

ارتباط دیسبیوز میکروبیوتای روده با بیماری‌های قلبی و عروقی

● دکتر حبیب ضیغمی

استاد میکروب شناسی، فلوشیپ علوم
آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، ایران

zeigami@zums.ac.ir



● الهام رسولی

دانشجوی ارشد میکروب شناسی، گروه
میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی
زنجان، ایران



چکیده

براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت WHO، بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) موجب مرگ ۱۷/۹ میلیون نفر در سال در سراسر جهان می‌شوند که معادل ۳۱ درصد از کل مرگ‌ها می‌باشد. از این تعداد، ۸۵ درصد به طور مستقیم با سکته مغزی و حمله قلبی مرتبط هستند. CVD اصطلاحی است که برای توصیف انواع بیماری‌ها و اختلالاتی که رگ‌های خونی و در نهایت قلب را تحت تأثیر قرار می‌دهند استفاده می‌شود. آترواسکلروز، نارسایی قلبی و فشار خون بالا عواملی هستند که می‌توانند منجر به CVD شوند. میکروبیوتای روده به تریلیون‌ها میکروارگانیسم مشترک در روده اطلاق می‌شود که به نسبت معینی در روده قرار دارند که تعادل آن‌ها به راحتی توسط مصرف غذا، سبک زندگی و محیط به هم می‌خورد. شواهد بسیاری از تأثیر میکروبیوتای روده بر فشار خون و عوارض آن مانند بیماری مزمن کلیه، سکته مغزی، نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد وجود دارد. میکروبیوتای روده و متابولیت‌های روده با افزایش فشار خون، دیس لیپیدمی و التهاب سیستمیک در ارتباط بوده و به عنوان ریسک فاکتورهای MI مطرح می‌باشند. میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA)، لیپوپلی ساکاریدها (LPS) و تری متیل آمین-N-اکسید (TMAO) بر سلامت قلب و عروق تأثیر می‌گذارند. ترکیب میکروبیوتای روده تا حد زیادی با قرار گرفتن در معرض عوامل غذایی تعیین می‌شود. شناسایی دیس بیوز میکروبیوتای روده در بیماری‌های مختلف و

تعیین رابطه علی بین میکروبیوتای روده و بیماری می‌تواند در فرمول بندی مداخلات درمانی و کاهش عوارض مرتبط با آن مفید باشد. از آنجایی که CVD علت اصلی مرگ و میر در سطح جهان است، بررسی میکروبیوتای روده به عنوان یک منبع مداخله، یک راه جدید و از نظر بالینی مرتبط برای تحقیقات آینده است.

واژه‌های کلیدی: دیسبیوزیس، میکروبیوتای روده، بیماری‌های قلبی و عروقی

مقدمه

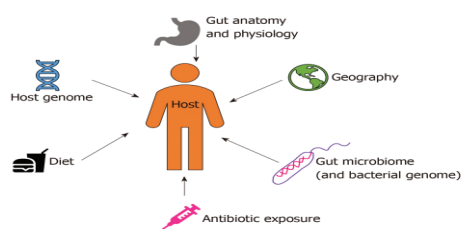
بیماری قلبی عروقی (CVD)، با افزایش نرخ شیوع و مرگ و میر آن، هم تهدیدهای سلامتی و هم بار اقتصادی را برای جامعه ما به دنبال دارد. به عنوان یک بیماری مزمن پیشرونده، ایجاد CVD ها اغلب با عوامل خطر مانند چاقی، دیابت نوع ۲ و فشار خون بالا شروع می‌شود، که بیشتر آن‌ها به طور غیر قابل برگشتی به ساختار عروق آسیب می‌رسانند و در نهایت منجر به نتایج بالینی مضر مانند ترومبوز شریانی و سکته ایسکمیک می‌شوند. در حالی که وراثت را تنها می‌توان برای کمتر از ۲۰ درصد بروز CVD ها مقصر دانست، وضعیت رژیم غذایی و تغذیه دو محرک با تأثیرات عمیق‌تر و ماندگارتر هستند (۱).

میکروبیوتای روده انسان شامل بیش از ۱۰ تریلیون میکروارگانیسم از جمله باکتری‌ها، آرکی‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها و قارچ‌ها است (۲). میکروبیوتای روده انسان عمدتاً از ۵ شاخه (Phylum) باکتریایی شامل باکتریوتیدتس، فیرمیکوتس، اکتینوباکتری‌ها، پروتئوباکتری‌ها و وروکومیکروبا



میکروبیوتا را تشکیل می‌دهند (۲). مواد مغذی توسط کلونی میکروب‌ها در روده از طریق مسیرهای پروتئولیتیک و ساکارولیتیک هضم می‌شوند (۱۲). از طریق مسیر ساکارولیتیک، میکروبیوتای روده زنجیره‌های کوچک قند را متابولیزه می‌کند و SCFA تولید می‌کند. در مسیر کاتابولیک، میکروب‌ها از آنزیم‌ها برای تخمیر پروتئین‌ها، تأثیر بر تولید SCFA و افزایش مکان‌های متابولیک مانند فنل استفاده می‌کنند (۱۳). میکروبیوتای روده فعالیت گوارشی را افزایش می‌دهد. همچنین عملکرد لایه‌های مخاطی روده را کنترل می‌کند و مواد مغذی و متابولسم را حفظ می‌کند. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده بافت ایمنی را فراهم می‌کند و بیماری زایی میکروارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد (۲).

عملکرد میکروبیوتای روده وابسته به فاکتورهای مختلفی مانند ژنتیک، جنس، نژاد، سن، وزن، شرایط بهداشتی، فاکتورهای محیطی و اجتماعی - اقتصادی مانند رژیم غذایی، سیگار کشیدن، مصرف الکل، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهایی مانند آنتی‌هیستامین‌ها، ضد افسردگی‌ها و متفورمین می‌باشد. مطالعات قبلی نشان داده است که رژیم غذایی غربی که شامل مصرف زیاد کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها و کاهش مصرف فیبر می‌باشد، همچنین مصرف آنتی‌بیوتیک و مواجهه با باکتری‌های خاص ممکن است نقشی در دیسبیوز روده ایفا کنند.



شکل ۱. عوامل مؤثر بر رشد میکروبیوم روده. عوامل مختلفی مانند ژنتیک، آناتومی دستگاه گوارش، محیط زندگی، تنوع فلور طبیعی بدن، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و رژیم غذایی می‌توانند بر رشد و تنوع میکروبی میکروبیوتای روده مؤثر باشند.

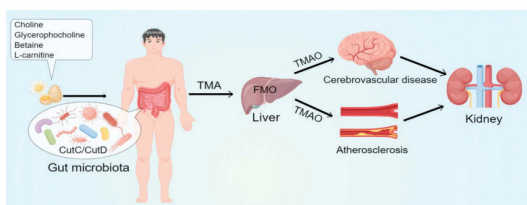
میکروبیوتای روده از طریق مخاط روده با میزبان در تعامل

تشکیل شده است (۳). اگرچه بیش از ۹۰ درصد از باکتری‌های موجود در روده یک فرد بالغ سالم از شاخه‌های باکتریوتیدس (عمدتاً گرم منفی) و فیرمیکوتس (عمدتاً گرم مثبت) تشکیل شده است، به هر حال ترکیب باکتریایی میکروبیوتای روده در هر انسان ممکن است متفاوت باشد (۴). تنوع و فراوانی گونه‌های خاص (یعنی گونه، جنس و خانواده) در میکروبیوتای روده نقش کلیدی در تعدیل سلامت انسان دارد (۵). فعل و انفعالات میکروبیوتای روده و میزبان نقش مهمی در تنظیم فیزیولوژی بدن انسان ایفا می‌کند (۶). مطالعات اخیر نشان داده است که تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده (دیسبیوزیس) ممکن است با ایجاد و پیشرفت برخی اختلالات مانند بیماری التهابی روده (IBD)، سرطان‌های دستگاه گوارش (CRC)، دیابت، چاقی، فشار خون، اختلالات کلیوی و بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط باشد (۲). تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده در انواع شرایط بهداشتی، از جمله دیابت نوع ۲، بیماری التهابی روده، آسم، اختلالات روانپزشکی و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی مشاهده شده است. علاوه بر این، نشان داده شده است که چندین متابولیت روده با متابولسم و سیستم عصبی تعامل دارند و بر حساسیت انسولین، تعادل انرژی و تنظیم اشتها تأثیر می‌گذارند. برخلاف راهبردهای پیشگیرانه و درمانی فعلی، انتظار می‌رود مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در دهه آینده بیشتر افزایش یابد. شواهد بسیاری نقش میکروبیوتای روده را در بیماری قلبی عروقی توصیف می‌کنند که به طور بالقوه اهداف درمانی جدیدی را ارائه می‌دهند (۷). برخی از مطالعات بالینی همچنین گزارش کرده‌اند که باکتری‌ها و LPS که از مجرای روده عبور می‌کنند، وارد گردش خون سیستمی می‌شوند و از طریق تحریک مونوسیت، سیستم ایمنی التهابی را فعال می‌کنند (۸-۱۰). افزایش قابل توجه متابولیت‌های باکتری‌های روده (LPS و D-لاکتات) با التهاب سیستمیک مرتبط می‌باشد و حوادث نامطلوب قلبی عروقی را پیش بینی می‌کند (۱۱).

عملکرد میکروبیوتای روده و متابولیت‌های آن

انواع مختلفی از میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها و ویروس‌ها در بدن وجود دارند. کلنی‌های میکروبی زنده می‌مانند و از طریق همزیستی با میزبان، به طور جمعی

کولین و لسیتین که در محصولات غذایی از جمله گوشت و تخم مرغ یافت می‌شوند مؤثر هستند (۱۸). تولید TMAO از فسفاتیدیل کولین رژیم غذایی به متابولیسم میکروبیوتای روده بستگی دارد. افزایش سطح TMAO با افزایش خطر بروز حوادث ناگوار قلبی عروقی مرتبط است (۱۹). ساوی و همکاران دریافتند که TMAO باعث آزاد سازی یون‌های کلسیم در سلول‌های عضله قلب موش‌های سالم می‌شود و بنابراین انقباض آن‌ها را تغییر می‌دهد (۲۰، ۲۱). سطوح بالاتر TMAO در شریان‌ها رسوب کلسترول از گردش خون را افزایش می‌دهد و به تصلب شرایین کمک می‌کند (۲). سطح پلاسمایی TMAO به طور قابل توجهی پس از تجویز آنتی بیوتیک‌ها سرکوب شده و پس از قطع آنتی بیوتیک‌ها دوباره ظاهر می‌شود (۱۹). علاوه بر این، سطح TMAO در زنان بالاتر است، که احتمالاً به دلیل بیان متفاوت آنزیم کبدی MBO3 و میزان دفع بالاتر در مردان است. TMAO عمدتاً از طریق کلیه‌ها از طریق ۲ روش فیلتراسیون گلومرولی و ترشح لوله‌ای دفع می‌شود که دلیلی برای افزایش سطح TMAO و کاهش عملکرد کلیه است (۷). از این رو، سطوح TMAO پلاسما ممکن است نشانگرهای بالقوه‌ای برای پیش‌بینی خطرات حوادث قلبی عروقی در بیمارانی باشد که با درد قفسه سینه مراجعه می‌کنند.



شکل ۲. تولید و متابولیسم TMAO. غذای غنی از کولین، گلیسروفوکولین، بتائین و L- کارنیتین توسط سیستم CutD/CutC فلور روده هضم و تجزیه می‌شود تا TMA تولید شود. TMA بیشتر در کبد توسط FMO به TMAO اکسید می‌شود، که سپس بر روی اندام‌های سیستمیک، به طور عمده سیستم قلبی عروقی عمل می‌کند. در نهایت، TMAO توسط کلیه‌ها دفع می‌شود. اسیدهای صفراوی اولیه به مولکول‌های استروئیدی

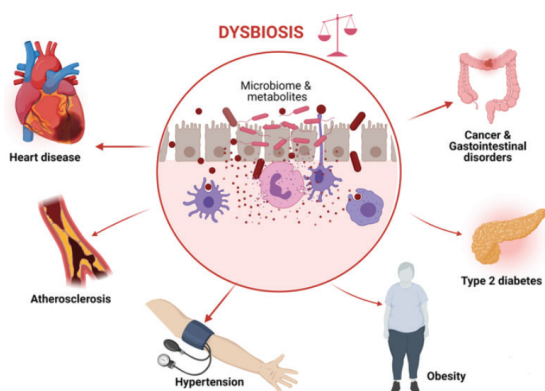
می‌باشد. در یک فرد سالم، اپیتلیوم روده محکم و به هم متصل است و سلول‌های ایمنی روده از سد روده محافظت می‌کنند. با این حال، تحت برخی شرایط، عملکرد سد روده مختل می‌شود و میکروبیوتای روده مواد مضر را متابولیزه می‌کنند که می‌تواند از سد روده عبور کرده و وارد جریان خون شود. اختلال در دیواره روده، انتقال اندوتوکسین‌ها، عناصر میکروبی و متابولیت‌های میکروبی را به گردش خون سیستمی تسهیل می‌کند که این امر ممکن است پاسخ‌های ایمنی را تحریک کرده و التهاب سیستمیک ایجاد کند (۲، ۱۴). تعامل بین میکروبیوتای روده و میزبان انسان که از طریق دریافت رژیم غذایی (نوعی قرار گرفتن در معرض محیط) رخ می‌دهد، منجر به تولید متابولیت‌هایی می‌شود که ممکن است در پیشرفت بیماری‌های قلبی مؤثر باشند (۲). گوشت (به ویژه گوشت قرمز) علاوه بر محتوای بالای کلسترول، حاوی کارنیتین است، در حالی که زرده تخم مرغ حاوی فسفاتیدیل کولین است. هر دو توسط میکروبیوم روده به تری متیل آمین تبدیل می‌شوند و به نوبه خود در کبد به اکسیدتری متیل آمین تبدیل می‌شوند (۱۵). متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوتای روده عبارتند از تری متیل آمین N-اکسید (TMAO)، اسیدهای صفراوی (BAs)، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)، اسید پروتوکتچوئیک (PCA) و سایر متابولیت‌ها، مانند فینیل استیل گلوتامین، پی کرسیل سولفات، ایندوکسیل سولفات (IS)، انترولاکتون و H2S (۱۶). یکی از متابولیت‌های معروف غذاهای چرب، تری متیل آمین N-اکسید (TMAO)، پس از تجزیه کولین، فسفاتیدیل کولین، ال-کارنیتین و سایر مواد مغذی حاوی تری متیل آمین (TMA) توسط تری متیل آمین لیاز تشکیل می‌شود که اکنون به عنوان عامل ترومبوز و تصلب شرایین و سایر موارد بیماری‌های متابولیک مانند دیابت، چاقی و غیره شناخته شده است. علاوه بر این، محصولات اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFA) مانند استات، پروپیونات و بوتیرات که در روده از تخمیر کربوهیدرات‌های غیر قابل هضم تشکیل می‌شوند، با تنظیم فشار خون، تنظیم متابولیک و عملکرد سد روده مرتبط هستند (۱۷). TMA توسط میکروب‌های روده تولید می‌شود، در درجه اول میکروب‌های خانواده کلستریدیا و انتروباکتریاسه در تخریب مواد مغذی مانند کارنیتین،



شکل ۳. میکروبیوتای روده و مسیرهای مولکولی احتمالی مرتبط با قلب و عروق و بیماری‌های متابولیک قلبی. BAT نشان دهنده بافت چربی قهوه‌ای است. FXR: گیرنده X farnesoid; GLP: پپتید شبه گلوکاگون؛ GPR: گیرنده جفت شده با پروتئین G. LPS: لیپوپلی ساکارید؛ PYY: پپتید YY؛ TLR: گیرنده؛ TMA: تری متیل آمین و TMAO: تری متیل آمین-N-اکسید.

❑ دیسبیوز میکروبیوتای روده و CVDs

«محور روده-قلب» در سال‌های اخیر تحقیقات در مورد CVD و میکروبیوتای روده پیشنهاد و مورد مطالعه قرار گرفته است.



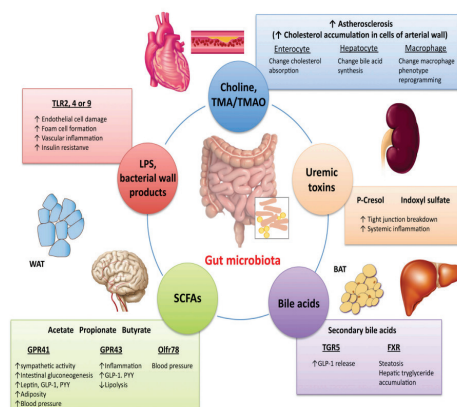
شکل ۴. بیماری‌های همراه با دیسبیوزیس روده‌ای. تغییرات غیر طبیعی در ترکیب میکروبیوتا (دیسبیوز) به طور مثبت با پاتوژنز و انتشار بیماری‌های قلبی، تصلب شرایین، فشار خون بالا، چاقی، دیابت نوع ۲، سرطان و اختلالات گوارشی مرتبط است.

❑ ۱- فشارخون BP

فشار خون بالا مهم‌ترین عامل خطر قابل اصلاح برای بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) است (۲۶). اگر چه تصور می‌شود که فشار خون بالا توسط ترکیبی از عوامل ژنتیکی و سبک زندگی ایجاد می‌شود، مطالعات ارتباط

اشاره دارند که از تجزیه کلسترول در کبد حاصل می‌شوند. بیشتر آن‌ها به کبد بازیافت می‌شوند، در حالی که بقیه وارد روده می‌شوند. جایی که آن‌ها توسط میکروبیوتای روده به اسیدهای صفراوی ثانویه تبدیل می‌شوند (۲۲). اسیدهای صفراوی ثانویه‌ای که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند عبارتند از: دئوکسی کولیک اسید (DCA)، اسیدلیتوکولیک (LCA) و اسید اورسوداکسی کولیک (UDCA) که باعث فعال شدن ماکروفاژها و سپس تولید سایتوکین‌های التهابی می‌شوند (۲۳). جالب توجه است، محققان دریافتند که غلظت کم اسیدهای صفراوی ثانویه اثرات ضد التهابی دارد، در حالی که غلظت‌های بالا در عوض باعث آسیب می‌شوند.

اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه SCFAs که توسط تخمیر فیبر در روده بزرگ تولید می‌شوند، شامل سه محصول اصلی به نام‌های استات، پروپیونات و بوتیرات هستند که همگی حاوی کمتر از شش کربن هستند. این متابولیت‌های مولکولی کوچک جدا از این که مواد مغذی و منابع انرژی برای سلول‌های اپیتلیال روده هستند، می‌توانند وارد گردش خون شوند، در تنظیم ایمنی و تعدیل التهاب یا با اتصال به گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (GPCRs) یا با مهار هیستون داستیلازها (HDACs) شرکت کنند و در نتیجه بر هموستاز روده و بیماری‌های میزبان تأثیر می‌گذارند (۲۴). از بین رفتن باکتری‌های تولید کننده بوتیرات باعث نشت غیرفعال سموم میکروبی مانند LPS می‌شود که این سموم به TLR ها و سایر گیرنده‌های ذاتی سیستم ایمنی متصل و باعث التهاب می‌شوند (۲۵).



ژنومی نشان داده است که تنها بخش کوچکی (>۵٪) از بروز فشار خون بالا را می‌توان با ژنتیک توضیح داد (۲۷). کاهش تنوع میکروبی در هر دو مدل حیوانی فشار خون بالا و نمونه‌های انسانی مشاهده شده است. مطالعات انسانی مبتنی بر جمعیت، ارتباط قابل توجهی را بین متابولیت‌های میکروبی و BP نشان داده است (۲۸). چندین مطالعه حیوانی تفاوت‌های ترکیبی را در میکروبیوتای روده مدل‌های حیوانی برای فشار خون بالا گزارش کرده‌اند، این تفاوت‌ها شامل فراوانی کمتر باکتری‌های تولید کننده SCFA، فراوانی بیشتر باکتری‌های مولد لاکتات (۲۹)، پروتئوباکتر و سیانوباکتر (۳۰) در مقایسه با حیوانات کنترل است. در مطالعه انجام شده توسط لی و همکاران، در مقایسه با افراد سالم، غنا و تنوع میکروبی به طور چشمگیری کاهش دارد. پرووتلا بر انتروتیپ روده غالب بوده، ترکیب متاژنومیک متمایز بوده و با کاهش باکتری‌های مرتبط با وضعیت سالم و رشد بیش از حد باکتری‌هایی مانند پرووتلا و کلبسیلا در هر دو جمعیت بیش از فشار خون و فشار خون بالا مرتبط می‌باشد. تغییرات متابولیسم میزبان با بیش فشار خون یا فشار خون بالا به طور نزدیک با دیس بیوز میکروبیوم روده مرتبط است. علاوه بر این، با پیوند مدفوع از اهدا کنندگان انسان دارای فشار خون بالا به موش‌های بدون میکروب، افزایش فشار خون قابل انتقال از طریق میکروبیوتا مشاهده می‌شود که نشان دهنده نقش مؤثر میکروبیوتای روده در فشار خون بالا است (۳۱). تقریباً در همه مطالعات، فشار خون بالاتر با تنوع آلفای کمتر میکروبیوتای روده مرتبط می‌باشد. علاوه بر این، فراوانی بیشتر میکروبیوتای گرم منفی از جمله کلبسیلا، پاراباکتریوئیدس، دسولفوویبریو و پرووتلا با فشار خون بالاتر مرتبط بودند. باکتری‌های گرم منفی منبعی از لیپوپلی ساکاریدها LPS هستند که به نام اندوتوکسین‌ها نیز شناخته می‌شوند و پیش التهابی هستند. در مقابل، باکتری‌های تولید کننده SCFA از جمله رومینوکوکاسه، روزبوری و گونه‌های فکالی باکتریوم در بیماران مبتلا به فشار خون در مقایسه با بیماران مبتلا به فشار خون نرمال کمتر بودند (۷). به طور خلاصه، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که یک ارتباط علی بین ترکیب میکروبیوتای روده و تنظیم

فشار خون وجود دارد. مطالعات مقطعی در افراد انسانی، تفاوت‌های خاصی را از جمله باکتری‌های تولیدکننده SCFA کمتر و گونه‌های گرم منفی بالاتر، در ترکیب میکروبیوتا بین افراد مبتلا به فشار خون بالا و گروه کنترل نشان می‌دهد. این تفاوت‌ها به نقش SCFAs و LPS در فشار خون بالا اشاره دارد.

۲- آترواسکلروز و ترمبوز شریانی

آترواسکلروز (تصلب شریانی) که در ابتدا مربوط به دیس لیپیدمی، تجمع غیرطبیعی ماکروفاژها و تولید انبوه سایتوکین‌های التهابی است، به عنوان یک بیماری التهابی مزمن در نظر گرفته می‌شود که زمینه ساز CVD های مرحله پایانی مانند سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد یا نارسایی قلبی است. پارگی پلاک آترواسکلروتیک به احتمال زیاد باعث ترومبوز شریانی در جای دیگر شده (ایجاد لخته خونی در شریان‌ها) که منجر به عواقب مضر می‌شود (۳). در آترواسکلروز، تجمع کلسترول در دیواره عروق منجر به تبدیل ماکروفاژها به سلول‌های کف پس از جذب فاگوسیتی ذرات چربی می‌شود. اکسیداسیون لیپیدها منجر به تبلور کلسترول، فعال شدن التهاب و تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-alpha و IL-1B می‌شود (۳۲). آترواسکلروز یک فرآیند چند عاملی است که متابولیسم لیپید، التهاب، پیری عروق و فشار خون به عنوان عوامل کلیدی در آن نقش دارند. آترواسکلروز ارتباط نزدیکی با سفتی شریان دارد که به دلیل از بین رفتن الیاف الاستیک و ضخیم شدن دیواره شریان‌ها ایجاد می‌شود. سفتی شریان با افزایش سن تمایل به افزایش دارد و منجر به سیستم شریانی با سازگاری کمتر و سرعت موج پالس بالاتر می‌شود (۳۳، ۳۴). کورن و همکاران ابتدا DNA باکتریایی را در پلاک‌های آترواسکلروتیک شناسایی کردند و نشان دادند که مقدار DNA با نفوذ لکوسیت‌ها در پلاک‌ها مرتبط می‌باشد (۳۵). یک پلاک آترواسکلروتیک به عنوان یک محیط میکروبی نشان داده شده است که حاوی میکروب‌هایی مانند استرپتوکوکوس، سودوموناس، کلبسیلا، گونه‌های ویونلا و کلامیدیا پنومونیه می‌باشد. (۳۷-۳۵). در انسان، مطالعات مقطعی، فراوانی بالاتر جنس کولینسلا،



حاد میوکارد (AMI) در اثر نکرز میوکارد به دلیل کاهش حاد یا مداوم در جریان خون شریان کرونر و کمبود اکسیژن ایجاد می‌شود. AMI اغلب با آریتمی بدخیم، شوک قلبی و حتی مرگ ناگهانی همراه است (۴۴).

در مدل موش انفارکتوس حاد میوکارد AMI، غنی‌سازی شاخه Synergistetes، خانواده Lachnospiraceae، شاخه اسپروکت‌ها، خانواده Syntrophomonadaceae و جنس‌های تیسیرلا و سوهگنیا در مقایسه با گروه شم (کنترل) مشاهده شد که به موازات اختلال سد روده است (۱۴). در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد با ارتفاع St (StEMI)، تغییر میکروبیوم سیستمیک نیز مشاهده شد. بیش از ۱۲ درصد از باکتری‌های پلاسمای StEMI از روده منشأ می‌گیرند که تا حدی با پاسخ التهابی مرتبط است (۱۱).

۴- نارسایی قلبی (HF)

نارسایی قلبی مرحله پایانی انواع مختلف بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) است و یکی از علل شایع ناتوانی و مرگ است. با وجود پیشرفت‌های اخیر در داروها و استراتژی‌های درمانی جدید، پیش‌آگهی کلی برای بیماران مبتلا به HF ضعیف است که عمدتاً در نرخ بالای بستری مجدد و مرگ و میر منعکس می‌شود (۴۵). سوزوکی و همکاران ابتدا نقش TMAO در HF حاد (AHF) را ارزیابی کردند و دریافت که TMAO در گردش خون یک نشانگر برای پیش‌بینی مرگ و مرگ HF در عرض ۱ سال است. با این حال، پس از تنظیم پارامترهای عملکرد کلیوی، TMAO توانایی پیش‌بینی مستقل را از دست داد، احتمالاً به دلیل ارتباط معنی‌دار بین پارامترهای TMAO و عملکرد کلیوی می‌باشد (۴۶).

میکروبیوتای روده نقش مهمی در پاتوژنز نارسایی قلبی دارد. این فرضیه کاهش برون‌ده قلبی را نشان می‌دهد و درصد انعقاد گردش خون سیستمیک را افزایش می‌دهد، که در ادم مخاط روده و ایسکمی رخ می‌دهد و به انتقال باکتری کمک می‌کند، سطح اندوتوکسین را در خون افزایش داده و در نتیجه باعث نارسایی قلبی می‌شود (۴۷). کاهش برون‌ده قلبی در HF منجر به آسیب سد مخاطی روده و

انتروباکتریاسه، استرپتوکوکاسه و گونه‌های کلبسیلا و همچنین فراوانی کمتر باکتری‌های تولیدکننده SCFA مانند یوباکتریوم، روزبوری و گونه‌های رومینوکوکاسه در میکروبیوتای روده بیماران مبتلا به آترواسکلروز علامت‌دار را در مقایسه با افراد سالم نشان می‌دهد (۳۸-۴۰). علاوه بر این، ترکیب تغییر یافته میکروبیوم روده در یک مطالعه مرتبط با متازنوم که شامل ۲۱۸ فرد مبتلا به آترواسکلروز و ۱۸۷ فرد سالم بود، تأیید شده است. به طور خاص، فراوانی انتروباکتریاسه، رومینوکوکوس گناووس و اگر تلا لنتا در افراد مبتلا به آترواسکلروز به طور قابل توجهی افزایش یافت (۳). از این رو، تفاوت‌های ترکیبی در آترواسکلروز با یافته‌های بیماران مبتلا به فشار خون همپوشانی دارد، که با توجه به عوامل خطر مشترک و پاتوژنز تعجب‌آور نیست. مکانیسم‌های متعددی برای نقش TMAO در تصلب شرایین، از جمله اثرات TMAO بر التهاب، متابولیسم کلسترول و ترومبوز پیشنهاد شده است. نشان داده شده است که TMAO باعث افزایش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-alpha و IL-1-B و کاهش سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-10 می‌شود (۴۱). در نهایت، گزارش شده است که TMAO باعث افزایش واکنش پلاکتی می‌شود، که می‌تواند ترومبوز را تسهیل کند، در نتیجه باعث بروز حوادث ترومبوتیک آترواسکلروتیک می‌شود (۴۲). با این حال، چندین مطالعه حیوانی نیز وجود دارد که نتوانسته است این ارتباط را تأیید کنند، یا حتی اثر محافظتی TMAO را پیدا کنند. با توجه به این نتایج اثر علی TMAO بر آترواسکلروز هنوز ثابت نشده است (۷).

□ انفارکتوس میوکارد (MI)

انفارکتوس میوکارد (MI) اصطلاحی است که برای حمله قلبی استفاده می‌شود و به دلیل تشکیل پلاک در دیواره‌های داخلی رگ‌ها؛ کاهش جریان خون به قلب و آسیب به ماهیچه‌های قلب به دلیل کمبود اکسیژن ایجاد می‌شود. علائم MI شامل درد قفسه سینه (که از بازوی چپ به گردن منتقل می‌شود)، تنگی نفس، تعریق، تهوع، استفراغ، ضربان غیر طبیعی قلب، اضطراب، خستگی، ضعف، استرس، افسردگی و ... می‌باشد (۴۳). انفارکتوس

دیس باکتریوز همراه با افزایش سطح قارچ‌های بیماری‌زا مانند کاندیدا (۴۸) و کاهش سطح باکتری‌های ضد التهابی مانند فکالی باکتریوم پراسنیتزی (۴۹) می‌شود. احتقان ورید احشایی ناشی از HF راست نیز ممکن است منجر به کاهش جریان خون به سلول‌های اپیتلیال روده شود که منجر به هیپوکسی سلولی، متابولیسم بی‌هوازی و بیان بیش از حد مبدل سدیم/هیدروژن ۳ می‌شود و در نتیجه انتقال سدیم را افزایش داده و pH لومن را کاهش می‌دهد. همه این عوامل در نهایت به تغییر ترکیب میکروبیوتای روده کمک می‌کنند، که عمدتاً با کاهش در باکتریوئیدس و بیفیدوباکتری‌ها و افزایش در فیرمیکوتس و پروتئوباکتری‌ها همراه است. علاوه بر این، افزایش غلظت انتروپاتوژن مانند سالمونلا، شیگلا و کمپیلوباکتر در نمونه مدفوع بیماران نارسایی قلبی مزمن (CHF) یافت شد (۴۵).

۵- آریتمی

آریتمی‌های قلبی، ناهنجاری‌ها یا اختلالات در فعال شدن یا ضربان طبیعی میوکارد قلب هستند. انواع مختلفی از آریتمی‌های قلبی وجود دارد که در این میان آریتمی دهلیزی و آریتمی بطنی شیوع بالایی دارد و بیشترین تأثیر را بر بیماران دارد. دامنه اختلالات ریتم قلبی از بی‌ضرر تا تهدید کننده زندگی، از مشاهده و انتظار تا مداخله و درمان اورژانسی متفاوت است. فیبریلاسیون دهلیزی (AF) شایع‌ترین آریتمی دهلیزی است که بیش از ۳۷ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند (۵۰). آریتمی شامل فیبریلاسیون دهلیزی (AF)، آریتمی بطنی (VA) و بلوک دهلیزی می‌شود که به عنوان CVD غیر قابل درمان ظاهر شده و به نارسایی قلبی یا مرگ ناگهانی قلبی کمک می‌کند (۳). زو و همکاران الگوهای متابولیک متغیر و همچنین ترکیب نامتعادل میکروبیوتای روده در بیماران مبتلا به AF را شناسایی کرده‌اند که در آن یوباکتریوم، بیفیدوباکتریوم، رزبوریلا، رومینوکوکوس، بلوتیا، دوریا، ویلونا، کوپروباسیلوس، رومینوکوکوس، استرپتوکوکوس و انتروکوکوس به طور قابل توجهی افزایش یافت در حالی که پروتلا، فکالی باکتریوم، آلیستیپس، اوسیلیباکتر و بایلوфіلا به وضوح کاهش داشته است (۵۱). یک تحقیق

در ژاپن نشان داد که انتروباکتر کاهش یافته است، در حالی که پاراباکتریوئیدها، لاکنوکلسترییدیوم، استرپتوکوک و آلیستیپس در بیماران AF در مقایسه با افراد کنترل افزایش یافت (۵۲).

۶- بیماری عروق کرونر (CAD)

عدم تعادل بین نیازهای عملکردی میوکارد قلب و ظرفیت عروق کرونر برای تأمین جریان خون کافی را بیماری عروق کرونر می‌نامند. این نوعی ایسکمی میوکارد (خون رسانی ناکافی به عضله قلب) است که ناشی از کاهش ظرفیت عروق کرونر می‌باشد. آسیب سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژهای تک هسته‌ای و تبدیل سلول‌های عضله صاف عروق به سلول‌های فوم و التهاب عروقی همگی با ایجاد CAD مرتبط هستند (۵۳). سه تحقیق اخیر از رویکردهای توالی یابی مختلف برای مطالعه ترکیب میکروبیوتای روده در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر استفاده کردند. تغییرات در سطح شاخه در میکروبیوتای روده افراد مبتلا به CAD، با نسبت کمتری از باکتریوئیدس و نسبت بالاتری از فیرمیکوتس نشان داده شده است (۲). سطوح بالایی از اعضای مختلف جنس استرپتوکوک و خانواده انتروباکتریاسه و کاهش فراوانی از روزبوریلا اینتستینالیس و فکالی باکتریوم پراسنیتزی شناخته شده است (۳۹). در مطالعه انجام شده توسط زو و همکاران اشرشیا، شیگلا و انتروکوکوس فراوان‌تر بودند، در حالی که تولیدکنندگان بوتیرات مانند فکالی باکتریوم، روزبوریلا یوباکتریوم رکتال مشخص شد که حضور کمتری دارند (۵۴). اخیراً، تعداد فزاینده‌ای از مطالعات پیش بالینی و بالینی، میکروب‌های روده را در بروز بیماری عروق کرونر قلب مؤثر نشان داده‌اند. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر با افزایش کولینسلا باکتری، لاکتوباسیل‌های بالغ (فیرمیکوتس) و نسبت فیرمیکوتس به باکتریوئیدس (F/B) همراه بوده و همچنین کاهش قابل توجه باکتریوئیدس (شامل بیفیدوباکتریوم و پروتلا) در میکروبیوتای روده بیماران CAD در مقایسه با افراد سالم مشاهده شده است (۵۵). لی و همکاران کاهش کلی غنا و تنوع میکروبی را یافتند. کاهش فراوانی اسیلوباکتر، روزبوریلا، بیفیدوباکتریوم، کوپروکوکوس و بوتیری و بیبریو و رشد بیش از حد باکتری‌هایی مانند پروتلا

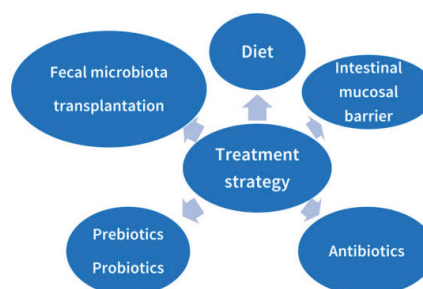


و کلبسیلا در بیماران مبتلا به فشار خون اولیه، یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای CAD می‌باشد (۳۱).

□ فیبروز میوکارد (MF)

فیبروز میوکارد یک وضعیت پاتوفیزیولوژیک است که با بیماری‌های مختلف میوکارد همراه است و شامل یک فرآیند ترمیم ماتریکس میوکارد آسیب دیده است. اگر چه فیبروز نقش حیاتی در ترمیم دارد، اما در نهایت عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب را تغییر می‌دهد (۵۶). فیبروز میوکارد ناشی از بیماری مزمن قلبی (CHD) است. فیبروز به عنوان رسوب بیش از حد پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) در بافت پارانشیمی در نظر گرفته می‌شود (۵۷). این اختلال عملکرد منجر به پیامدهای نامطلوب می‌شود و قلب پستانداران بالغ ظرفیت بازسازی ناچیزی برای التیام از طریق تشکیل اسکار دارد. انفارکتوس میوکارد، یک علت شایع فیبروز، با انسداد ناگهانی عروق کرونر و تحریک التهاب است که منجر به تشکیل اسکار می‌شود. چاقی، پیری و کاردیومیوپاتی ارثی همچنین می‌توانند فیبروز بینابینی میوکارد را افزایش دهند و انطباق بطنی را کاهش دهند، که به طور بالقوه در پاتوژنز نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده نقش دارند (۵۸). مطالعه‌ای شامل ۳۰ بیمار پس از MI، نشان داد که تغییرات در میکروبیوتای روده با کاهش عملکرد دیاستولیک قلب چپ همراه است، که نشان می‌دهد باکتری‌های روده ممکن است بر ترمیم بطن در MI حاد تأثیر بگذارند. در همین مطالعه، تغییر اصلی میکروبیوتا مشخص شد که شامل مگاسفارا و بوتیریکیموناس می‌باشد که هر دو با تولید SCFA ها مرتبط هستند (۵۹).

□ مداخلات درمانی



شکل ۵. راهبردهای درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی. تنظیم معقول ساختار رژیم غذایی، حفظ تعادل دینامیک فلور روده، مکمل‌های پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها و استفاده معقول از آنتی‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوع می‌تواند از پیشرفت بیماری‌های قلبی و عروقی جلوگیری کرده یا آن را به تأخیر بیندازد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده نقش مهمی در سلامت و بیماری‌های قلبی عروقی دارد. برای درمان CVD، محققان به تدریج توجه خود را به میکرو فلور روده و متابولیست‌های مربوطه معطوف کرده‌اند. در نتیجه، میکروبیوم روده، به عنوان یک تنظیم کننده جدید CVD، به یک هدف بالقوه برای درمان تبدیل شده است (۶۰). به طور خلاصه، مداخلات متعدد می‌تواند ترکیب میکروبیوتای روده و متابولیست‌های مرتبط با آن را مورد هدف قرار دهد، از رویکردهای هدفمند گرفته تا مداخلات در دسترس تر اما غیر اختصاصی. با این حال، ترجمه یافته‌ها از مطالعات حیوانی به انسان، ترجیحاً با مطالعات کوهورت آینده نگر با استفاده از توالی یابی متاژنومیک که می‌تواند عملکرد میکروبیوم را نیز ارزیابی کند، مورد نیاز است. علاوه بر این، تنظیم عوامل مخدوش کننده هنگام ارزیابی ارتباط بین میکروبیوتا و بیماری قلبی عروقی حیاتی است، زیرا ترکیب میکروبیوتا با ترکیبی از عوامل سبک زندگی، شرایط سلامتی و مصرف دارو شکل می‌گیرد (۷).

□ پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها

کاربرد پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها در تغییر میکرواکولوژی روده به یک هدف جدید برای پیشگیری و درمان CVD تبدیل شده است (۶۰). پروبیوتیک‌ها در حیوانات عمدتاً شامل باکتری‌های اسید لاکتیک، بیفیدوباکتری‌ها، اکتینومیسیت‌ها، مخمرها و غیره هستند. پروبیوتیک‌ها می‌توانند التهاب را مهار کنند، سد مخاطی روده را محافظت و ترمیم کنند و عملکرد روده را بهبود بخشند. پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های فعالی هستند که برای سلامت میزبان مفید هستند (۱۶). پری بیوتیک‌ها می‌توانند رشد و یا فعالیت یک یا چند باکتری مفید را به

طور انتخابی تحریک کنند و اثرات مفیدی بر میزبان داشته باشند. بیشتر پری بیوتیک ها کربوهیدرات‌هایی هستند که در محصولات طبیعی مانند میوه‌ها، سبزیجات و غلات وجود دارند (۶۱). در مطالعاتی که اثرات مکمل‌های پروبیوتیک را بر روی میکروبیوتای روده، دیابت و بیماری عروق کرونر بررسی می‌کند، نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده است. در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، پروبیوتیک‌ها چربی خون را کاهش داده و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر را کاهش می‌دهند (۶۲). علاوه بر این، یک گروه ۲۰ نفره از مردان مبتلا به بیماری عروق کرونر که یک نوشیدنی پروبیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس پلانتاروم ۲۹۹ به مدت شش هفته بهبود عملکرد عروق اندوتلیال و کاهش التهاب سیستمیک را نشان دادند (۶۳). از سوی دیگر، اضافه شدن لاکتوباسیلوس پلانتاروم و لاکتوباسیلوس رامنوسوس باعث کاهش اندازه انفارکتوس، بهبود هیپرتروفی بطن چپ و بهبود عملکرد بطن چپ پس از انفارکتوس می‌شود (۶۴). اثر بخشی پروبیوتیک هم به بیماری خاص و هم به سویه خاص بستگی دارد (۶۵).

□ آنتی بیوتیک ها

درمان آنتی بیوتیکی تعادل میکروبی کوتاه مدت و بلند مدت از جمله کاهش غنا و تنوع فلور باکتریایی را به شدت مختل کرده است. مورفی و همکاران موش‌ها را با ونکومايسين تغذیه کردند و نتایج نشان داد که تعداد فرمیکوتوس و باکتریوئیدس به طور معنی داری کاهش یافته است، در حالی که تعداد پروتئوس افزایش معنی داری داشت (۶۶). اما مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد ونکومايسين می‌تواند غنای فلور روده را تغییر دهد، ناحیه MI را کاهش دهد و بهبود عملکرد مکانیکی را پس از آسیب ایسکمی / پرفیوژن مجدد در موش‌ها بهبود بخشد (۶۴). در موش، تغییرات ناشی از آنتی بیوتیک در میکروبیوتای روده به طور قابل توجهی متابولیسم میزبان را تغییر داد و شدت انفارکتوس میوکارد بعدی را تعیین کرد (۶۷). این وضعیت نشان می‌دهد که باید به عوارض جانبی آنتی بیوتیک‌ها و همچنین اثرات بالینی آن‌ها توجه کنیم. استفاده نادرست از آنتی بیوتیک‌ها می‌تواند باکتری‌های مفید را در داخل

بدن از بین ببرد، باکتری‌های بیماری‌زا را مقاوم کند و واکنش‌های نامطلوب مختلفی ایجاد کند. در حال حاضر چگونگی شفاف سازی مکانیسم واکنش‌های نامطلوب آنتی‌بیوتیک‌ها و به حداقل رساندن اثر درمانی بالینی آن هنوز مشکلی است که باید حل شود (۱۶).

□ پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT)

پیوند میکروبیوتای مدفوعی درمانی است که فلور یا متابولیت‌های موجود در مدفوع اهدا کننده را به گیرنده‌های بیمار وارد می‌کند تا عدم تعادل میکرواکولوژیک روده را اصلاح کند و عملکرد طبیعی روده را بازسازی کند. یک متآنالیز احتمال می‌دهد که پیوند مدفوع ممکن است در ترمیم فلور روده موثرتر از پروبیوتیک‌ها باشد، زیرا تزریق فلور مدفوعی می‌تواند بر اثر کوتاه مدت پروبیوتیک‌ها غلبه کند و تغییر دائمی در فلور ایجاد کند (۶۸). FMT می‌تواند برای بهینه سازی ترکیب میکروبیوتا در افراد در معرض خطر بیماری قلبی عروقی استفاده شود. نشان داده شده است که FMT با اثرات نامطلوب محدود مؤثر است (۶۹). تا به امروز، تنها یک کارآزمایی FMT خطر قلبی عروقی را با پیوند از اهداکنندگان لاغر گیاهخوار به افراد مصرف کننده گوشت مبتلا به سندرم متابولیک به منظور کاهش سطح TMAO هدف قرار داده است (۶۱).

با این حال، رویکردهای بهینه FMT، از جمله انتخاب اهدا کننده، غربالگری و آماده سازی، هنوز تعریف نشده است. علاوه بر این، اثرات طولانی مدت FMT مشخص نیست، زیرا پیگیری در اکثر مطالعات کمتر از یک سال است. همانطور که درک ما از میکروبیوم روده پیشرفت می‌کند، دانش ما از خطرات بالقوه FMT نیز پیشرفت می‌کند (۷).

□ رژیم غذایی

برخی از مطالعات اثرات اجزای مختلف غذایی و الگوهای غذایی بر روی فلور روده را بررسی کرده‌اند که می‌تواند هدف مهمی برای درمان آتی آریتمی از طریق GM باشد. یک مطالعه اخیر نشان داد که بیماران AF تمایل دارند انرژی بیشتری از چربی حیوانی دریافت کنند (۵۲). رژیم



D3 و کلسترول خوب (HDL) است و لبنیات کم چرب استفاده نمایند. (۷۱). کاهش مصرف غذاهای غنی از کولین، خوردن میوه‌ها و سبزیجات بیشتر و ورزش برای کاهش وزن با کاهش سرعت پیشرفت CAD برای بدن مفید است. یک مطالعه نشان داد که ترکیب یک رژیم گیاهخواری با دارو درمانی بهینه وزن بدن، سطح کلسترول کل و LDL را کاهش می‌دهد، عوامل خطر متابولیک قلبی را بهبود می‌بخشد و فراوانی نسبی میکروب‌های روده و متابولیت‌های پلاسما را در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی تغییر می‌دهد (۷۲).

غذایی مدیترانه‌ای می‌تواند تأثیر مفیدی بر GM و متابولوم مربوطه داشته باشد (۷۰). رژیم‌های غذایی پر چرب، چاقی، سیگار و دیابت عوامل خطر سنتی بیماری عروق کرونر قلب هستند و گوشت قرمز که غنی از کولین و مقدار زیادی کلسترول بد (LDL) است و تخم مرغ و محصولات لبنی پر چرب با تحریک (TMAO) باعث تحریک یا تشدید بیماری عروق کرونر قلب می‌شوند و توصیه می‌شود این گونه بیماران لیپید و کولین و غذاهای پر چرب کمتر مصرف نمایند و بیشتر از غذاهای دریایی مانند ماهی، میگو و صدف که دارای مقداری زیادی Omega 3,6 و ویتامین

References:

- 1- Tonomura S, Ihara M, Friedland RP. Microbiota in cerebrovascular disease: A key player and future therapeutic target. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(7):1368-80.
- 2- Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2022;12:903570.
- 3- Zhou W, Cheng Y, Zhu P, Nasser MI, Zhang X, Zhao M. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2020;2020:5394096.
- 4- Astudillo AA, Mayrovitz HN. The Gut Microbiome and Cardiovascular Disease. *Cureus.* 2021;13(4):e14519.
- 5- Laitinen K, Morkkela K. Overall Dietary Quality Relates to Gut Microbiota Diversity and Abundance. *International journal of molecular sciences.* 2019;20:1835.
- 6- Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A, Verma V, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World journal of cardiology.* 2020;12(4):110-22.
- 7- Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients.* 2020;12(10).
- 8- Ravin HA, Fine J. Biological implications of intestinal endotoxins. *Federation proceedings.* 1962;21:65-8.
- 9- Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annual review of immunology.* 2012;30:149-73.
- 10- Flad HD, Loppnow H, Rietschel ET, Ulmer AJ. Agonists and antagonists for lipopolysaccharide-induced cytokines. *Immunobiology.* 1993;187(3-5):303-16.
- 11- Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after St-elevation myocardial infarction. *Microbiome.* 2018;6(1):66.
- 12- Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews.* 2010;90(3):859-904.
- 13- Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Translational Research.* 2017;179:24-37.
- 14- Wu ZX, Li SF, Chen H, Song JX, Gao YF, Zhang F, et al. The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats. *PloS one.* 2017;12(7):e0180717.
- 15- Spence JD. Diet for stroke prevention. *Stroke and vascular neurology.* 2018;3(2):44-50.
- 16- Jia Q, Xie Y, Lu C, Zhang A, Lu Y, Lv S, et al. Endocrine organs of cardiovascular diseases: Gut microbiota. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2019;23(4):2314-23.
- 17- Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A, et al. Role of Gut Microbiome in Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(12):e32465.
- 18- Rath S, Heidrich B, Pieper DH, Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome.* 2017;5(1):54.
- 19- Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-84.
- 20- Zabell A, Tang WH. Targeting the Microbiome in Heart Failure. *Current treatment options in cardiovascular medicine.* 2017;19(4):27.
- 21- Savi M, Bocchi L, Bresciani L, Falco A, Quaini F, Mena P, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-Induced Impairment of Cardiomyocyte Function and the Protective Role of Urolithin B-Glucuronide. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2018;23(3).
- 22- Ridlon JM, Harris SC, Bhowmik S, Kang D-J, Hylemon PB. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes.* 2016;7(1):22-39.
- 23- Joyce S, Gahan C. Disease-Associated Changes in Bile Acid Profiles and Links to Altered Gut Microbiota. *Digestive Diseases.* 2017;35:169-77.
- 24- Chang PV, Hao L, Offermanns S, Medzhitov R. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014;111(6):2247-52.
- 25- Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA, Nakato G, Takahashi D, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446-50.
- 26- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The lancet.* 2018;392(10159):1923-94.
- 27- Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, Park J, Qiu C, Warren HR, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nature genetics.* 2019;51(1):51-62.
- 28- Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, Jr., et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979).* 2019;73(5):998-1006.
- 29- Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979).* 2015;65(6):1331-40.
- 30- Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation.* 2017;135(10):964-77.
- 31- Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017;5(1):14.
- 32- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8.
- 33- Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2019;6:41.
- 34- van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001;32(2):454-60.
- 35- Koren O, Spor A, Felin J, Fik F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012;109(16):5863-7.

States of America. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4592-8.

36- Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929-37.

37- Lanter BB, Sauer K, Davies DG. Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *mBio*. 2014;5(3):e01206-14.

38- Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications*. 2012;3(1):1245.

39- Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications*. 2017;8(1):845.

40- Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68.

41- Chen K, Zheng X, Feng M, Li D, Zhang H. Gut Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide Contributes to Cardiac Dysfunction in Western Diet-Induced Obese Mice. *Front Physiol*. 2017;8:139.

42- Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24.

43- Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;72(3):865-7.

44- Qian X, Liu A, Liang C, He L, Xu Z, Tang S. Analysis of gut microbiota in patients with acute myocardial infarction by 16S rRNA sequencing. *Annals of translational medicine*. 2022;10(24):1340.

45- Zhang Y, Wang Y, Ke B, Du J. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure. *Transl Res*. 2021;228:109-25.

46- Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJ, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(11):841-8.

47- Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.

48- Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(3):220-7.

49- Tang WW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(3):137-54.

50- Fan H, Liu X, Ren Z, Fei X, Luo J, Yang X, et al. Gut microbiota and cardiac arrhythmia. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023;13:1147687.

51- Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *GigaScience*. 2019;8(6).

52- Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, Park J, Hayashi T, Yoshida N, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs. *Heart and vessels*. 2021;36(1):105-14.

53- Zhang H, Jing L, Zhai C, Xiang Q, Tian H, Hu H. Intestinal Flora Metabolite Trimethylamine Oxide Is Inextricably Linked to Coronary Heart Disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2023;81(3):175-82.

54- Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiological Genomics*. 2018;50(10):893-903.

55- Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1).

56- Xu H, Yang F, Bao Z. Gut microbiota and myocardial fibrosis. *European Journal of Pharmacology*. 2023;940.

57- Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549-74.

58- Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovascular research*. 2021;117(6):1450-88.

59- Han Y, Gong Z, Sun G, Xu J, Qi C, Sun W, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:680101.

60- Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(4):2343-50.

61- Smits LP, Kootte RS, Levin E, Prodan A, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(7):e008342.

62- Akbarzadeh F, Homayouni A. Dairy probiotic foods and coronary heart disease: A review on mechanism of action. *Probiotics; Rigobelo, E, Ed; InTech: London, UK*. 2012:121-8.

63- Malik M, Suboc TM, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, et al. ^{Lactobacillus plantarum} 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation research*. 2018;123(9):1091-102.

64- Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012;26(4):1727-35.

65- McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:124.

66- Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, O'Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut*. 2013;62(2):220-6.

67- Lam V, Su J, Hsu A, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal Microbial Metabolites Are Linked to Severity of Myocardial Infarction in Rats. *PloS one*. 2016;11(8):e0160840.

68- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(8):693-702.

69- Dailey FE, Turse EP, Daglilar E, Tahan V. The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;49:29-33.

70- De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-21.

71- Meyer KA, Shea JW. Dietary Choline and Betaine and Risk of CVD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 2017;9(7).

72- Djekic D, Shi L, Brolin H, Carlsson F, Särnqvist C, Savolainen O, et al. Effects of a Vegetarian Diet on Cardiometabolic Risk Factors, Gut Microbiota, and Plasma Metabolome in Subjects With Ischemic Heart Disease: A Randomized, Crossover Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(18):e016518.

