

علی حسین خانی، دانشجوی کارشناسی رشته زیست شناسی سلولی مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده علوم پایه، عضو باشگاه پژوهشگران و نخبگان
 سارا آزادپیما (نویسنده مسوول)، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی، گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده علوم پایه sar.azadpeyma.sci@iauctb.ac.ir
 نسیم گل سرخی، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی، گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده علوم پایه

نقش میکروبیوتای روده در چاقی

باعث آبنه ی خواب و شماری از سرطان ها شده و به افزایش مرگ و میر می انجامد (۱۰-۱۲). علاوه بر این، چاقی به طور کلی برای کیفیت زندگی مضر است و باعث هزینه های بهداشتی بالا می شود و این در نتیجه ی عوارضی است که به همراه دارد. در سال های اخیر، تحقیقاتی در سراسر جهان متمرکز بر مفهوم میکروبیوتای روده در ظهور و تشدید این بیماری همه گیر انجام شده است (۱۳ و ۱۴).

میکروبیوم

مجموعه ی ژنوم میکروبیوتا (میکروبیوم) حاوی بیش از ۱۰۰ برابر کل ژنوم انسان می باشد (۱۵). میکروبیوتای ما همراه با ما تکامل یافته است. همزیستی میلیون ها ژن میکروبی با ژنوم گسترده ی ما در متابولیسم، عملکرد سیستم ایمنی و بیان ژن، نقش ایفا می کند (۱۶). میکروبیوم خواص متنوع و سودمندی را به میزبان می بخشد. طیف گسترده ای از واکنش های آنزیمی نقش مهمی در هموستازی بدن میزبان، متابولیسم، سنتز میکرونوترینت ها، سم زدایی، رشد و توسعه سلول های اپیتلیال، و عملکرد سیستم ایمنی بازی می کنند (۱۷). یکی از فعالیت های کلیدی میکروبیوتا استخراج کارآمد کالری از مصرف مواد غذایی، به ویژه از طریق تخمیر پلی ساکارید های غیر قابل هضم و تامین اسیدهای چرب کوتاه زنجیر است (۱۸). همچنین میکروبیوتا دخیل در تولید ویتامین K، ویتامین های گروه B، H_۲، CO_۲، گاز متان، لیزین و تبدیل اوره به آمونیاک می باشد (۱۹). به علاوه دخیل در متابولیسم زنبایوتیک ها و تعدیل گردش روده ای - کبدی ترکیبات سم زدایی شده توسط کبد و دفع آن ها به درون صفرا می باشد (۱۶). میکروبیوم رشد انتروسیست ها را تحریک کرده و به توسعه ی سیستم ایمنی کمک می کند (۲۰). ارگانسیم های کامنسال میزبان را از پاتوژن هایی مانند کلستریدیوم با تولید باکتریوسین ها، انسداد چسبندگی پاتوژن ها، تعدیل پاسخ های ایمنی، و تحریک تولید IGA ترشخی حفظ می کند (۱۶). رشد بیش از حد باکتری

در این مقاله، گذری بر تاثیر میکروبیوتای روده بر افزایش چاقی خواهیم داشت و به نقش انواع باکتری های ساکن روده در افزایش یا کاهش بافت آدیپوسایت اشاره خواهد شد. آخرین بررسی ها روی باکتری های کامنسال نشان می دهد که میکروبیوتا یک عامل محیطی دخیل در کنترل وزن و تعادل انرژی بدن بوده، و رژیم غذایی به سرعت بر ترکیب میکروبیوتای روده تاثیر می گذارد و یک رابطه ی پیچیده میان رژیم غذایی، سن، فیزیولوژی میزبان و کارایی ژنوتیپ بر ترکیب میکروبیوتا وجود دارد. با توجه به نقش چاقی در ایجاد اختلالات شدید متابولیکی می توان نتیجه گرفت که ارتباط تنگاتنگی میان چاقی و میکروبیوم روده وجود دارد و بررسی باکتری های وابسته با چاقی در سنین مختلف به به نتایج بهتر و دقیق تری در درمان افراد دچار اضافه وزن انجامیده است.

در روده ی انسان یک کمپلکس متنوع و جامعه ی گسترده میکروبی تحت عنوان میکروفلور روده یا میکروبیوتا وجود دارد (۱-۴). حدود ۱۰۰ تریلیون میکروارگانیسم در کولون انسان وجود دارد، که بیشترشان گونه های باکتریایی هستند (۵). در کل تخمین زده شده که میکروفلور ۱۵۰ برابر بیشتر از ژنوم میزبان خود ژن دارد (۶). به غیر از نقش های سودمند قابل توجه و موثر برای میزبان (مانند هضم پلی ساکارید های گیاهی غیر قابل هضم)، این اکوسیستم پتانسیل زیادی برای واکنش های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی با میزبان دارد، برای مثال، مشاهده شده که میکروبیوتا سیستم مخاطی و سیستم ایمنی را تحریک می کند و احیاء اپیتلیوم روده را کنترل می نماید (۷ و ۸). چاقی یک نگرانی عمده ی بهداشت همگانی است، که هردو کشورهای صنعتی و کشورهای درحال توسعه را تهدید می کند (۹). در طول ۲۵ سال گذشته، شیوع چاقی در ایالات متحده ۷۵٪ افزایش یافته است و از هر ۳ فرد بالغ یک نفر چاقی مفرط دارد (۱۰). چاقی بواسطه یک دسته از اختلالات مهم متابولیکی مزمن ایجاد می شود، از جمله: مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، بیماری کبد چرب، آترواسکلروزیس، فشار خون بالا، کلسترول بالا و التهاب سیستمیک درجه پایین، که چاقی خود می تواند عامل تشدید همه موارد بالا شود، همچنین

های روده ی کوچک از دیرباز به عنوان یک علت مهم سوء جذب، سوء هاضمه، روزاسه، و سندرم روده ی تحریک پذیر مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۱ و ۲۲). اخیراً متوجه شده اند که میکروبیوم در پاتوفیزیولوژی بیماری های موضعی دستگاه گوارش مانند بیماری التهابی روده، سندرم روده ی تحریک پذیر، اسهال عفونی، و سرطان کلون، و نیز شرایط سیستمیک مانند دیابت نوع ۲ و چاقی دخیل بوده است (۲۳ و ۲۴).

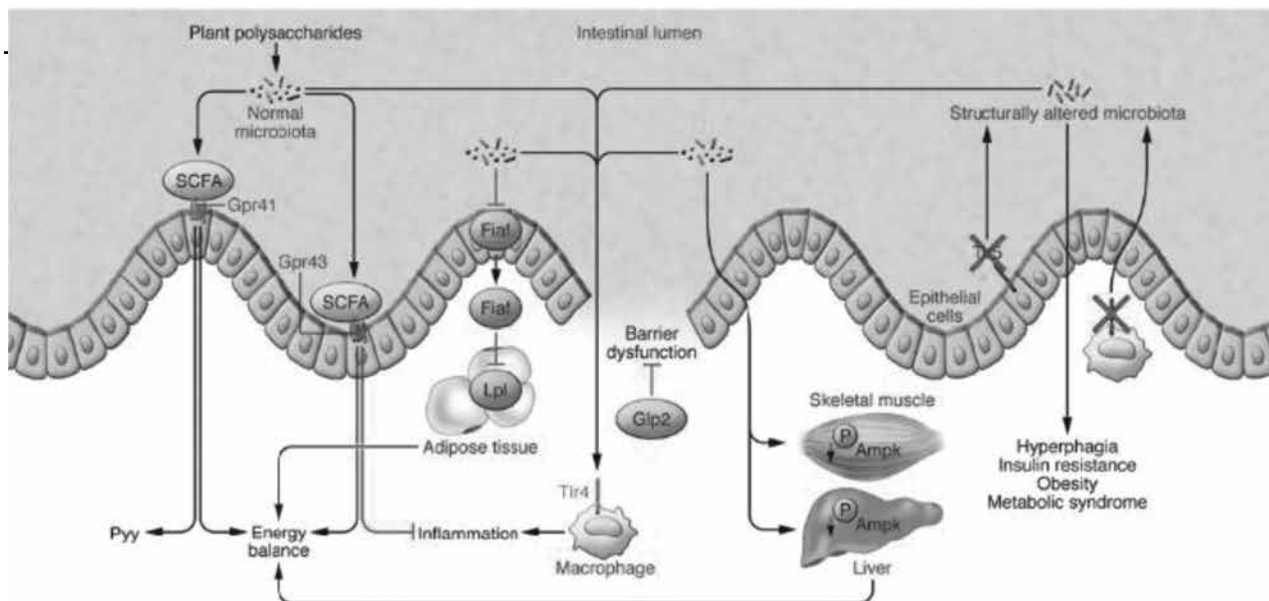
سیر تکاملی میکروبیوتا

برای آگاهی از اینکه چگونه باشندگان میکروبی در بدن شکل می گیرند، پژوهشگران روی گسترش میکروبیوتای روده ای در نوزادان و کودکان مطالعه کردند. شواهد نشان می دهد که ترکیب میکروبیوتای روده در طول اولین سال زندگی ایجاد می شود (۲۵) و قرار گرفتن تصادفی در معرض محیط نقش کلیدی را در تعیین ترکیب نهایی بازی می کند که تا بزرگسالی ادامه دارد (۲۶). در دوران جنینی، دستگاه گوارش جنین استریل است. در معرض محیط قرار گرفتن اولیه بواسطه ی نوع زایمان تعیین می شود. زایمان طبیعی نوزاد را در معرض باکتری های مادر قرار می دهد، در حالی که عمل سزارین نوزاد را در معرض مجموعه ای متفاوت و جدا قرار می دهد، که شامل گونه های زیادی از کلاستریدیوم ها می باشد (۲۰). علاوه بر این تغذیه با شیر مادر نوزادان را در معرض ترکیب فلوری قرار می دهد که بیشتر بیفیدوباکتریوم ها می باشند (۹۰٪)، اما تغذیه با بطری با جمعیت باکتریایی متنوع تر، از جمله گونه های باکتریوئید ها و کلاستریدیوم ها همراه است (۲۷). تغذیه با مواد غذایی جامد منجر به تبدیل فلور نوزاد به فلور نوع بالغ می شود (۲۸).

پس از یک سال، میکروبیوتای نوع بالغین شکل می گیرد و به طور قابل ملاحظه ای در طول زندگی ثابت می ماند. میکروبیوتا نسبت به تغییرات گذرا حساس هستند و تحت تاثیر تغییرات رژیم غذایی، دارو ها مانند آنتی بیوتیک ها، پاتوژن های عفونی، و عمل جراحی روده قرار می گیرند (۲۰). در افراد مسن، کاهش در تعداد و تنوع بیفیدوباکتریوم ها و لاکتوباسیلوس ها و به همان نسبت افزایش در باکتریوئید ها و کلاستریدیوم ها اتفاق می افتد. در حال حاضر محققان تلاش می کنند تا متوجه شوند چگونه تغییرات جهانی مدرن در شیوه ی زندگی، رژیم غذایی و سایر عوامل محیطی، سیر تکاملی میکروبیوتای درون انسان را تحت تاثیر قرار می دهد، و اینکه آیا این عوامل تاثیری روی سلامت و استعداد ابتلا به بیماری هایی مانند چاقی دارند؟ (۱۵).

میکروبیوتای روده و چاقی

آخرین بررسی ها نشان می دهند که میکروبیوتا یک عامل محیطی دخیل در کنترل وزن بدن و تعادل انرژی می باشد (۳۳ و ۱۴). هم اکنون به خوبی اثبات شده است که میکروبیوتای روده ی انسان (در مجموع تا ۱۰۰ تریلیون سلول)، بیشتر گرم مثبت و بی هوازی هستند (۵)، برای هر شخصی منحصر به فرد بوده و میان افراد بسیار متغیر است و به طور قابل ملاحظه ای بعد از اولین سال زندگی ثابت و پایدار خواهد شد (۲۹ و ۳۰). با وجود این ویژگی منحصر به فرد بودن در هر شخص و تنوع بالا در انسان، تنها تعداد کمی از شاخه های باکتریایی وجود دارند که به لحاظ تعداد غالب است (۳۱-۳۳): فرمیکوت ها و باکتریوئید ها، که بیش از ۹۰٪ محاسبه شده اند (۳۴-۳۶). تحقیقات جدید نشان داده که حیوانات و انسان های چاق تغییراتی را در ترکیب میکروبیوتای روده در مقایسه با همتایان لاغر خود دارند (۱)، یعنی حضور بیشتر فرمیکوت ها و حضور کمتر باکتریوئید ها، و همچنین در مجموع کاهش تنوع باکتریایی و تغییر حضور ژن های باکتریایی، علت موثر در مسیر های متابولیکی در نظر گرفته شد (۱۳ و ۱۴ و ۳۷ و ۳۸). در یک چالش برای شناسایی بیشتر تغییرات خاص در میکروبیوتای روده که ممکن است منجر به این اثرات متابولیکی شوند "لی و همکارانش" روی موش های چاق ژنتیکی مطالعه کردند، در موش ob/ob کمبود گیرنده ی لپتین را مشاهده کردند و نیز ۵۰٪ کاهش در فراوانی باکتریوئید ها و به همان نسبت افزایش در فرمیکوت ها را در سکوم این موش ها در مقایسه با موش های لاغر یافتند (۱۴ و ۳۹). "والدرام و همکارانش"، یک مدل موش چاق را مورد مطالعه قرار دادند، نتایج آن ها به طور گسترده از نسبت بیشتر فرمیکوت ها به باکتریوئید ها حمایت کرد، که در بررسی ها حیوانی دیگر مشاهده شده است. علاوه بر این، باکتری های خاصی مرتبط با فنوتیپ چاقی یافتند که شامل هالوموناس و اسفینگوموناس می شوند. از سوی دیگر، به طور عمده موش ها بیش از ۴۰٪ چربی کل بدنشان در مقایسه با آن هایی که تحت شرایط عاری از میکروب بودند افزایش یافت، در حالی که موش های تهی از میکروب از طریق کلونیزاسیون با جمعیت میکروبی سکوم موش های معمولی، افزایش قابل توجهی در چربی کل بدنشان دیده شد (۱۳ و ۳۸). در پژوهش دیگری روی انسان های چاق که توسط "دانکن و همکارانش" انجام شد، یک رژیم غذایی دخالت کننده در کاهش مصرف کربوهیدرات و افزایش مصرف پروتئین داده شد، که باعث کاهش در جمعیت بیفیدوباکتریوم ها (گونه روزبوریا) و زیرگروه های یوباکتریوم رکتال از خوشه ی



مختلفی نیز وجود دارند. بنابراین سینتروفیک، همزیستی، و تعاملات رقابتی در میان باکتری ها و گونه های آرکی ها ممکن است نقش کلیدی در ترویج چاقی داشته باشند. در این راستا، آرکی های تولید کننده ی متان به فراوانی در موش ها و انسان های چاق در مقایسه با افراد لاغر یافت شده اند (۴۴ و ۴۶). اخیراً، کنسرسیون پروژیه ی میکروبیوم انسان، یک مطالعه برجسته ای از میکروبیوتا را در ۱۸ بخش مختلف بدن ۲۴۲ فرد سالم، در دیستال دستگاه گوارش منتشر کرده است. در این مطالعه ترکیب مسیرهای متابولیکی موجود در روده (که توسط تعیین توالی متانومیک ثابت شده) به طور شگفت آوری پایدار باقی مانده است (۳۷ و ۴۷).

تنها ۲ مطالعه خلاف شواهد تغییر در نسبت فرمیکوت ها به باکترئیدها در چاقی را نشان دادند: "شورتز" و "ژانگ" کاهش شاخه ی فرمیکوت ها را در چاقی نشان دادند (۴۸ و ۴۹). همچنین "شورتز و همکارانش" هیچ تفاوتی را در فراوانی آرکی ها در انسان های دارای اضافه وزن یا چاق پیدا نکردند، تا سودمندی آرکی ها را به عنوان یک بیومارکر مهم در چاقی نشان دهد. واضح است که تحقیقات بیشتر در این زمینه مورد نیاز است (۴۸).

تأثیر رژیم غذایی بر میکروبیوم روده

به تازگی نشان داده شده است که رژیم غذایی به شدت و به سرعت بر ترکیب میکروبیوتای روده تأثیر می گذارد، این سوال به وجود می آید که آیا رژیم غذایی مستقل از فنوتیپ چاقی مسئول تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده می باشد؟ (۵۰ و ۵۱).

با استفاده از مولکول $\beta\beta$ شبه رزیستین ($REL\beta\beta$) در مدل موش ناک اوت که وزن کمتری نسبت به موش های وحشی به دست آورده بودند، نشان داده شد که یک رژیم

Clostridial XIVa شد. سایر بررسی ها روی کاهش وزن نشان می دهد که تغییرات مشخص و پایدار در ترکیب میکروبی روده پس از کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی محدود است که در این راستا این یافته ها از افرادی که تحت جراحی کاهش وزن قرار گرفته بودند به دست آمدند (۴۰-۴۴).

علاوه بر این، محققان با مقایسه ی میان میکروبیوتای مدفوع دوقلوهای چاق و لاغر پی بردند که درحالی که هسته ی اصلی میکروبیوم روده در هر دو فرد وجود دارد، افراد چاق کاهش تنوع و مسیرهای متابولیکی تغییر یافته ای را در میکروبیوتای خود نشان دادند (۴۵)، همچنین نسبت پایین تری از باکترئیدها و نسبت بالاتری از اکتینوباکترهای مرتبط با چاقی داشتند (۳۷). این اطلاعات با هم نشان می دهند که میکروب های روده می توانند روی برداشت انرژی از اجزاء رژیم غذایی و نیز چگونگی ذخیره و مصرف انرژی تأثیر بگذارند. بنابراین، این پیشنهاد منطقی است که میکروبیوتای روده ممکن است به چاقی کمک کنند. درواقع، تعیین توالی میکروبیوتای روده ی موش های لاغر، موش وحشی و موش *ob/ob* تفاوت پایداری را در دو شاخه ی باکتریایی بزرگ (باکترئیدها و فرمیکوتها) نشان داد. به طور خاص، فرمیکوتها بیشتر بودند درحالی که باکترئیدها به همان نسبت کاهش پیدا کرده بودند (علی رغم رژیم غذایی و سطح فعالیت مشابه). بررسی ها متانومیک روی میکروبیوم موش *ob/ob* نشان داده است که ژن های کدکننده ی آنزیم هایی که در گام اول در تجزیه ی پلی ساکاریدهای غذایی غیرقابل هضم مشارکت دارند و نیز ژن های کدکننده ی آنزیم هایی که محصولات نهایی این مسیرهای متابولیکی را وارد، متابولیزه و تولید می کنند، افزایش یافته است (۱۴ و ۴۶).

جامعه ی میکروبی روده متنوع است، علاوه بر طیف گسترده ای از گونه های باکتریایی، آرکی ها و یوکاریوت های میکروبی

مکانیسم های دخیل در ذخیره ی چربی

به نظر می رسد که میکروبیوتای روده یک عامل مهم زیست محیطی است که روی انرژی حاصل از رژیم غذایی و ذخیره سازی انرژی در میزبان از طریق یک مکانیسم چندوجهی تأثیر می گذارد (شکل ۱) (۶۰).

روش اول: سرکوب بیان روده ای Fiaf می باشد. Fiaf یک مهار کننده ی LPL در گردش خون است که از روده، کبد و بافت آدیپوز تولید می شود. میکروبیوتای روده سرکوب Fiaf را برمی انگیرد که به فعالیت بیشتر LPL می انجامد. در نتیجه جذب سلولی اسیدهای چرب و تجمع تری گلیسریدها در سلول های آدیپوسایت افزایش می یابد که ذخیره ی چربی بیشتری اتفاق می افتد.

روش دوم: استخراج انرژی از اجزای مواد غذایی هضم نشده است. مواد مغذی غیر قابل هضم، توسط میکروب های روده به مونوساکاریدها و اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مانند استات، پروپیونات و بوتیرات تخمیر می شوند که نشان دهنده ی یک منبع انرژی مهم برای بدن است.

روش سوم: شامل نقش اسیدهای چرب زنجیره کوتاه به عنوان مولکول های سیگنالینگ می باشد، که پروپیونات و استات لیگاندهایی برای Gpr1 و Gpr43 هستند و تعادل انرژی و پاسخ های التهابی میزبان را کنترل می کنند.

روش چهارم: AMPK؛ یک آنزیم کلیدی است که وضعیت انرژی سلولی را از طریق تحریک بتااکسیداسیون اسیدهای چرب کنترل می کند. متوجه شدند که میکروبیوتای روده اکسیداسیون اسیدهای چرب تحریک شده توسط AMPK در کبد و ماهیچه ی اسکلتی را سرکوب می کند (۶۰ و ۶۱).

اندوتوکسمی متابولیک، التهاب و سیستم ایمنی در چاقی و سندرم متابولیک

چاقی با شماری از نارسایی متابولیک مشخص شده با التهاب مزمن، التهاب سیستمیک و التهاب درجه پایین مرتبط است. اگرچه اندوتوکسین (لیپوپلی ساکارید) مشتق شده از دیواره ی سلولی باکتری های گرم منفی، در گردش خون افراد سالم در غلظت های پایین وجود دارد، وقوع چاقی ژنتیکی و چاقی ناشی از رژیم غذایی و سایر اختلالات متابولیکی با افزایش قابل توجه غلظت لیپوپلی ساکارید مرتبط است، به این حالت "اندوتوکسمی متابولیک" می گویند.

مصرف یک وعده ی غذایی پرچرب در حیوانات و انسان ها منجر به افزایش قابل توجهی در غلظت اندوتوکسین و تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده می شود. افزایش سطح اندوتوکسین سیستمیک ممکن است به خاطر افزایش نفوذپذیری روده ناشی

غذایی پرچرب با کاهش در باکتریوئیدها و افزایش در فرمیکوتها و پروتئوباکترها همراه است، با این حال، تغییر در میکروبیوتا صرف نظر از این که موش ها چاق باشند یا خیر اتفاق می افتد. این نشان می دهد که رژیم غذایی محرک این تغییر در فراوانی میکروبی است (۵۰).

یک گزارش نشان داد که تغییرات کوتاه مدت در بار مواد مغذی، به سرعت تغییراتی را در میکروبیوتای روده ی انسان های لاغر، اما نه چاق، القاء می کند (۵۲). به طور خاص در افراد لاغر، افزایش بار مواد مغذی منجر به افزایش فراوانی نسبی فرمیکوتها، کاهش باکتریوئیدها و افزایش برداشت انرژی می شود. جالب توجه است که این رابطه در افراد چاق مشاهده نمی شود، این نشان می دهد که میکروبیوتای افراد چاق و لاغر پاسخ های متفاوتی به تغییرات در محتوای کالری رژیم غذایی می دهند (۵۳ و ۵۴).

در پژوهشی دیگر، ترکیبات میکروبی مدفوع تازه یا منجمد شده انسان از دهنده های لاغر به موش عاری از میکروب پیوند شد. این میکروب های انسانی در موش یک میکروبیوتای پایدار ایجاد کردند که قابل توارث بود و تنوع باکتریایی زیادی از میکروبیوتای دهنده تکثیر شد (۵۵).

زمینه ی ژنتیکی میکروبیوتای ما ممکن است عوامل غذایی خاصی که استفاده شده اند را تعیین کند. تفاوت های ژنتیکی و عملکردی میان گونه های باکتریوئیدها، چگونگی استفاده ی باکتری ها از فروکتان ها را پیش میانی می کند (۵۶).

علاوه بر رژیم غذایی، عوامل ژنتیکی و محیطی دیگر نیز ممکن است به میکروبیوتای روده شکل دهند. "بنسون و همکارانش" در موش، ۶۴ گروه طبقه بندی شده از میکروبیوتا را پیدا کردند که تا حد زیادی وابسته به ژنوتیپ میزبان بود (۵۷). این مطالعه مقدار جایگاه های ژنی میزبان را که قادر به کنترل گونه های میکروبی فرد است مشخص می کند. پیچیدگی عوامل موثر بر میکروبیوم روده در مطالعه ی اخیر توسط "کوئینگ و همکارانش" نشان داده شده است (۵۸). بیشترین تغییرات بی نظمی در میکروبیوم به رویدادهای استثنائی زندگی وابسته است، و جالب توجه است که گونه های حامل ژن های عملکردی که درگیر تخمیر پلی ساکارید های گیاهی می شوند حتی قبل از معرفی غذاهای جامد حضور داشتند. در مجموع به نظر می رسد که تنوع فیلوژنتیکی در طول زمان به تدریج توسعه پیدا کرده است. در آخرین بررسی ها نیز یافت شده که میکروبیوم در دو قلو های چاق و لاغر، به جای اینکه در سطح شاخه مشترک باشند، در سطح ژن مشترک است (۵۹).

واضح است که یک رابطه ی پیچیده میان رژیم غذایی، سن، فیزیولوژی میزبان، و تأثیر ژنوتیپ بر ترکیب میکروبیوتا وجود دارد (۵۲).

از تغییر در ترکیب میکروبیوتا باشد. اندوتوکسمی ممکن است بعداً به التهاب درجه پایین، مقاومت به انسولین، هایپرپلازی سلول‌های چربی، و کاهش عملکرد سلول‌های $\beta\beta$ که مشخصه‌ی سندرم متابولیک می‌باشد کمک کند.

علاوه بر پتانسیل رژیم غذایی پرچرب برای القاء اندوتوکسمی متابولیک، سیستم ایمنی ذاتی نیز ممکن است در تنظیم میکروبیوتای روده و اثرگذاری در توسعه‌ی اختلالات متابولیکی نقش ایفا کند. نشان داده شده است که موتاسیون در TLR5 که فلاژلین باکتریایی را شناسایی می‌کند، منجر به هایپرفاژی و بروز ویژگی‌های سندرم متابولیک می‌شود. همچنین موتاسیون در TLR2 که وظیفه‌ی شناسایی پپتیدوگلیکان، لیپوتیکوئیک اسید و لیپوپروتئین باکتریایی را برعهده دارد، موش‌ها را از چاقی ناشی از رژیم غذایی، مقاومت به انسولین، افزایش کلسترول و استاتوز کبدی حفظ می‌نماید. موتاسیون در TLR4 نیز که شناسایی لیپو پلی ساکارید باکتریایی را برعهده دارد از چاقی ناشی از رژیم غذایی و مقاومت به انسولین جلوگیری می‌کند (۶۲).

علاوه بر مکانیسم‌های ایمنی و مکانیسم‌های التهابی، مسیرهای دیگر نیز ممکن است درگیر در ارتباط میان میکروبیوتای روده و سندرم متابولیک باشند. میکروبیوتای ما آنزیم‌هایی را تولید می‌کنند که پلی ساکاریدهای مصرفی را کاهش می‌دهد، که نتیجه‌ی آن افزایش جذب مواد مغذی (به خصوص کربوهیدرات‌ها) است و در نتیجه باعث افزایش فعالیت لیپوژنز کبد، مقاومت به انسولین کبدی و هایپرانسولینمی می‌شود. نشان داده شده که مصرف بالای فیبر غلات با کاهش خطر برای بیماری دیابت نوع ۲ همراه است. اجزای مختلف در رژیم غذایی از جمله فیبر گندم، اینولین، $\beta\beta$ - گلوکاگون جو دوسر، یا نشاسته با محتوای بالای آمیلاز، موارد زیر را تحت تأثیر قرار می‌دهد: جذب گلوکز، کاهش ترشح انسولین و افزایش تولید و جذب اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، با این حال هیچ‌یک از این بررسی‌ها اثرات رژیم غذایی روی میکروبیوتای روده را مورد بررسی قرار نداده‌اند (۶۱).

ارتباط درمانی

علاوه بر رژیم غذایی و آنتی بیوتیک‌ها، شماری از استراتژی‌های پزشکی و جراحی نیز برای دستکاری میکروبیوتای روده وجود دارند. در مقابل آنتی بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها زندگی می‌کنند، که میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا و زنده‌ای هستند که هنگامی که مصرف شوند خواص سودمندی برای سلامت ایجاد می‌کنند، گونه‌های رایج مورد استفاده عبارتند از: بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس و ساکارومایسس. پری بیوتیک‌ها مانند فروکتولیگوساکاریدها، اینولین، لاکتولوز و لاکتوسوکروز

غیرقابل جذب هستند و کربوهیدرات‌های کوتاه زنجیره‌ی تخمیر شده‌ای هستند که به صورت انتخابی رشد و فعالیت میکروارگانیسم‌های کامنسال مفید را تحریک می‌کنند. سینیوتیک‌ها ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها می‌باشند و ترکیباتی هستند که به منظور بهبود کلونیزاسیون پروبیوتیک‌ها در نظر گرفته شده‌اند. بهر روی، نشان داده شده که روش‌های جراحی کاهش وزن خاصی مانند عمل جراحی بای پس معده به روش Roux-en-Y یا به اصطلاح RYGB میکروبیوتای روده را تغییر می‌دهد. ارتباط بالینی آنتی بیوتیک و کاربرد پروبیوتیک بواسطه‌ی استفاده از آن‌ها به عنوان محرک رشد در صنعت کشاورزی پشتیبانی می‌شود.

آنتی بیوتیک‌ها

درمان با آنتی بیوتیک اندوتوکسمی متابولیک و محتوای لیپوپلی ساکارید سکوم را در موش‌های تغذیه شده با غذای پرچرب و موش ob/ob کاهش می‌دهد، در نتیجه عدم تحمل گلوکز، اضافه وزن بدن، و مارکرهای التهابی و استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد. درمان با آنتی بیوتیک، همراه با یک رژیم غذایی حفاظت‌کننده حاوی کازئین هیدرولیز شده، نشان داده شده که باعث کاهش بروز و تاخیر در شروع دیابت در مدل موش می‌شود. با این حال، در یک دوره‌ای که پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو به سرعت درحال افزایش هستند، آنتی بیوتیک‌های تجویزی برای مقابله با چاقی انسان باید به دقت در نظر گرفته شوند. علاوه بر این، استفاده‌ی گسترده از آنتی بیوتیک‌های پیشگیری‌کننده در صنعت دامپروری به عنوان یک ابزار تولید رشد نشان می‌دهد که درمان‌های طراحی شده برای کاهش چاقی ممکن است عواقب ناخواسته‌ای را داشته باشند.

پری بیوتیک‌ها

اثر پری بیوتیک‌ها بر پارامترهای متابولیک در بررسی‌های حیوانی و انسانی بررسی شده است. در موش‌ها، افزودن الیگوفروکتوز به رژیم‌های غذایی استاندارد یا پرچرب به شکلی متناقض انرژی دریافتی و افزایش وزن و توسعه‌ی توده‌ی چربی را کاهش می‌دهد. این اثر ممکن است در افزایش محتوای بیفیدوباکتری‌های روده دخالت داشته باشد، که نشان داده شده که منجر به کاهش اندوتوکسمی، بهبود تحمل گلوکز و ترشح انسولین القاء شده توسط گلوکز و نرمال شدن مارکرهای التهابی می‌شود.

پروبیوتیک‌ها

با توجه به نقش بالقوه‌ی میکروبیوتای روده در اختلالات

متابولیک، منطقی است فرض کنند که بازسازی یا تکمیل جمعیت های میکروبی خاص ممکن است اثر مفید و ... داشته باشد. در واقع، تجویز نوشیدنی های پروبیوتیک به موش عاری از میکروب سازگار شده با میکروبیوتای نوزاد انسان منجر به یک طیف گسترده ای از تغییرات در میکروبیوم و تغییرات در تعادل انرژی و متابولیسم لیپید و آمینواسیدها می شود. مکمل های خوراکی حاوی بیفیدوباکتریوم برای نوزادان موش ممکن است باعث تعدیل افزایش مداوم سطوح اندوتوکسین شود که در اوایل زندگی دیده می شود و نشان داده شده که از دیابت خود ایمنی در یک مدل موش دیابتی غیر چاق جلوگیری می کند (۶۲).

آنتی بیوتیک ها و پروبیوتیک ها، مانند لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم، به عنوان محرک رشد در گاو استفاده می شد. پیشنهاد شده است که استفاده ی بی رویه از آنتی بیوتیک ها و پروبیوتیک ها در گاو ممکن است به طور ناخواسته ای کمک به اپیدمی چاقی کند. عمده ی پری بیوتیک ها در رژیم غذایی آمریکا در دهه ی ۱۹۵۰ به شکل شیره ی ذرت با فروکتوز بالا معرفی می شوند. آیا مواجهه با این پری بیوتیک ها منجر به رانش به سمت میکروبیوم نوع چاق (غالباً فرمیکوت ها) می شود ؟ با روش های جدید متانومیکس ، شاید درک بهتری از اثرات میکروبی این عوامل درمانی بتواند به ما کمک کند تا از تشدید اپیدمی چاقی جلوگیری کنیم و شاید به اثر مورد نظر کنترل وزن دست پیدا کنیم (۶۳).

میکروبیوم روده پس از جراحی RYGB

جراحی بای پس معده به روش Roux-en-Y در بیماران دچار مرض چاقی منجر به کاهش وزن قابل توجه و رفع بیماری های همراه آن (مانند دیابت نوع ۲، فشار خون بالا و آپنه خواب) می شود؛ که بادوام ترین درمان برای چاقی است. با توجه به تغییرات چشمگیر در آناتومی و فیزیولوژی دستگاه گوارش در RYGB، چند گروه تلاش کرده اند تا تغییراتی را که در میکروبیوم دیستال دستگاه گوارش اتفاق می افتد را مشخص کنند. علیت تغییرات در میکروبیوم در نتیجه ی RYGB دشوار است زیرا رژیم غذایی، سطوح PH و مواد مغذی دریافتی، سطوح صفرا و هورمون های موضعی همه به یک باره در حال تغییر هستند. این جراحی به دو منظور انجام می شود؛ این که فرد غذای کمتری میل کند و نیز مواد غذایی کمتری جذب شود. جراحی بای پس معده به روش Roux-en-Y بیشتر حجم معده را خارج از مسیر دهانی-روده ای قرار می دهد؛ حذف این محیط بسیار اسیدی برای بیماران پس از RYGB یک مجموعه ی منحصر به فرد برای استفاده از پروبیوتیک ها ایجاد می کند و با مصرفشان این ارگانیسم ها کمتر از میان می روند (۲۰).

بررسی های فیلوژنتیک در افراد پس از جراحی بای پس معده نشان داد که آرکی های متانوزئیک و گاماپروتئوباکتری ها افزایش یافتند و نیز کلاستریدیوم ها کاهش یافتند (۶۲). گروه دیگری نشان داد که در بیماران بعد از RYGB، مصرف مکمل های همراه با پروبیوتیک های لاکتوباسیلوس (شاخه ی فرمیکوت ها) منجر به از دست دادن وزن بیشتر شد و رشد بیش از حد تعداد کمتری از باکتری ها (اندازه گیری توسط آزمون تنفسی هیدروژن) نسبت به بیماران RYGB که دارونما به آن ها داده شده بود اتفاق افتاد. این مطالعه تولید هیدروژن کمتر را به وسیله میکروارگانیسم های پروبیوتیک نشان می دهد. این یافته با این مشاهده مطابقت دارد که بیماران چاق افزایش از حدی در خانواده ی پری ووتلاسه تولید کننده ی هیدروژن دارند. براین باورند که انتقال هیدروژن میان گونه ای میان گونه های باکتریایی و آرکی ها یک مکانیسم مهم برای افزایش جذب انرژی توسط روده ی بزرگ انسان در افراد چاق است. علاوه بر این، این یافته ها نشان می دهند که ما توانایی بالینی برای تشخیص سطوح باکتریایی با یک آزمایش ساده و تاثیر بر تغییرات فیزیولوژیک با تغییر در میکروبیوم روده را داریم. درک بیشتری از میکروبیوم روده ممکن است باعث کشف اهداف جدید درمانی در دسترس شود (۲۰).

افزایش وزن بعد از پیوند میکروبیوتای مدفوع

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) یک درمان امیدوارکننده برای عفونت با کلاستریدیوم دیفیسیل است. در مطالعه ای یک زن با موفقیت با FMT درمان شد که بعد از دریافت مدفوع از یک دهنده ی سالم ولی چاق، دچار چاقی شده بود. این مورد باعث شد تا بررسی ها بیشتری روی مکانیسم های محور تغذیه -عصبی- میکروبیوتا انجام شود و گزارشی از عواقب بیماری که از دهنده های غیرایده آل برای FMT استفاده می کنند تهیه شود. فرضیه ی تحریک یا کمک FMT به چاقی توسط مدل های حیوانی تایید شد که میکروبیوتای فرد چاق می تواند چاقی را انتقال دهد (۶۴).

ارتباط افزایش وزن با افزایش گونه های لاکتوباسیلوس در فلور روده ی جوجه ها و اردک های تازه متولد شده

میکروارگانیسم هایی که در مواد غذایی حیوانی در اتحادیه اروپا استفاده می شوند عمدتاً سویه های باکتری گرم مثبت متعلق به گونه های باسیلوس، انتروکوکوس، لاکتوباسیلوس، پدیوکوکوس، استرپتوکوکوس و سویه های مخمر متعلق به

گونه های ساکارومایسز سروزیه و کلیورومایسز است. دستکاری میکروبیوتای روده به وسیله ی محرک های رشد تاثیر زیادی روی صنعت دام و طیور دارد. پروبیوتیک ها در ابتدا برای جلوگیری از عارضه ی اسهال در طیور مورد استفاده قرار گرفتند، که آن ها کلونیزاسیون روده ای توسط سالمونلا و کلاستریدیوم پرفرنزنس را کاهش دادند. با این حال، مشخص شد که آن ها حتی در صورت عدم شیوع اسهال از افزایش وزن حمایت می کنند. محققان یک دوز واحد از گونه ی لاکتوباسیلوس را در جوجه های گوشتی تهیه کردند و متوجه شدند که این تلقیح با افزایش وزن قابل توجهی همراه بود (۶۵).

تکنیک های مورد استفاده

تکنیک های موجود برای مطالعه ی ترکیب میکروبیوم به سرعت در حال تغییر است، و هر تکنیکی دارای مزایا و معایب است. تکنیک های قدیمی تر، مانند روش FISH و DGGE، پیشرفتی بیش از کشت های ساده را نشان دادند که آن ها می توانند مقادیر نسبی گونه های شناخته شده را تعیین کنند. با این حال تا حد زیادی توجه کمی به این تکنیک ها می شود، زیرا با ظهور و کاهش هزینه در تکنیک های براساس میکروآرای و تکنیک های ژنومیک (روش های متانژنومیکس)، مشخصات بسیار بیشتری از درصد میکروبیوم و با جزئیات بیشتر در یک بار آزمایش بدست می آید. در حال حاضر رایج ترین روش مورد استفاده، روش های بر پایه ی DNA است که بر شناسایی 16SrRNA میکروبی (دارای نواحی حفاظت شده) تکیه می کنند، زیرا وسعت دادن آن آسان است و نواحی بسیار متغیر آن؛ گونه های میکروبی خاص را به وجود می آورند. این روش ها شامل روش های میکروآرای، توالی یابی سنگر و پایروسکوئینسینگ و تعیین توالی شکاری کل ژنوم می باشند (۲۰).

چشم انداز آینده و نتیجه گیری

شاید توانایی استخراج انرژی از هر نوع مواد غذایی و ذخیره ی آن به عنوان بافت آدیپوز یک ویژگی مفید برای اجداد ما محسوب می شد، زیرا که دسترسی به مواد غذایی در طول سال متغیر بود. امروزه، در دنیای مدرن و توسعه یافته ی ما، که در آن دسترسی ارزان و راحت به غذاهای پرکالری وجود دارد، این "سود" یک نقطه ضعف است، زیرا با اضافه وزن و چاقی عوامل خطرناک عمده ای را برای مجموعه هایی از اختلالات شدید متابولیک نشان می دهد، از جمله دیس لیپیدمی، استئاتوز، فشار خون بالا، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی عروقی و بیماری های التهابی روده. با این حال، دیده شده که اکثر افراد چاق قادر نیستند که به صورت داوطلبانه، تغییرات مادام العمری

در رژیم غذایی و رفتار خود برای کنترل وزن ایجاد کنند. علاوه بر این، تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی بسیار جدید نشان داده که تجمع چربی بیش از حد نتیجه اش نه تنها تعادل انرژی مثبت و کاهش فعالیت فیزیکی است بلکه عوامل فرهنگی و اقتصادی را تحت تاثیر قرار می دهد. پیشرفت های چشمگیری در شناسایی ترکیبات مغذی خاص شده است که هر دو به طور مستقیم به حالت التهابی میزبان و به طور چشمگیری به تغییر اجتماع میکروبی روده وابسته هستند.

همان طور که قبلا در سطح شاخه بررسی شده است، یافت شده که میکروبیوم افراد چاق (به طور عمده فرمی کوت ها) نسبت به باکترئید های غالب در میکروبیوم افراد لاغر؛ بیشتر حاوی ژن های مرتبط با متابولیسم لیپید و کربوهیدرات و تجزیه ی پلی ساکارید های غیرقابل هضم است.

در میان ابزارهایی برای تعدیل کردن میکروبیوتای روده، به نظر می رسد که پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها مهم ترین باشند هرچند اثبات واقعی هنوز محدود است. در انسان ها، چند آزمایش انسانی دلگرم کننده است و به نظر می رسد با توجه به اثر بخشی پری بیوتیک ها و یا پروبیوتیک ها به عنوان عوامل ضدچاقی بسیار امیدوار کننده باشد.

به طور خلاصه، به نظر می رسد که تحقیقات در حال انجام روی میکروبیوتای روده ی انسان؛ در کوتاه مدت اجازه می دهد تا دستکاری مثبت فضای داخلی بدن انسان با استفاده از هر میکروبیوم مناسبی که اثرات ضدچاقی را نشان می دهد، انجام شود و سوبسترای مناسب (پری بیوتیک ها) نیز برای ترویج رشد آن مورد نیاز است (۶۰).

References:

1. Bercik P, Collins SM, and Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology and Motility*, vol.2012; 24(5):405-413.
2. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*.2001;292(5519):1115-1118.
3. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848.
4. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*.2009;136(1):65-80.
5. Backhed F, Ley RE, Sonnenberg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915-1920.
6. Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*.2010;464(7285):59-65.
7. Slack E, et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science*. 2009;325(5940):617-620.
8. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 2010;330(6012):1768-1773.
9. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*.2013; 69: 87-