوریزاسیون باعث افزایش کارایی و اثر گذاری سویه‌های مختلف این باکتری می‌شود که ممکن است پروتئین‌های مختلف ساختاری و ترشحی یا ترکیباتی نظیر وزیکول‌های خارج سلولی *A. muciniphila* عامل این اثرگذاری باشند. پاستوریزاسیون می‌تواند با ایجاد دسترسی بهتر به این عوامل یا از بین بردن متابولیت‌های ممانعت کننده و در نتیجه عبور آسان‌تر از سد روده‌ای و تعدیل سیستم ایمنی و متابولیسم میزبان باعث مشاهده اثر گذاری بیشتر باشد. با توجه به دشواری‌های کشت و زنده‌مانی این باکتری غیرهوازی و همچنین تایید ایمنی شکل پاستوریزه‌ی *A. muciniphila* برای انسان و حیوانات، مطالعه روش‌های مناسب پاستوریزاسیون و شناسایی انواع متابولیت‌های موجود در آن پیشنهاد می‌گردد. در این راستا علاوه بر *A. muciniphila* زنده، شکل پاستوریزه باکتری نیز می تواند رویکرد جدیدی برای مطالعات بالینی باشد و به عنوان یک پروبیوتیک نسل جدید در درمان دیابت و چاقی در نظر گرفته شود. ادامه مطالعه اثرات *A. muciniphila* پاستوریزه بر روی دیگر بیماری‌ها و همچنین شناخت بیش‌تر این ویژگی در مورد سایر باکتری‌ها نیز در راستای استفاده بهینه از قابلیت‌های میکروبیوتای روده می‌باشد.

## References


1. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2595-2600.
2. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11 suppl 1): S9-S30.
3. Romaní-Pérez M, Agusti A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2017; 20(6): 484-491.
4. Ejtahed HS, Soroush AR, Angoorani P, Larijani B, HasaniRanjbar S. Gut microbiota as a target in the pathogenesis of metabolic disorders: a new approach to novel therapeutic agents. Horm Metab Res 2016; 48(06): 349-358.
5. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. Gut 2014; 63(9): 1513-1521.
6. Ejtahed H-S, Hoseini-Tavassol Z, Khatami S, Zangeneh M, Behrouzi A, Badi SA, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. J Diabetes Metab Disord 2020: 265-271.
7. Ashrafian F, Behrouzi A. Comparative study of effect of Akkermansia muciniphila and its extracellular vesicles on toll-like receptors and tight junction. Gastroenterology and


[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

Hepatology from Bed to Bench 2019; 12(2): 163.

8. Munro N. Gut microbiota: its role in diabetes and obesity. Diabetes & Primary Care 2016; 18(4): 1-6.
9. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(5): 1204-1208.
10. Ho JT, Chan GC, Li JC. Systemic effects of gut microbiota and its relationship with disease and modulation. BMC Immunol 2015; 16: 21
11. Xu X, Wang Z, Zhang X. The human microbiota associated with overall health. Crit Rev Biotechnol 2015; 35(1): 129-140.
12. Hur KY, Lee MS. Gut microbiota and metabolic disorders. Diabetes Metab J 2015; 39(3): 198-203.
13. Cani PD, Geurts L, Matamoros S, Plovier H, Duparc T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. Diabetes Metab2014; 40(4): 246-257.
14. Kamneva OK, Knight SJ, Liberles DA, Ward NL. Analysis of genome content evolution in PVC bacterial super-phylum: assessment of candidate genes associated with cellular organization and lifestyle. Genome Biol Evol 2012; 4(12): 1375-1390.
15. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013; 27(1): 73-83.
16. Dehghanbanadaki H, Aazami H, Raftar SKA, Ashrafian F, Ejtahed H-S, Hashemi E, et al. Global Scientific Output Trend for Akkermansia muciniphila Research: A Bibliometric and Scientometric Analysis. BMC Med Inform Decis Mak 2020; 20(1): 291.
17. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110(22): 9066-9071.
18. Shin NR, Lee JC, Lee H-Y, Kim MS, Whon TW, Lee M-S, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut 2014; 63(5): 727-735.
19. Org E, Parks BW, Joo JWJ ,Emert B, Schwartzman W, Kang EY, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. Genome Res 2015; 25(10): 1558-1569.
20. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe−/− mice. Circulation 2016; 133(24): 2434-2446.
21. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med 2019; 25(7): 1096-1103.
22. Depommier C, Van Hul M, Everard A, Delzenne NM, De Vos WM, Cani PD. Pasteurized Akkermansia muciniphila increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. Gut Microbes 2020: 11(5): 1231-1245.
23. Jones ML, Martoni CJ, Di Pietro E, Simon RR, Prakash S. Evaluation of clinical safety and tolerance of a Lactobacillus reuteri NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial. Regul Toxicol Pharmacol 2012; 63(2): 313-320.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

24. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. Int J Syst Evol Microbiol 2004; 54(5): 1469-1476.
25. Costa M, Stämpfli H, Allen Vercoe E, Weese J. Development of the faecal microbiota in foals. Equine Vet J 2016; 48(6): 681-688.
26. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of mucosal immune response, tolerance, and proliferation in mice colonized by the mucin-degrader Akkermansia muciniphila. Front Microbiol 2011; 2: 166.
27. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. Curr Cardiol Rep 2015; 17(12): 1-7.
28. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. Nature 2009; 461(7268): 1282-1286.
29. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. Pediatr Res 2012; 72(1): 77-85.
30. Ottman NA. Host immunostimulation and substrate utilization of the gut symbiont Akkermansia muciniphila. Wageningen: Wageningen University 2015.
31. Druart C, Plovier H, Van Hul M, Brient A, Phipps KR, de Vos WM, et al. Toxicological safety evaluation of pasteurized Akkermansia muciniphila. J Appl Toxicol 2020; 1-15.
32. Marvasti FE, Moshiri A, Taghavi MS, Riazi S, Taati M, Sadati SF, et al. The First Report of Differences in Gut Microbiota Composition between Obese and Normal Weight Iranian Subjects. Iranian Biomedical Journal 2020; 24(3): 148-154.
33. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. Microbial Pathog 2017; 106: 171-181.
34. Reunanen J, Kainulainen V, Huuskonen L, Ottman N, Belzer C, Huhtinen H, et al. Akkermansia muciniphila Adheres to Enterocytes and Strengthens the Integrity of the Epithelial Cell Layer. Appl Environ Microbiol 2015; 81(11): 3655-3662.
35. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. J Intern Med 2017; 281(4): 319-336.
36. Brown CT, Davis-Richardson AG, Giongo A, Gano KA, Crabb DB, Mukherjee N, et al. Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes. PloS One 2011; 6(10): e25792.
37. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. EBioMedicine 2019; 46: 512-521.
38. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic Bacteria With Increased Prevalence in IBD Mucosa AugmentIn VitroUtilization of Mucin by Other Bacteria. Am J Gastroenterol 2010; 105(11): 2420-2428.
39. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. Sci Rep 2015; 5: 16643.
40. Gadery Z, Mobassery M, Ostadrahimy AR. Evaluation of Akkermansia muciniphila

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]

bacteria in obese and overweight type 2 diabetic patients treated with insulin or oral hypoglycemic agents comparing with healthy subjects. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services 2020; 42(3): 303-318.

41. Neef A, Sanz Y. Future for probiotic science in functional food and dietary supplement development. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16(6): 679-687.
42. van Baarlen P, Wells JM, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. Trends Immunol 2013; 34(5): 208-215.
43. Greer RL, Dong X, Moraes ACF, Zielke RA, Fernandes GR, Peremyslova E, et al. Akkermansia muciniphila mediates negative effects of IFNγ on glucose metabolism. Nat Commun 2016; 7(1): 1-13.
44. Zhao S, Liu W, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W, et al. Akkermansia muciniphila improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. J Mol Endocrinol 2017; 58(1): 1-14.
45. Ashrafian F, Shahryari A, Behrouzi A, Moradi HR, Lari A, Hadifar S, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles as a mucosal delivery vector for amelioration of obesity in mice. Front Microbiol 2019; 10: 2155.
46. Wu F, Guo X, Zhang M, Ou Z, Wu D, Deng L, et al. An Akkermansia muciniphila subtype alleviates high-fat diet-induced metabolic disorders and inhibits the neurodegenerative process in mice. Anaerobe 2020; 61: 102138.
47. Yang M, Bose S, Lim S, Seo J, Shin J, Lee D, et al. Beneficial Effects of Newly Isolated Akkermansia muciniphila Strains from the Human Gut on Obesity and Metabolic Dysregulation. Microorganisms 2020; 8(9): 1413.
48. Shin J, Noh J-R, Chang D-H, Kim Y-H, Kim MH, Lee ES, et al. Elucidation of Akkermansia muciniphila probiotic traits driven by mucin depletion. Front Microbiol 2019; 10: 1137.
49. Sakai T, Taki T, Nakamoto A, Shuto E, Tsutsumi R, Toshimitsu T, et al. Lactobacillus plantarum OLL2712 regulates glucose metabolism in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2013; 59(2): 144-147.
50. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat killed Lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house dust mite. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16(5): 433-438.
51. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified mem4brane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. Nat Med 2017; 23(1): 107-113.
52. Zhang L, Carmody RN, Kalariya HM, Duran RM, Moskal K, Poulev A, et al. Grape proanthocyanidin-induced intestinal bloom of Akkermansia muciniphila is dependent on its baseline abundance and precedes activation of host genes related to metabolic health. J Nutr Biochem 2018; 56: 142-151.
53. Lawenius L, Scheffler JM, Gustafsson KL, Henning P, Nilsson KH, Colldén H, et al. Pasteurized Akkermansia muciniphila protects from fat mass gain but not from bone loss. Am J Physiol Endocrinol Metab 2020; 318(4): E480-E491.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30 ]