

## تأثیر میکروبیوم روده بر نارسایی قلبی



بیماری‌های قلبی عروقی، دچار دگرذیسی یا تضعیف می‌شود، و این پدیده در ساختار میکروبیوم‌های بیماری‌های قلبی عروقی مختلف با هم همپوشانی دارند. میکروبیوم بیماران دچار HF در مقایسه با میکروبیوم افراد سالم ناهمگون و ناتوان به نظر می‌رسد. اما سخت است که بفهمیم آیا دگرذیسی میکروبیوم خود باعث HF می‌شود یا این دگرذیسی پیامد HF و همه داروها و بیماری‌های همراه HF است.

به گزارش مامیک، در بررسی‌هایی که روی جانوران انجام شده، چنین به نظر می‌رسد که بسیاری از محصولات میکروبی، مولکول‌های کوچک ساخته شده توسط میکروبیوم، بر فرایند بهبودی قلب از آسیب‌ها، برای نمونه پس از انفارکتوس میوکارد، و یا اندازه‌ی اسکار و هیپرتروفی قلب پس از آسیب، تأثیر می‌گذارند. این مولکول‌های کوچک مشتق از میکروبیوم می‌توانند بر فشار خون نیز تأثیر بگذارند که در HF تنظیم نمی‌شود. فرآورده‌های دیگر میکروبیوم که عملکرد پیش التهابی یا ضد التهابی دارند، بر فیزیولوژی CV و قلب می‌توانند تأثیرگذار باشند.

در دهه گذشته میکروبیوم روده به یک بخش اصلی از پژوهش‌ها تبدیل شده است، اما در این میان عوامل چالش‌زایی بر روند کار پژوهشی بر میکروبیوم وجود دارد. اینها شامل رژیم غذایی، ورزش، سیگار کشیدن، داروها و قرار گرفتن در معرض آلودگی است. وضعیت بیماری نیز بر میکروبیوم تأثیر می‌گذارد و نارسایی قلبی (HF) با برخی دگرذیسی‌های ویژه در تنوع میکروبیوم همراه است. به ویژه، تنوع زیستی روده در HF در سطح پایین تری است. نویسندگان این پژوهش، برخی از تغییرات میکروبیوم مرتبط با HF را مشخص کردند. بزرگسالان مبتلا به HF بیشتر با شیگلا، کمپیلوباکتر و سالمونلا کلونیزه می‌شوند. در همین حال، غلظت گونه‌های باکتریایی مرتبط با اثرات ضد التهابی، از جمله فکالی باکتریوم، بوباکتریوم و بیفیدوباکتریوم در شرایط HF کاهش می‌یابد. افزون بر این، بزرگسالان دچار HF نیز پس از درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، بیشتر در معرض خطر آلوده شدن به کلاسترییدیئید دیفیسیل هستند.

روز به روز نقش گنجینه‌ی میکروب‌های دستگاه کوارش بر بهداشت انسان بیشتر آشکار می‌شود. اثر میکروبیوم بر سلامت قلب هم همواره مورد بحث بوده است، اما در یک گزارش مروری تازه که در ۱۲ اردیبهشت در مجله کالج قلب و عروق چاپ شده، به میکروبیوم روده و چگونگی تأثیر آن بر فیزیولوژی و درمان نارسایی قلبی (Heart Failure) به خوبی پرداخته شده است. سرآغاز ماهنامه خرداد ماه را به برگردان گفتگوی خانم پترا مامیک سرپرست تیم پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه استنفورد کالیفرنیا اختصاص می‌دهیم.

### چکیده

درک بیشتر در مورد میکروبیوم روده و اینکه چگونه ممکن است بر پیشرفت و درمان نارسایی قلب HF تأثیر بگذارد، می‌تواند منجر به رویکرد ویژه شخصی‌سازی برای مدیریت این بیماری شود. میکروبیوم روده پاتوفیزیولوژی (HF) را تعدیل می‌کند، به پیشرفت بیماری و پاسخ‌های درمانی کمک می‌کند و نوید بخش یک نشانگر زیستی جدید است. آگاهی از همکنش میان میکروبیوم روده، رژیم غذایی و داروها می‌تواند روش‌های نوآورانه‌ای را برای مدیریت بیماران دچار نارسایی قلبی فراهم کند.

به گفته‌ی سرپرست پژوهش: درگذر سال‌های گذشته، ما درک بیشتری در مورد اهمیت میکروبیوم روده در پیوند با کارکرد کلی بدنمان به دست آورده‌ایم و اگر چه سیستم قلبی عروقی (CV) و خود قلب از روده دور است، ولی ما از اثر میکروبیوم روده بر سیستم (CV) و فیزیولوژی (HF) آگاهی یافته‌ایم. ما همچنین آموخته‌ایم که میکروبیوم بسیار شخصی شده است و به نظر می‌رسد که تحت تأثیر بسیاری از عوامل درونی و بیرونی قرار می‌گیرد. به ویژه درباره‌ی بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)، ما همیشه می‌دانستیم که رژیم غذایی و سبک زندگی بخشی از خطرات محیطی است، و اکنون باور داریم که میکروبیوم روده ممکن است یکی از عوامل میانجی این خطر باشد. بررسی روی میکروبیوم روده دشوار است و ما درست در آغاز این نوع پژوهش‌ها هستیم. اما ما آموخته‌ایم که میکروبیوم در روند بسیاری از بیماری‌ها، از جمله بسیاری از

## رژیم غذایی پرفیبر ممکن است مفید باشد

امروزه یکی از زمینه‌های مورد علاقه پژوهشگران، نقش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه است که محصول جانبی میکروب‌های روده هستند که فیبر را هضم می‌کنند. به نظر می‌رسد این اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، اثر مثبتی بر فیزیولوژی میزبان دارند. آنها ضد التهاب هستند، فشار خون را کاهش می‌دهند و به نظر می‌رسد از قلب در برابر زخم و هیپرتروفی پس از آسیب محافظت می‌کنند. در بیماران دچار به نارسایی قلب (HF)، میکروب‌های روده که این اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه را می‌سازند، به میزان چشمگیری از روده تخلیه می‌شود.

آنها کانون توجه هستند، زیرا این اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه زمانی تولید می‌شوند که باکتری‌های روده فیبر غذایی را تجزیه می‌کنند و شایمندی اثر مفید خوردن یک رژیم غذایی با فیبر بالا را افزایش می‌دهد.

یکی دیگر از فراورده‌های جالب توجه میکروبیوم روده تری متیل آمین-ان-اکسید (TMAO) است که با داشتن اثرات پرواتروژنیک و پروتروموتیک، نقش و تاثیر منفی در بازسازی قلب در مدل HF موش داشته است. این ماده از تجزیه ی مواد غذایی مانند ال-کارنیتین و فسفاتیدیل کولین موجود در غذاهای با منشاء حیوانی، به ویژه گوشت قرمز، بدست می‌آید. اگرچه هنوز خیلی زود است که بر اساس این یافته‌ها توصیه‌های غذایی خاصی ارائه شود، مامیک خاطر نشان کرد که تصور می‌شود رژیم غذایی با فیبر بالا مفید است. پژوهش‌ها بر روی جیره‌های خوراکی بسیار سخت است و داده‌ها تا کنون محدود است، اما اگر بخواهیم موارد را خلاصه کنیم، چنین به نظر می‌رسد که رژیم غذایی مبتنی بر گیاه مانند رژیم‌های مدیترانه‌ای و DASH، از برخی از فاکتورهای خطر آفریننده ی نارسایی قلب پیشگیری می‌کنند و روند پیشرفت بیماری را کند می‌کنند.

یکی از توصیه‌های اصلی در این رژیم‌ها مصرف زیاد فیبر در خوراکی است. خوردن سبزیجات، میوه‌ها، حبوبات، آجیل و مصرف کمتر غذاهای فرآوری شده و گوشت قرمز است. مامیک سرپرست پژوهش در این باره گفت: به طور کلی، من فکر می‌کنم همه مردم باید پیرو چنین رژیم غذایی باشند، اما به طور خاص برای بیماران با نارسایی قلبی خود، یک رژیم غذایی گیاهی با مقدار فیبر بالا توصیه می‌کنم.

## گوناگونی بسیار در ترکیب میکروبیوم

این بررسی همچنین ایده شخصی سازی رژیم غذایی یا

درمان‌های خاص وابسته به ترکیب میکروبیوم روده هر کس را مورد بررسی قرار داده است.

مامیک توضیح داد: ترکیب میکروبیوم بین مردم، بسیار ناهمگون است. همپوشانی بسیار کمی بین افراد وجود دارد، حتی در میان افراد یک خانواده؛ به نظر می‌رسد بیشتر به محیط مربوط می‌شود و افرادی که باهم زندگی می‌کنند، در میکروبیوم آنها بیشتر همگونی وجود دارد. ما هنوز در تلاشیم تا بفهمیم چه چیزی باعث این تفاوت‌ها می‌شود. تصور می‌شود که این تفاوت‌ها ممکن است برآمده از پاسخ به یک رژیم غذایی یا تاثیر دارویی خاص باشد. برای نمونه، همه باکتری‌ها نمی‌توانند انواع فیبرهای مشابهی را هضم کنند، بنابراین همه یکسان به یک رژیم غذایی پرفیبر واکنش نشان نمی‌دهند. این احتمالاً به دلیل تفاوت در ترکیب میکروبیوم آنها است.

مثال دیگر پاسخ بیماران مبتلا به نارسایی قلبی به داروی دیگوکسین است، که توسط یک سویه خاص باکتری در روده متابولیزه می‌شود. سمیت یا اثربخشی دیگوکسین به میزان این سویه باکتریایی وابسته است که باهم مربوط به رژیم غذایی است.

## نیاز به ثبت داده‌های میکروبیوم در Biobanks

در این بررسی خواستار یک رویکرد سیستماتیک تر برای جمع آوری داده‌ها در مورد میکروبیوم شده است. مامیک پیشنهاد کرد: هم اکنون برای تحقیقات پزشکی، نمونه‌های خون به طور معمول جمع آوری، ذخیره و تجزیه و تحلیل می‌شوند. من فکر می‌کنم ما نیز باید نمونه‌های مدفوع را به همین روش برای کندوکاو میکروبیوم جمع آوری کنیم.

باید این داده‌ها را جمع آوری کرد. ما به دنبال این هستیم که چه باکتری‌هایی در آنجا وجود دارد، کارکرد آنها چیست، شیوه دگرگونی آنها در طول زمان، با رژیم غذایی یا دارو چگونه است. آیا می‌توانیم از داده‌های میکروبیوم برای پیش بینی اینکه چه کسی به یک داروی خاص پاسخ می‌دهد استفاده کنیم. مامیک معتقد است که در آینده، تجزیه و تحلیل میکروبیوم می‌تواند مبنای تصمیم‌گیری در باره ی تغذیه مناسب برای تندرستی افراد و مشخص کردن ویژه گی‌های بیماران برای درمان‌های شخصی باشد. واضح است که میکروبیوم می‌تواند بر سلامتی تأثیر بگذارد و میکروبیوم ناتوان بر میزبان تأثیر منفی می‌گذارد، اما کارهای زیادی برای انجام دادن وجود دارد. ما باید چیزهای بیشتری در مورد آن یاد بگیریم، اما نباید فرصت را برای انجام این کار از دست دهیم.

## نکات برجسته ی پژوهش

• عملکرد روده در موارد HF به دلیل اضافه بار حجمی، کاهش برون ده قلبی و تحریک آدرنرژیک به خطر می افتد. این منجر به ایسکمی دیواره روده و افزایش نفوذپذیری، و افزونی چرخه ی میکروبها و فرآورده های آنها به طور منظم در جریان خون می شود. به نوبه خود، این میکروبها و محصولات تا حد زیادی مسئول التهاب سیستمیک با درجه پایین شناخته شده در موارد HF هستند.

• عواملی دیگر در مبتلایان به نارسایی قلب باعث افزایش بیشتر نفوذ پذیری روده ها می شود، مانند: رژیم غذایی به سبک غربی، سبک زندگی بی تحرک، اختلال در ریتم شبانه روزی و افزایش سن

• متابولیت های برآمده از میکروبیوم حدود ۱۰٪ از همه ی متابولیت های در گردش در میان انسان ها را تشکیل می دهند.

این بررسی متابولیت های خاصی را که بر HF تأثیر می گذارد برجسته کرد:

■ لیپوپلی ساکاریدها باعث تولید سیتوکین های التهابی و القای مقاومت به انسولین و آتروژنومبوز می شوند که منجر به اختلال عملکرد قلب می شود.

■ در مقابل، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه التهاب سیستماتیک را کاهش داده و باعث تقویت سد روده می شوند. این مولکول ها برای بازسازی قلب مفید هستند. اگرچه غلظت این اسیدها در موارد HF کاهش می یابد.

■ TMAO یک متابولیت وابسته به مصرف ال-کارنیتین رژیمی و (فسفاتیدیل) کولین است که بیشتر در فرآورده های جانوری یافت می شود. TMAO دارای اثرات آتروژنیک و ترومبوتیک و همچنین اثرات منفی بر بازسازی قلب در مدل های موش بوده است.

■ فناسیتیل گلوتامین انقباض قلب را کاهش می دهد و بیان ژن ناتریوتیک را القا می کند و بزرگسالان مبتلا به HF نیز سطح متوسط بالاتری از این متابولیت دارند.

• ارگانسم ها و محصولات پاتولوژیک کشف شده در HF و سایر بیماری های قلبی متابولیک و همچنین بیماری های غیرقلبی مانند بیماری التهابی روده هستند.

• اندازه گیری بیومارکرها ی میکروبیوم در طبقه بندی خطر بیماران مبتلا به HF، نویدبخش است. همچنین ممکن است به ارزیابی پاسخ بیماران به درمان بدون توجه به نشانه ها کمک کند. از میان بیومارکرها روی TMAO بیشترین مطالعه انجام شده و

به طور چشمگیری با طبقه بندی کارکردی (Functional class) و ناکارآمدی دیاستولیک وابستگی دارد.

بسیاری از داروهای قلبی توسط میکروب های روده متابولیزه می شود، از جمله مهارکننده های رنین-آنژیوتانسین، بتا بلوکرها، استاتین ها، دیگوکسین و عوامل ضد پلاکتی. میکروبیوم ممکن است به راهنمایی پزشکان در انتخاب درمان های HF در آینده کمک کند.

• یک کارآزمایی تصادفی شده از مخمر پروبیوتیک *Saccharomyces boulardii* در بین بیماران مبتلا به HF کسر جهشی پایدار کاهش یافته نتوانست عملکرد قلب را در مقایسه با مراقبت استاندارد به تنهایی بهبود بخشد. تحقیقات کافی در مورد اثرات سایر پروبیوتیک ها وجود ندارد.

• نویسندگان رژیم غذایی گیاهی یا مدیترانه ای را برای بهبود نتایج HF توصیه می کنند. این رژیم ها ممکن است تا حدی با ارائه پیش سازهایی برای اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه اثر داشته باشند.

• مصرف گوشت قرمز مقادیر زیادی TMAO تولید می کند. با این حال، سطح TMAO به طور قابل توجهی در عرض چند هفته پس از توقف مصرف گوشت قرمز کاهش می یابد.

## پیامدهای بالینی

• HF با سطوح پایین تری از تنوع زیستی در روده مرتبط است. بزرگسالان مبتلا به HF بیشتر با شیگلا، کمپیلوباکتر و سالمونلا کلونیزه می شوند. در همین حال، غلظت گونه های باکتریایی مرتبط با اثرات ضد التهابی، از جمله فکالی باکتریوم، یوباکتریوم و بیفیدوباکتریوم در شرایط HF کاهش می یابد.

• اگرچه اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می توانند اثرات مفیدی در بزرگسالان مبتلا به HF داشته باشند، سایر متابولیت ها از جمله TMAO، فنیل استیل گلوتامین و لیپوپلی ساکاریدها با اثرات متابولیکی منفی همراه هستند که می توانند HF را بدتر کنند.

• تیم مراقبت های بهداشتی باید رژیم های غذایی مبتنی بر گیاه را برای ترویج میکروبیوم سالم و نتایج بهتر در موارد HF تشویق کنند.

منبع:

<https://www.medscape.org/viewarticle/992358>