

Review Article

Gut Microbiome Dysbiosis as a Significant Risk Factor for Atherosclerosis: A Narrative Review

Farshid Gheisari^{1,2}, MD; Mohammad Mahdi Parvizi^{3,4,5*}, MD, PhD, MPH; Mohammad Kamali^{6*}, MD; Mohammad Jowkar⁷, DDS; Amirsalar Motamedi⁶, MD; Farbod Naserzadeh⁶, MD

¹Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Molecular Dermatology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴Research Center for Traditional Medicine and History of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵Department of Medical Journalism, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁶School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁷Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Information

Article History:

Received: September 26, 2025

Accepted: January 25, 2026

*Corresponding Authors:

Mohammad Kamali, MD;
School of Medicine, Shiraz University
of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Email: mkoahm73@gmail.com

Mohammad Mahdi Parvizi, MD;
Molecular Dermatology Research
Center, Shiraz University of Medical
Sciences, Shiraz, Iran

Email: mmparvizi@gmail.com

Abstract

Atherosclerosis, a chronic inflammatory disease affecting large arteries, is the most prevalent cause of cardiovascular events. Dysbiosis refers to an imbalance in gut microbiota composition. This narrative review was compiled by searching the PubMed, Scopus, Google Scholar, and Embase databases, utilizing scientific articles published between 2000 and 2025. Studies indicated that gut microbiota dysbiosis contributes to atherosclerosis through the regulation of metabolic, immune, and inflammatory pathways. Dysbiosis promotes low-grade systemic inflammation by increasing intestinal permeability and the translocation of lipopolysaccharides into the circulation. Additionally, it reduces the production of short-chain fatty acids, impairing endothelial function and mucosal barrier integrity. Meanwhile, trimethylamine-N-oxide (TMAO) produced by these bacteria exacerbates atherosclerosis through activation of nuclear factor kappa B (NF-κB) and the Nlrp3 inflammasome, inhibition of reverse cholesterol transport and bile acid synthesis, induction of endoplasmic reticulum stress, foam cell formation, and increased platelet reactivity. Altered bile acid signaling due to dysbiosis amplifies vascular inflammation. Following dysbiosis, bile acid signaling is altered via the farnesoid X receptor (FXR) and TGR5, leading to intensified vascular inflammation. Clinical data revealed distinct microbial patterns in patients with coronary atherosclerosis, as well as an association between TMAO levels and adverse cardiovascular outcomes. Nutritional interventions, probiotics, fecal microbiota transplantation, and exercise hold promise as novel preventive and therapeutic strategies.

Keywords: Dysbiosis; Atherosclerosis; Cardiovascular disease; Inflammation

Please cite this article as:

Gheisari F, Parvizi MM, Kamali M, Jowkar M, Motamedi AS, Naserzadeh F. Gut Microbiome Dysbiosis as a Significant Risk Factor for Atherosclerosis: A Narrative Review. *Sadra Med. Sci. J.* 2026; 14(2): 486-499. doi: 10.30476/smsj.2026.108535.1686.



مجله علوم پزشکی صدرا

<https://smsj.sums.ac.ir/>


مقاله مروری

دیس بیوزیس میکروبیوم روده، عامل خطر مهم برای تصلب شرایین: یک مرور روایتی

فرشید قیصری^{۱،۲}، محمد مهدی پرویزی^{۳،۴،۵}، محمد کمالی^{۶*}، محمد جوکار^۷، امیرسالار معتمدی^۸، فرید ناصرزاده^۹

^۱ بخش پزشکی هسته ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲ مرکز تحقیقات حفاظت در برابر پرتوهای یونساز و غیر یونساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳ مرکز تحقیقات مولکولی پوست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۴ مرکز تحقیقات طب سنتی و تاریخ طب، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۵ گروه ژورنالیزم پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۶ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۷ بخش پروتز های دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۰۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۰۵

نویسندگان مسئول:

محمد کمالی،

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیکی: mkoahm73@gmail.com

محمد مهدی پرویزی،

مرکز تحقیقات مولکولی پوست، دانشگاه علوم پزشکی

شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیکی: mmparvizi@gmail.com

تصلب شرایین، یک بیماری التهابی مزمن شریان های بزرگ است که اصلی ترین عامل رویدادهای قلبی عروقی محسوب می شود. دیس بیوزیس به عدم تعادل در ترکیب میکروب های روده اطلاق می شود. این نوشتار یک مرور روایتی با جستجوی پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Google Scholar و Embase و با استفاده از مقالات و متون علمی منتشر شده طی سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ تدوین شده است. مطالعات نشان می دهند که دیس بیوزیس میکروبیوتای روده از طریق تنظیم مسیرهای متابولیک، ایمنی و التهابی در تصلب شرایین نقش دارد. دیس بیوزیس با افزایش نفوذپذیری روده و انتقال لیپوپولی ساکاریدها به گردش خون، به التهاب سیستمیک خفیف دامن می زند. همچنین، تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه کاهش می یابد و عملکرد لایه اندوتلیال عروق و سد مخاطی مختل می شود. در همین حال، تری متیل آمین ان اکسید (trimethylamine N-oxide (TMAO)) تولیدی توسط این باکتری ها با فعال سازی مسیر فاکتور هسته ای کاپا بی (nuclear factor-kappa (NF-κB)) و اینفلامازوم (NOD-like receptor protein (NOD-like receptor protein 3 inflammasome)) مهار انتقال معکوس کلسترول و سنتز اسیدهای صفراوی، ایجاد استرس شبکه اندوپلاسمی، تشکیل سلول های فوم (foam cells) و افزایش واکنش پذیری پلاکتی، فرایند تصلب شرایین را تشدید می کند. متعاقب دیس بیوزیس، سیگنالینگ اسیدهای صفراوی از طریق گیرنده فarnesoid X receptor (FXR) و TGR5 (Takeda G protein-coupled receptor 5) تغییر می کند و به تشدید التهاب عروقی منجر می شود. داده های بالینی نشان دهنده الگوهای میکروبی متفاوت در مبتلایان به تصلب شرایین کرونری، و همچنین ارتباط بین دوز تری متیل آمین ان اکسید و پیامدهای نامطلوب قلبی عروقی هستند. مداخلات تغذیه ای، پروبیوتیک ها، پیوند میکروبی مدفوع و ورزش نویدبخش راهکارهای پیشگیرانه و درمانی جدید هستند.

کلمات کلیدی: دیس بیوزیس؛ تصلب شرایین؛ بیماری قلبی عروقی؛ التهاب

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

قیصری ف، پرویزی م، کمالی م، جوکار م، معتمدی اس، ناصرزاده ف. دیس بیوزیس میکروبیوم روده، عامل خطر مهم برای تصلب شرایین: یک مرور روایتی. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۴، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵، ۴۸۶-۴۹۹.

مطالعه مروری-روایتی حاضر با هدف تشریح مختصر رابطه بین دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده و تصلب شرایین انجام شده است تا دیدگاهی مجمل اما جامع در خصوص این ارتباط در اختیار پزشکان قرار دهد.

به‌منظور شناسایی مطالعات مرتبط، جستجو در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، Google Scholar و Embase با استفاده از ترکیبی از اصطلاحات پزشکی و کلمات کلیدی مرتبط با میکروبیوتای روده و تصلب شرایین انجام شد. واژه‌های کلیدی مورد استفاده در جستجو شامل "gastrointestinal microbiome"، "microbiota"، "gut microbiota"، "flora"، "commensal"، "dysbiosis"، "atherosclerosis"، "inflammation"، "elevated blood pressure"، "hypertension"، "dyslipidemia"، "gut-heart axis" بود.

به‌منظور پالایش و گسترش دامنه جستجو برای در برگرفتن مترادف‌های مرتبط، از عملگرهای «AND» و «OR» استفاده شد.

برای تبیین هدف، از مطالعاتی استفاده شد که به زبان انگلیسی و طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ منتشر شده بودند و آخرین دانش مرتبط با دیس‌بیوزیس و تصلب شرایین را ارائه می‌دادند.

متن و فهرست منابع مطالعات منتخب مورد بررسی قرار گرفت تا منابع مرتبطی که در جستجوی اولیه یافت نشده بودند، شناسایی شوند. در نهایت، مطالب مرتبط از مطالعات منتخب، جهت نوشتن یک مطالعه مروری روایتی در کنار هم سازمان‌بندی شدند.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این طرح پژوهشی با شناسه IR.SUMS. REC.1404.523 در کمیته اخلاق در پژوهش‌های دانشگاه علوم پزشکی شیراز تأیید شده است.

یافته‌ها

ارتباط بین التهاب ناشی از دیس‌بیوزیس و تصلب شرایین

دیس‌بیوزیس به تغییرات در ترکیب میکروبیوم روده اطلاق می‌شود. این پدیده ممکن است به التهاب سیستمیک خفیف که یکی از ویژگی‌های

تصلب شرایین^۱، یک وضعیت التهابی مزمن درگیر کننده شریان‌های بزرگ است و به‌عنوان عامل اصلی بیماری‌های قلبی و همچنین سکته مغزی محسوب می‌شود. این بیماری به‌طور پیش‌رونده از طریق تجمع لیپیدها^۲ و عناصر بافت پیوندی، شریان‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برخی از اختلالات، از جمله فشار خون بالا و چاقی، با ارتباطات پیچیده، به‌عنوان عوامل خطر برای تصلب شرایین شناخته می‌شوند (۱).

دستگاه گوارش انسان، جایگاه یک جامعه میکروبی بسیار متنوع و پویا است که به‌عنوان میکروبیوتای روده^۳ شناخته می‌شود. این مجموعه، به‌طور قابل توجهی بر سلامت میزبان خود، هم در وضعیت همئوستاز^۴ و هم در شرایط بیماری، تأثیر می‌گذارد. عوامل متعددی در تکوین میکروبیوتای روده در دوران نوزادی نقش دارند که در این میان، رژیم غذایی به‌عنوان یک عامل کلیدی شناخته می‌شود (۲). میکروبیوتای روده به‌طور غیرمستقیم از طریق اعمال اثر بر همئوستاز فیزیولوژیک، متابولیسم، ایمنی و مکانیسم‌های التهابی بر سلامت میزبان تأثیر می‌گذارد (۳). به نظر می‌رسد که میکروبیوتای روده نقش مهمی در ابتلا به تصلب شرایین کرونری ایفا می‌کند. میکروبیوتای روده‌ای بزرگسالان مبتلا به تصلب شرایین کرونری با افراد سالم متفاوت است (۴).

یک مسیر قابل توجه که میکروبیوتای روده را به تصلب شرایین مرتبط می‌سازد، تولید متابولیت‌های زیستی^۵ فعال مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه^۶، تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکسید و لیپوپلی‌ساکاریدها^۷ است. این متابولیت‌ها اثر عمیقی بر التهاب، متابولیسم لیپید و عملکرد سلول‌های اندوتلیال^۸ رگ‌ها اعمال می‌کنند که همگی در پاتوفیزیولوژی^۹ بیماری‌های عروقی دخیل هستند (۵).

هدف از انجام این مرور روایتی، مرور اجمالی بر مکانیسم‌های مرتبط‌کننده دیس‌بیوزیس^{۱۰} میکروبیوتای روده با تصلب شرایین است.

1. Atherosclerosis
2. Lipid
3. Gut microbiota
4. Homeostasis
5. Bioactive metabolites
6. Short-chain fatty acids (SCFAs)
7. Lipopolysaccharide (LPS)
8. Endothelial cells
9. Pathophysiology
10. Dysbiosis

اصلی تصلب شرایین است، منجر شود، زیرا می تواند نفوذپذیری سد روده را با نفوذ پاتوژن های فرصت طلب^{۱۱} به روده، از طریق تهاجم ترانس سلولار^{۱۲} و پاراسلولار^{۱۳} تغییر دهد. این پدیده همچنین در ایجاد سگته مغزی ایسکمیک^{۱۴} و اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع ۲ و چاقی نقش دارد (۶، ۷). چاقی نیز به نوبه خود می تواند وضعیت التهابی را از طریق یک مکانیسم پیچیده تشدید کند. سیگنال های التهابی ناشی از سلول های چربی می توانند عملکرد سد روده ای را که انتقال میکروارگانیسم های بیماری زا و مولکول های پیش التهابی^{۱۵} را تسهیل می نماید، تضعیف و فرایند دیس بیوزیس-چاقی-التهاب را تشدید کنند (۸).

دیس بیوزیس می تواند از طریق تغییر متابولیسم میزبان بر فرایندهای التهابی آن تأثیر بگذارد. باکتری های فیروولیتیک^{۱۶} ساکن در فلور نرمال^{۱۷} قسمت تحتانی دستگاه گوارش، از طریق مصرف پلی ساکاریدها^{۱۸}، کربوهیدرات های کوچک تری را تولید می کنند. محصولات تحت تخمیر قرار می گیرند و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه تولید می کنند که اثر تغییردهنده ایمنی^{۱۹} از خود نشان می دهند (۹). علاوه بر این، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه استرس اکسیداتیو^{۲۰} درون اندوتلیوم^{۲۱} را بهبود می بخشند، که این امر به پیشگیری از مهاجرت ماکروفاژها^{۲۲}، تنظیم متابولیسم^{۲۳} لیپیدی ماکروفاژها و همچنین تنظیم مهاجرت^{۲۴} و تکثیر سلول های ماهیچه ای صاف^{۲۵} کمک می کند (۱۰). بنابراین، دیس بیوزیس میکروبیوتا در صورت کاهش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، می تواند به افزایش التهاب منجر شود. علاوه بر این، با توجه به نقش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه در تقویت فعالیت سد روده، کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه می تواند عملکرد سد اپیتلیال روده^{۲۶} را مختل کند (۱۱). همچنین، اگر دیس بیوزیس منجر به افزایش نسبی میکروبیوتای روده ای گرم منفی شود،

می تواند از طریق افزایش سطح لیپوپلی ساکاریدها^{۲۷} -یکی از اجزای لایه خارجی بیشتر باکتری های گرم منفی- التهاب مزمن را القا کند. این امر به ویژه در بیمارانی که همزمان از دیابت نوع ۲ و بیماری مزمن کلیوی رنج می برند، شایع است. علت این رخداد به آثار لیپوپلی ساکاریدها بر سیستم ایمنی نسبت داده می شود (۱۲). نباید از نظر دور داشت که مقاومت به انسولین که در بیماری دیابت نوع ۲ مشاهده می شود، ارتباط تنگاتنگی با تصلب شرایین دارد (۱۳).

تغییر در فلور روده با تغییراتی در تولید متابولیت های روده همراه است. امروزه، نقش بعضی از این متابولیت ها در ایجاد بیماری های قلبی عروقی اثبات شده است. تری متیل آمین ان اکسید^{۲۸}، متابولیتی است که توسط فلور روده تولید می شود و مقدار آن در زمان دیس بیوزیس می تواند افزایش پیدا کند. این ماده، مسیر فاکتور هسته ای کاپا-بی^{۲۹} را فعال می کند و بیان ژن های پیش التهابی را افزایش می دهد (۱۴، ۱۵). همچنین، تری متیل آمین ان اکسید می تواند به وسیله آزادسازی کاسپاز-۱۳^{۳۰} و اینترلوکین-۱^{۳۱} باعث آسیب سلول های اندوتلیال و تشدید ایجاد تصلب شرایین شود (۱۶).

یکی از تغییرات مشاهده شده در زمان دیس بیوزیس میکروبیوتای روده، تغییر در سنتز اسیدهای صفراوی است. جای تعجب نیست اگر این رخداد با بیماری های التهابی همبستگی داشته باشد، زیرا اختلال در متابولیسم صفراوی می تواند مانع از مبارزه با التهاب شود (۱۷). بخشی از این پدیده، از طریق مکانیسم های ارائه شده در پاراگراف بعد، قابل توجیه است.

TGR5^{۳۲} یک گیرنده اسید صفراوی است که در بافت هایی مانند چربی قهوه ای و روده وجود دارد، و آگونیسم^{۳۳} آن مصرف انرژی را افزایش و قند خون را کاهش می دهد، مین دلیل است که یک هدف دارویی برای درمان بیماری های متابولیک انسانی محسوب می شود (۱۸). گیرنده فارنسوئید اکس^{۳۴} یک عامل رونویسی فعال شده با لیگاند^{۳۵} است که در کنترل سنتز اسید صفراوی و گردش خون روده ای-کبدی نقش دارد، و می تواند بر هموستاز گلوکز و لیپید تأثیر بگذارد (۱۹). گیرنده فارنسوئید اکس و TGR5

11. Opportunistic pathogens
12. Transcellular
13. Paracellular
14. Ischemic stroke
15. Pro-inflammatory
16. Fibrolytic bacteria
17. Normal flora
18. Polysaccharides
19. Immunomodulation
20. Oxidative stress
21. Endothelium
22. Macrophage
23. Metabolism
24. Migration
25. Smooth muscle cells
26. Intestinal epithelial barrier

27. Lipopolysaccharide
28. Trimethylamine N-oxide (TMAO)
29. Nuclear factor-kappa (NF-κB)
30. Caspase-1
31. Interleukin-1 beta
32. Takeda G protein-coupled receptor 5
33. Agonism
34. Farnesoid X receptor (FXR)
35. Ligand

در نظر گرفتن این موضوع که دو زیرگروه ماکروفاژ، M1 و M2، نقش‌های متفاوتی از یکدیگر دارند، همراه با فعال‌سازی مداوم زیرگروه M1 (زیرگروهی که باعث آسیب بافتی می‌شود و عملکرد فاگوسیتوزی دارد) توسط دیس‌بیوزیس، می‌توان گفت که دیس‌بیوزیس در شروع و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن نقش دارد (۱۷).

عدم تعادل به نفع میکروبیوتای پیش‌التهابی ممکن است باعث افزایش التهاب سیستمیک شود (۲۲). به‌طور مشابه، اگر باکتری‌هایی مانند *Faecalibacterium prausnitzii* یا *Akkermansia muciniphila* که اثرات ضدالتهابی دارند کاهش یابند، التهاب سیستمیک تشدید می‌شود. باکتری‌های مذکور از طریق افزایش و کاهش ترشح اینترلوکین ۱۰ و اینترلوکین ۱۲، به ترتیب، اثرات ضدالتهابی اعمال می‌کنند (۲۳).

با توجه به سهم عمده التهاب در تمام مراحل ایجاد و پیشرفت تصلب شرایین (۲۴)، می‌توان گفت که دیس‌بیوزیس می‌تواند به‌طور غیرمستقیم به تصلب شرایین منجر شود. (شکل ۱) ارتباط بین دیس‌بیوزیس، التهاب و تصلب شرایین را نشان می‌دهد.

دیس‌بیوزیس و محور روده-قلب

محور روده-قلب، اصطلاحی است که یک مفهوم جالب توجه را توصیف می‌کند: ارتباط متقابل بین سلامت روده و عملکرد قلبی عروقی. این اصطلاح نوظهور، به‌عنوان یک عامل اصلی مؤثر بر پاتوفیزیولوژی قلبی عروقی در نظر گرفته می‌شود (۲۵). رابطه بین دیس‌بیوزیس و تصلب شرایین از این محور می‌گذرد.

دیس‌بیوزیس و دیس‌لیپیدمی

گونه‌های متعددی از میکروبیوتا، مانند *Bacteroides*، *Paraprevotella* و *Alistipes*، با دیس‌لیپیدمی^{۴۳} ارتباط معکوس دارند. برای مثال، باکترئیدس^{۴۴} می‌تواند از طریق تأثیرگذاری بر اسید اوریک^{۴۵} باعث کاهش دیس‌لیپیدمی می‌شود (۲۶) *Bacteroides xylanisolvens* بیان آنزیم زانتین دهیدروژناز^{۴۶} در کبد را کاهش می‌دهد، که در تولید اسید اوریک نقش دارد (۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح سرمی اسید اوریک به‌طور قابل توجهی با دیس‌لیپیدمی مرتبط است (۲۸).

43. Dyslipidemia

44. Bacteroides

45. Uric acid

46. Xanthine dehydrogenase

همچنین در سیستم عروقی بیان می‌شوند. گیرنده فارنسوئید اکس در سلول‌های ماهیچه صاف عروقی و سلول‌های اندوتلیال دیواره عروق و احتمالاً در ماکروفاژها یافت می‌شود. TGR5 نیز بر روی سطح ماکروفاژها، که در پلاک آترواسکلروتیک^{۳۶} حضور دارند، بیان می‌گردد. فعال‌سازی گیرنده فارنسوئید اکس در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی موش و انسان، التهاب را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر، فعال‌سازی گیرنده فارنسوئید اکس موجب گشادشدن عروق در سلول‌های اندوتلیال می‌شود. فعال‌سازی TGR5 پاسخ‌های التهابی را در ماکروفاژها کاهش می‌دهد. کسر نسبتاً کوچکی از اسیدهای صفراوی که از پاک‌سازی مرحله اول توسط کبد فرار می‌کنند و وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند، با غلظت‌هایی در محدوده میکرومولار^{۳۷}، با عمل به‌عنوان مولکول‌های سیگنالیینگ^{۳۸}، عملکردهای هورمون‌مانند از خود نشان می‌دهند و چندین گیرنده اسید صفراوی مانند گیرنده فارنسوئید اکس و TGR5 را فعال می‌کنند. گونه‌های مختلف اسید صفراوی تمایل‌های متفاوتی برای فعال‌سازی گیرنده‌های مذکور دارند. این مطلب چنان با اهمیت است که تفاوت‌ها در ترکیب نسبی مجموعه اسیدهای صفراوی در افراد مختلف، باعث سیگنالیینگ متفاوت در افراد می‌شود (۲۰). بنابراین، به نظر می‌رسد دیس‌بیوزیس روده، می‌تواند با تغییر فعال‌سازی گیرنده فارنسوئید اکس و TGR5، باعث افزایش فعالیت التهابی در عروق شود.

علاوه بر این، مطالعات با توجه به ماهیت التهابی مزمن چاقی، همراه با تفاوت بین ترکیب میکروبیوم روده در افراد چاق و غیر چاق، ارتباط پیچیده‌ای را بین دیس‌بیوزیس و التهاب مزمن پیشنهاد کرده‌اند (۱۷). فلور روده از طریق مکانیسم‌های پیچیده مانند تولید متابولیت‌ها و سیتوکین‌ها^{۳۹}، بر نسبت بین فراوانی سلول‌های Th17^{۴۰} و سلول‌های T تنظیمی^{۴۱} تأثیر می‌گذارد. بر این اساس، دیس‌بیوزیس می‌تواند این نسبت را از تعادل به عدم تعادل تغییر دهد و در نتیجه بیماری‌های التهابی را تشدید کند (۱۷). علاوه بر این، قطبش ماکروفاژ^{۴۲} -پدیده‌ای که به تولید دو نوع متفاوت عملکردی از ماکروفاژ اشاره دارد (۲۱). تحت تأثیر دیس‌بیوزیس روده قرار می‌گیرد. با

36. Atherosclerotic plaque

37. Micromolar

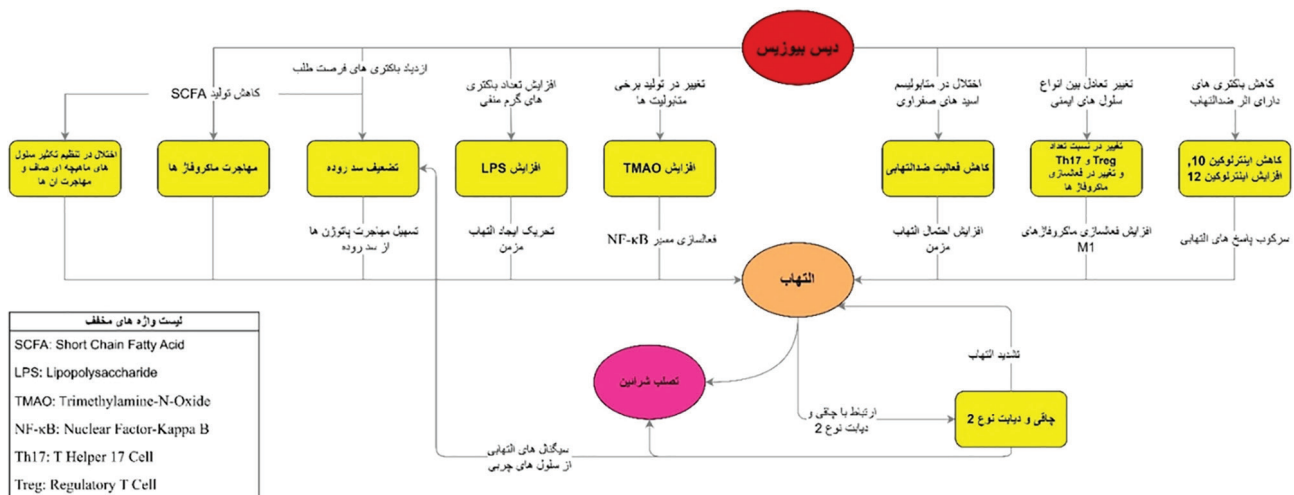
38. Signaling

39. Cytokine

40. T helper 17

41. Regulatory T cell

42. Macrophage polarization



شکل ۱. ارتباط بین دیس بیوزیس، التهاب و تصلب شرایین

عملکردهای مغز مرتبط با اشتها و سیری تحت تأثیر این سیگنال‌ها قرار گرفته و از این طریق، رفتارهای غذایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. همچنین، تنظیم متابولیسم کلسترول کبد، اکسیداسیون لیپیدها^{۵۹} در سلول‌های ماهیچه‌ای، و ذخیره چربی در بافت‌های چربی تحت تأثیر فلور روده قرار دارند (۳۱).

از آنجا که دیس لیپیدمی یک عامل تعیین کننده در ایجاد تصلب شرایین است (۳۲)، رابطه سببی بین دیس بیوزیس و تصلب شرایین قابل استنتاج است.

دیس بیوزیس و تشکیل سلول‌های فوم

تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکسید، محصولی از میکروبیوتا است که قادر است با افزایش گیرنده‌هایی مانند CD36 یا گیرنده کلاس A نوع ۱^{۶۰} روی ماکروفاژها، تشکیل سلول‌های فوم^{۶۱} را افزایش دهد. سلول‌های فوم به ماکروفاژهای مملو از لیپوپروتئین گفته می‌شود که نقش اساسی در پیشرفت تصلب شرایین ایفا می‌کنند. در حقیقت، دیس بیوزیس به دلیل افزایش تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکسید که به نوبه خود باعث افزایش تصلب شرایین می‌شود، به صورت غیر مستقیم، تصلب شرایین را تشدید می‌کند (۱۵، ۱۶).

میدانیم که تجمع لیپوپروتئین‌های غنی از کلسترول بر روی دیواره رگ‌های خونی یکی از عوامل دخیل در تصلب شرایین است. انتقال معکوس کلسترول^{۶۲} فرآیندی است که طی آن ماکروفاژها با تجمع کلسترول اضافی مقابله می‌کنند. انتقال معکوس کلسترول به خروج کلسترول از سلول‌های

به عنوان نمونه دیگر، می‌توان به همبستگی بین تعداد نسبتاً زیاد باکترئوئیدس و ولگاتوس^{۴۷} و کاهش سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم^{۴۸} اشاره کرد (۲۹). بنابراین، دیس بیوزیس می‌تواند باعث کاهش این باکتری‌ها شده و در نتیجه به دیس لیپیدمی منجر شود.

از سوی دیگر، فراوانی نسبی گونه‌هایی از جمله باکترئوئیدت‌ها^{۴۹}، باکترئوئیدیا^{۵۰} و باکترئوئیدالس^{۵۱} با سطح سرمی کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا^{۵۲} همبستگی مثبت دارد (۲۹). از این رو، در صورت القای کاهش این باکتری‌ها توسط دیس بیوزیس، ممکن است دیس لیپیدمی ایجاد شود.

فراتر از این‌ها، یک همبستگی منفی بین فراوانی نسبی بیفیدوباکتریالس^{۵۳}، اکتینوباکتریای^{۵۴} اکتینوباکتریای شناسایی نشده^{۵۵}، بیفیدوباکتریاسه^{۵۶} و بیفیدوباکتریوم^{۵۷} و سطح سرمی تری‌گلیسیرید^{۵۸} کشف شده است. تری‌گلیسیرید و متابولیت‌های آن از عوامل تشدید تصلب شرایین هستند (۳۰).

تأثیر غیرمستقیم میکروبیوتای روده بر متابولیسم لیپید، به سیگنال‌های تولیدشده توسط سیستم عصبی روده‌ای نیز نسبت داده می‌شود. این سیگنال‌ها تحت تأثیر متابولیت‌های فلور روده قرار می‌گیرند و از طریق مسیرهای عصبی حسی به مغز منتقل می‌شوند.

47. Bacteroides vulgatus
48. Low-density lipoprotein cholesterol
49. Bacteroidetes
50. Bacteroidia
51. Bacteroidales
52. High-density lipoprotein cholesterol
53. Bifidobacteriales
54. Actinobacteria
55. unidentified-Actinobacteria
56. Bifidobacteriaceae
57. Bifidobacterium
58. Triglyceride

59. Lipid oxidation

60. Scavenger receptor class A type 1 (SR-A1)

61. Foam cells

62. Reverse cholesterol transport

تأثیر می‌گذارند و از این طریق احتمال افزایش فشار خون را زیاد می‌کنند (۳۶). بنابراین، عدم تعادل ناشی از دیس‌بیوزیس در تولید این متابولیت‌ها می‌تواند منجر به فشار خون بالا شود. زیرا فشار خون بالا یکی از علل تصلب شرایین است (۳۷).

دیس‌بیوزیس و اختلال عملکرد اندوتلیال

تری‌متیل‌آمین این‌آکسید می‌تواند اینفلامازوم Nlrp3^{۷۳} را از طریق مسیرهای مختلف فعال کند که منجر به تشدید استرس اکسیداتیو می‌شود، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سطح میتوکندری، مهار سوپراکسید دیسموتاز^{۷۴} و مهار سیرتوئین^{۷۵}. این استرس اکسیداتیو به نوبه خود، باعث اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود (۱۶). این نکته از آن جهت حائز اهمیت است که اختلال عملکرد اندوتلیال از عوامل مهم تصلب شرایین است (۳۸). (شکل ۲) ارتباط دیس‌بیوزیس، محور روده-قلب و تصلب شرایین را به‌صورت کلی نمایش می‌دهد.

مطالعات بالینی

فلور روده بزرگ‌سالان مبتلا به تصلب شرایین کرونری با بزرگ‌سالان سالم متفاوت است. به‌عنوان مثال، در مطالعه دانگ^{۷۶} و همکاران، کاهش در باکتری‌هایی مانند رومینوکوکوس^{۷۷}، بیفیدوباکتریوم و کاندیدا تئوس باسیلوپلاسما^{۷۸} و افزایش در گونه‌هایی مانند مگاموناس^{۷۹}، پرووتلا^{۸۰} و ویلونلا^{۸۱} مشاهده شد. (۴)

یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز توسط اسکياتارالا^{۸۲} و همکاران نشان داده است که سطح پلانسمایی تری‌متیل‌آمین این‌آکسید و خطر و مرگ‌ومیر قلبی عروقی از طریق یک رابطه وابسته به دوز مثبت با هم مرتبط هستند (۳۹). به‌طور مشابه، یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز دیگر که توسط هی‌آنزا^{۸۳} و همکاران انجام شد، ارتباط بین افزایش سطح تری‌متیل‌آمین این‌آکسید و پیش‌سازهای آن را با افزایش خطر رویدادهای نامطلوب عمده قلبی عروقی نشان داد (۴۰).

فوم تجمع‌یافته در لایه اینتیمای آترواسکلروتیک^{۶۳} و دفع آن از طریق کبد (ترشح در صفرا و نهایتاً دفع از طریق مدفوع) اطلاق می‌شود که در مراحل اولیه تصلب شرایین اثر ضد آترواسکلروتیک دارد. تری‌متیل‌آمین این‌آکسید می‌تواند فرآیند انتقال معکوس کلسترول را مهار کند و بر متابولیسم کلسترول تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، تری‌متیل‌آمین این‌آکسید می‌تواند بیان آنزیم کلسترول-۷-آلفا-هیدروکسیلاز^{۶۴} را کاهش دهد و سنتز اسید صفراوی را مهار کند (۱۶، ۳۳).

دیس‌بیوزیس و استرس شبکه اندوپلاسمی

مطالعات همچنین افزایش ایجاد پلاک‌های تصلب شرایین توسط تری‌متیل‌آمین این‌آکسید را از طریق فعال‌سازی PERK^{۶۵} و استرس شبکه اندوپلاسمی^{۶۶} مطرح کرده‌اند (۱۶). استرس شبکه اندوپلاسمی به پدیده‌ای اطلاق می‌شود که در آن پروتئین‌های بدتاخورد/تاختورده در شبکه اندوپلاسمی جمع می‌شوند و همئوستاز پروتئین را مختل می‌کنند (۳۴). این پدیده از طریق مکانیسم‌های پیچیده، مانند اختلال عملکرد لایه اندوتلیال و مسیرهای التهابی، ارتباط تنگاتنگی با تصلب شرایین دارد (۳۵). نکته آن است که نقش تری‌متیل‌آمین این‌آکسید محدود به ایجاد تصلب شرایین نیست. در واقع، این ماده به دلیل توانایی خود در افزایش واکنش‌پذیری پلاکت‌ها، احتمال تشکیل ترومبوز^{۶۷} را نیز افزایش می‌دهد (۱۶).

دیس‌بیوزیس و فشار خون بالا

فلور روده می‌تواند فشار خون میزبان را توسط محصولات خود، مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (به‌عنوان مثال، استات^{۶۸} و بوتیرات^{۶۹}) تعدیل کند. در واقع، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه با آثار گشادکنندگی عروق و ضدالتهابی خود، فشار خون را کاهش می‌دهند. علاوه بر این، پلی‌آمین‌های تولیدشده توسط میکروبیوتا، اگرچه مکانیسم آن مشخص نیست، در تنظیم فشار خون نقش دارند. برعکس، سایر متابولیت‌ها، از جمله تری‌متیل‌آمین این‌آکسید، مشتقات تربیتوفان^{۷۰} یا ایندول^{۷۱} و فنیل‌استیل‌گلوتامین^{۷۲}، به‌طور معکوس بر فشار خون

73. NOD-like receptor protein 3 inflammasome

74. Superoxide dismutase 2

75. Sirtuin 3

76. Dong

77. Ruminococcus_1

78. Candidatus_Bacilloplasma

79. Megamonas

80. Prevotella_2

81. Veillonella

82. Schiattarella

83. Heianza

63. Atherosclerotic intima

64. Cholesterol 7 α -hydroxylase

65. Protein kinase-like ER kinase (PERK)

66. Endoplasmic reticulum

67. Thrombosis

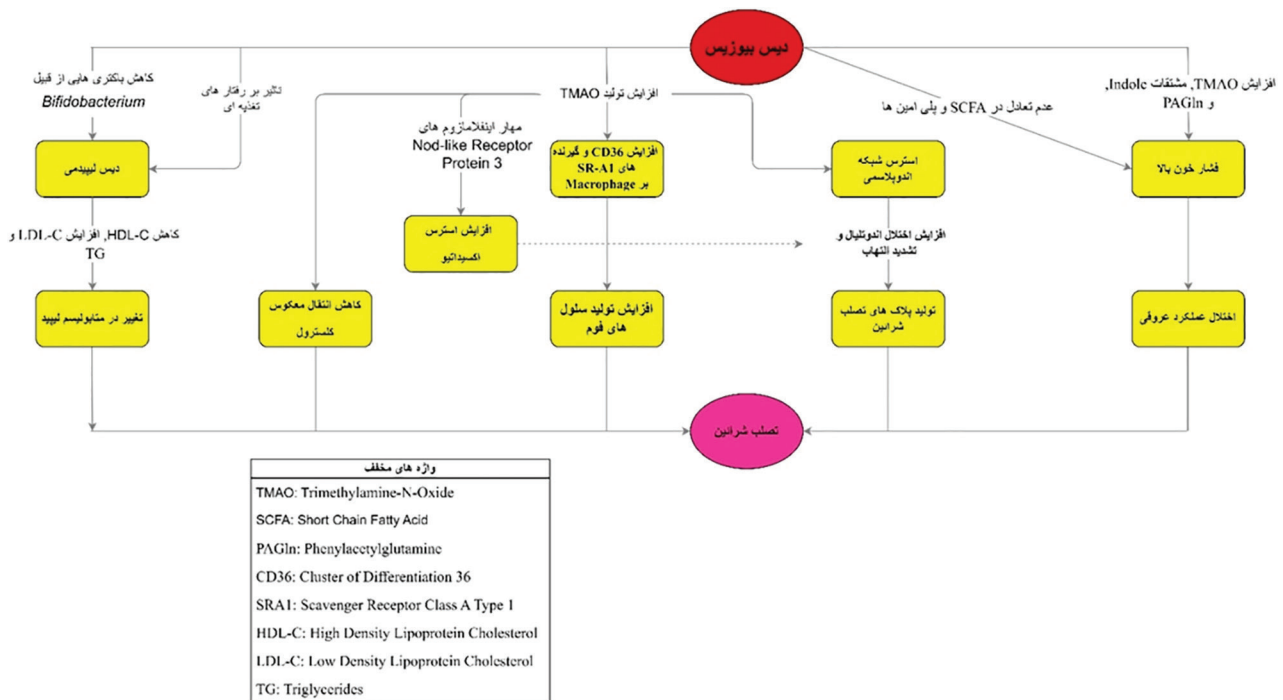
68. Acetate

69. Butyrate

70. Tryptophan

71. Indole

72. Phenylacetylglutamine



شکل ۲. ارتباط دیس بیوزیس، محور روده-قلب و تصلب شرایین

شیگلا در افزایش پروتئین واکنشی $C^{۹۶}$ و گلبول‌های سفید بود (۴۲).

بریا^{۹۷} و همکاران روی بیمارانی که تحت عمل جراحی ویپل اصلاح شده^{۹۸} قرار گرفتند، برای ارزیابی ارتباط بین دیس بیوزیس روده، عوارض بعد از عمل و التهاب سیستمیک مطالعه‌ای انجام دادند. این مطالعه به وضوح نشان داد که بیمارانی که مبتلا به دیس بیوزیس بودند، در مقایسه با افراد بدون دیس بیوزیس، به‌طور قابل توجهی سطوح بالاتری از پروتئین واکنشی C، اینترلوکین ۶ و پروکالسیتونین^{۹۹} را داشتند. این یافته هم‌جهت با ارتباط مثبت بین دیس بیوزیس و التهاب بود (۴۳).

دیس بیوزیس و فشار خون بالا

یک مرور ادبیات توسط نپالی^{۱۰۰} و همکاران به تشریح نقش فیبر غذایی در ابتلا به فشار خون بالا پرداخت. این مطالعه بر فرآیند تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه از فیبرهای غذایی توسط میکروبیوتای روده تأکید داشت. به‌ویژه، نقش بوتیرات که یک اسید چرب با زنجیره کوتاه است، به‌عنوان منبع انرژی برای انتروسیت‌ها^{۱۰۱} به جهت حفظ یکپارچگی سد روده بیان شد. علاوه بر این، برخی از اسیدهای چرب با

دیس بیوزیس و التهاب

مطالعه ژنگ^{۸۴} و همکاران روی بیمارانی مبتلا به سکته مغزی کریپتوژنیک^{۸۵}، ارتباطی بین دیس بیوزیس روده و شدت سکته مغزی کریپتوژنیک و التهاب سیستمیک را نشان داد. التهاب سیستمیک توسط لیپوپولی‌ساکاریدها، پروتئین واکنشی $C^{۸۶}$ ، پروتئین متصل‌شونده به لیپوپولی‌ساکاریدها و تعداد گلبول‌های سفید خون ارزیابی شد. همچنین نشان داده شد که خانواده استرپتوکوکاسه^{۸۷}، انتروباکتریاسه^{۸۸} و لاکتوباسیللاسه^{۸۹} و سرده‌ی استرپتوکوک^{۹۰}، لاکتوباسیل^{۹۱}، کلبسیلا^{۹۲} و اشرشیا-شیگلا^{۹۳} و به‌طور قابل توجهی نسبت بالاتری را در فلور روده بیمارانی در مقایسه با افراد عادی دارند. علاوه بر این، یک یافته قابل توجه، همبستگی بین فراوانی کلبسیلا و التهاب سیستمیک بود (۴۱).

مطالعه دیگری که توسط هو^{۹۴} و همکاران انجام شد، ارتباط بین دیس بیوزیس روده و افزایش نشانگرهای التهابی در بیمارانی مبتلا به بیماری کرون^{۹۵} را بررسی کرد. یافته آن نقش برجسته اشرشیا-

84. Zheng
85. Cryptogenic stroke
86. C reactive protein (CRP)
87. Streptococcaceae
88. Enterobacteriaceae
89. Lactobacillaceae
90. Streptococcus
91. Lactobacillus
92. Klebsiella
93. Escherichia-Shigella
94. Hu
95. Crohn's disease

96. C-reactive protein
97. Breaza
98. Modified Whipple
99. Procalcitonin
100. Nepali
101. Enterocyte

سطح کلسترول و تری‌گلیسیرید را کاهش دهند. پروبیوتیک‌ها همچنین عملکرد سد روده را بهبود بخشیدند، و سطح اندوتوکسین خون را کاهش دادند. علاوه بر این، این مطالعه مروری به مطالعات بالینی در حیوانات و انسان‌ها اشاره کرد که نشان می‌دهند سویه‌های خاص پروبیوتیک و پروبیوتیک‌های ترکیبی می‌توانند سطح تری‌گلیسیرید و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم را کاهش دهند، زیرا پروبیوتیک‌ها باعث رشد باکتری‌های مفید می‌شوند. همچنین، نقش پیوند میکروبی مدفوع که ترکیب میکروبیوتای روده را بهبود می‌بخشد، در تعدیل متابولیسم لیپید مورد تأکید قرار گرفت (۳۱).

ورزش و دیس‌بیوزیس

ابزارهای تشخیصی پیشرفته میکروبیوم، از متاژنومیکس^{۱۱۴}، متابولومیکس^{۱۱۵} و ترانسکریپتومیکس^{۱۱۶} برای ارزیابی ترکیب میکروبی و ظرفیت عملکردی روده استفاده می‌کنند (۴۷). یک مرور ادبیات توسط تنگ^{۱۱۷} و همکاران مطالعات متمرکز بر آثار ورزش بر میکروبیوتای روده و تصلب شرایین با استفاده از متاژنومیکس، متابولومیکس، و ترانسکریپتومیکس را بررسی کرده است. این مطالعه به افزایش قابل توجهی در فراوانی فلور روده ورزشکاران در مقایسه با افراد عادی اشاره کرد. همچنین نشان داد که ورزش می‌تواند عملکرد سد روده را بهبود بخشد، اگرچه ورزش بیش از حد ممکن است عملکرد سد روده را مختل کند. در نهایت، این مطالعه نتیجه گرفت که اثر پیشگیرانه ورزش بر تصلب شرایین تا حدی از طریق تغییر فلور روده رخ می‌دهد (۴۸). این مطالعه نقش حیاتی میکروبیوتای روده را در پیشگیری از تصلب شرایین برجسته کرد.

بحث

می‌توان دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده را به‌عنوان یک عامل مهم و تأثیرگذار در پاتوفیزیولوژی تصلب شرایین در نظر گرفت. یکی از مسیرهای کلیدی این ارتباط، افزایش نفوذپذیری سد روده در اثر دیس‌بیوزیس است که اجازه می‌دهد مولکول‌های پیش‌التهابی و پاتوژن‌های فرصت‌طلب وارد گردش خون شوند و التهاب سیستمیک مزمن را ایجاد کنند (۶، ۷). این

زنجیره کوتاه ممکن است در تحریک غیر مستقیم رشد میکروبیوم نقش داشته باشند. در نتیجه، کاهش باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه یا کاهش میزان بوتیرات در میکروبیوتای روده می‌تواند منجر به دیس‌بیوزیس روده شود که با فشار خون بالا همبستگی دارد. از این رو، یکی از ارکان مدیریت فشار خون بالا ممکن است در تنظیم فیبرهای غذایی نهفته باشد (۴۴).

مطالعه مقایسه‌ای ینگ^{۱۰۲} و همکاران روی مدفوع موش‌ها و انسان‌های مبتلا به فشار خون بالا، نشان داد که یک الگوی دیس‌بیوزیس ظاهراً مشابه در هر دو وجود دارد: کاهش قابل توجه در تنوع، یکنواختی و غنای میکروبی. همچنین، افزایش نسبت باکتری‌های فیرمیکوت‌ها به باکترئیدتها^{۱۰۳} و کاهش باکتری‌های تولیدکننده استات و بوتیرات مشاهده شد (۴۵).

دیس‌بیوزیس و دیس‌لیپیدمی

مطالعه ایچیم^{۱۰۴} و همکاران به بررسی موش‌های مبتلا به هایپرکلسترولمی پرداخت که مکمل پروبیوتیک^{۱۰۵} حاوی لاکتوباسیل و بیفیدوباکتریوم همراه با آنزیم‌های گوارشی دریافت می‌کردند. این مطالعه نشان داد که پروبیوتیک لیپوپروتئین با چگالی کم را کاهش و لیپوپروتئین با چگالی زیاد را افزایش داد. با این حال، تری‌گلیسیرید بدون تغییر باقی ماند. با توجه به نتایج، این مطالعه پیشنهاد کرد که مکمل پروبیوتیک مورد استفاده، نویدبخش استفاده بالینی برای درمان هایپرکلسترولمی^{۱۰۶} است (۴۶). در واقع، این مطالعه جنبه عملی ارتباط بین دیس‌بیوزیس و دیس‌لیپیدمی را برجسته کرد.

یک مطالعه مروری توسط جیا^{۱۰۷} و همکاران به تشریح چگونگی ایجاد هایپرلیپیدمی توسط فلور روده و بررسی پروژه‌های تحقیقاتی بالینی مدیریت هایپرلیپیدمی از طریق تغییر فلور روده پرداخته و نشان داده است که پره‌بیوتیک‌های^{۱۰۸} خاص از جمله اینولین^{۱۰۹}، مشتقات لاکتوز^{۱۱} مثلاً لاکتوسوکروز^{۱۱۱} و تاگاتوز^{۱۱۲}، و پره‌بیوتیک‌های لپه قرمز^{۱۱۳} می‌توانند

102. Yang
103. Firmicutes/Bacteroidetes
104. Ichim
105. Probiotic
106. Hypercholesterolemia
107. Jia
108. Prebiotic
109. Inulin
110. Lactose
111. Lactosucrose
112. Tagatose
113. Red gram prebiotic

114. Metagenomics
115. Metabolomics
116. Transcriptomics
117. Tang

جدول ۱. مکانیسم‌های ارتباط دیس‌بیوزیس و تصلب شرایین

مکانیسم	توضیحات
افزایش نفوذپذیری روده ثانویه به دیس‌بیوزیس	انتقال لیپوپولی‌ساکاریدها از باکتری‌های گرم‌منفی به خون التهاب سیستمیک مزمن خفیف تشدید چاقی و دیابت نوع ۲
کاهش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه ثانویه به دیس‌بیوزیس	اختلال عملکرد سد مخاطی و عملکرد اندوتلیال افزایش استرس اکسیداتیو در اندوتلیوم اختلال در تنظیم مهاجرت ماکروفاژها و متابولیسم لیپید
افزایش سطوح تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید ثانویه به دیس‌بیوزیس	فعال کردن مسیر فاکتور هسته‌ای کاپا-بی ^۱ و ژن‌های پیش‌التهابی تحریک اینفلامازوم Nlrp3 ^۲ آسیب سلول‌های اندوتلیال از طریق کاسپاز-۱ و اینترلوکین-۱ بتا می‌شود کاهش انتقال معکوس کلسترول و سنتز اسیدهای صفراوی القای استرس شبکه اندوپلاسمی افزایش تشکیل سلول‌های فوم افزایش واکنش‌پذیری پلاک‌ها افزایش خطر ترومبوز
تغییر سیگنالینگ اسیدهای صفراوی ثانویه به دیس‌بیوزیس	اختلال در متابولیسم و ترکیب اسیدهای صفراوی کاهش فعال‌سازی گیرنده فارنسویید آکس در سلول‌های ماهیچه صاف عروقی و اندوتلیوم تشدید پاسخ‌های التهابی به واسطه کاهش فعال‌سازی TGR5 ^۳ در ماکروفاژها
اختلال در سیستم ایمنی ثانویه به دیس‌بیوزیس	تغییر نسبت تعداد سلول‌های Th17 به Treg به سمت مسیر پیش‌التهابی قطبش ماکروفاژها به سمت زیرگروه M1 پیش‌التهابی سوق داده می‌شود کاهش اینترلوکین-۱۰ و افزایش اینترلوکین-۲۱ تشدید التهاب سیستمیک
دیس‌لیپیدمی ثانویه به دیس‌بیوزیس	افزایش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم، تری‌گلیسیرید و کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی زیاد اثرات غیرمستقیم از طریق سیگنال‌های سیستم عصبی روده‌ای بر اشتها تغییر متابولیسم کلسترول کبدی، اکسیداسیون لیپید در عضلات و ذخیره چربی تجمع لیپید در دیواره‌های رگ
فشار خون بالا ثانویه به دیس‌بیوزیس	کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه با اثرات گشادکننده عروق و ضدالتهابی افزایش متابولیت‌های افزایشنده فشارخونی (مانند تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید، مشتقات ایندول و فنیل‌استیل‌گلوتامین ^۴)
اختلال عملکرد اندوتلیال	فعال‌سازی اینفلامازوم Nlrp3 ^۲ ناشی از تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید گونه‌های فعال اکسیژن میتوکندریایی را افزایش می‌دهد، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند که عملکرد اندوتلیال را مختل می‌کند.

Nuclear factor-kappa (NF-κB); NOD-like receptor protein 3 (Nlrp3) inflammasome; Takeda G protein-coupled receptor 5; phenylacetylglutamine

ناشی از افزایش نسبی باکتری‌های گرم منفی در اثر دیس‌بیوزیس، با فعال‌سازی سیستم ایمنی و القای التهاب مزمن، نقش مهمی در مسیرهای التهابی تصلب شرایین ایفا می‌کند (۱۰-۱۲).

متابولیت‌های میکروبی مانند تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید نیز در این زمینه اهمیت ویژه‌ای دارند. تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید باعث افزایش التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود. این اختلال عملکرد اندوتلیال، یکی از عوامل اصلی در شروع و پیشرفت تصلب شرایین است. علاوه بر این، تری‌متیل‌آمین ان‌اکسید می‌تواند به تجمع لیپوپروتئین‌های غنی از کلسترول در دیواره عروق و تسریع تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک منجر شود (۱۴-۱۶).

التهاب مزمن که یکی از ویژگی‌های اصلی تصلب شرایین است، می‌تواند با تشدید آسیب اندوتلیال و اختلال در عملکرد سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروقی، روند بیماری را تسریع کند (۲۴).

از سوی دیگر، دیس‌بیوزیس می‌تواند با کاهش تولید اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه به تشدید التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال منجر شود. کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه همچنین به تضعیف سد اپیتلیال روده می‌انجامد که باعث افزایش التهاب سیستمیک می‌شود و این امر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری مزمن کلیوی که اغلب با دیس‌بیوزیس همراه هستند، بیشتر مشاهده می‌شود. همچنین، افزایش سطح لیپوپولی‌ساکاریدهای

است (۴۱). در مجموع، مکانیسم‌های مرتبط کننده دیس‌بیوزیس و تصلب شرایین در (جدول ۱) خلاصه شده‌اند.

در نظر گرفتن دیس‌بیوزیس به‌عنوان عامل ایجاد تصلب شرایین، می‌تواند زمینه‌ساز پیشرفت در پیشگیری از ایجاد تصلب شرایین باشد. در حقیقت، درمانگران با درمان دیس‌بیوزیس می‌توانند سرعت پیشرفت تصلب شرایین را کاهش دهند.

نتیجه‌گیری

شواهد موجود نشان می‌دهند که دیس‌بیوزیس میکروبیوتای روده از طریق مکانیسم‌های متعدد از جمله التهاب مزمن، اختلال عملکرد اندوتلیال، تغییر متابولیسم لیپید، افزایش فشار خون و تولید متابولیت‌های مضر، یک عامل خطر قابل توجه برای تصلب شرایین است. این یافته اهمیت بررسی و هدف‌گیری میکروبیوتای روده به‌عنوان یک رویکرد درمانی نوین در پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی عروقی را نمایان می‌سازد. مطالعات آینده باید به شناسایی دقیق‌تر مسیرهای مولکولی و توسعه استراتژی‌های درمانی مبتنی بر اصلاح میکروبیوتا بپردازند تا بتوان اثر مفید این رویکرد را در بیماران مبتلا به تصلب شرایین به اثبات رساند.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسنده دوم، عضو هیئت تحریریه مجله است؛ با این حال، این مقاله همانند سایر مقالات، به‌صورت کاملاً ناشناس و مستقل داوری و بررسی شده و فرآیند پذیرش را طی کرده است. هیچ‌گونه تعارض منافع مرتبط با این مقاله وجود ندارد.

اختلال در متابولیسم اسیدهای صفراوی ناشی از دیس‌بیوزیس نیز می‌تواند به افزایش التهاب عروقی و پیشرفت تصلب شرایین کمک کند (۱۷).

علاوه بر این، دیس‌بیوزیس با تغییر نسبت سلول‌های Th17 به سلول‌های T تنظیمی و قطبش ماکروفاژها به سمت زیرگروه M1 پیش‌التهابی، تعادل ایمنی را به هم زده و التهاب سیستمیک را تشدید می‌کند. کاهش باکتری‌های ضدالتهابی نیز در این فرآیند نقش دارد. با توجه به نقش محوری التهاب در تمام مراحل تصلب شرایین، این تغییرات ایمنی ناشی از دیس‌بیوزیس می‌تواند به‌طور غیرمستقیم منجر به پیشرفت بیماری شود (۱۷، ۲۱).

دیس‌بیوزیس می‌تواند با تأثیر بر متابولیسم لیپید و فشار خون، عوامل خطر مهم تصلب شرایین را تشدید کند. تغییرات ناشی از دیس‌بیوزیس می‌تواند به دیس‌لیپیدمی منجر شود که یکی از عوامل تعیین‌کننده در ایجاد تصلب شرایین است (۲۹، ۳۲). همچنین، دیس‌بیوزیس با افزایش تولید تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکسید، تشکیل سلول‌های فوم از ماکروفاژها را تسهیل می‌کند و از این طریق به پیشرفت پلاک‌های آترواسکلروتیک کمک می‌کند (۱۵، ۱۶).

در نهایت، دیس‌بیوزیس با تأثیر بر تولید متابولیت‌هایی مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و پلی‌آمین‌ها، نقش مهمی در تنظیم فشار خون دارد. کاهش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و افزایش تری‌متیل‌آمین‌ان‌اکسید و سایر متابولیت‌های مضر می‌تواند به افزایش فشار خون منجر شود که خود یکی از علل اصلی تصلب شرایین است (۳۶، ۳۷).

مطالعات بالینی نیز تفاوت‌های قابل توجهی در ترکیب میکروبیوتای روده بین بیماران مبتلا به تصلب شرایین کرونری و افراد سالم نشان داده‌اند که این امر اهمیت نقش دیس‌بیوزیس را در بیماری‌های قلبی عروقی تأیید می‌کند (۴). همچنین ارتباط بین دیس‌بیوزیس و شدت التهاب سیستمیک در بیماران سکته مغزی کریپتوژنیک، گواهی بر نقش کلیدی دیس‌بیوزیس در فرآیندهای التهابی و عروقی

منابع

1. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
3. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135.
4. Dong Y, Xu R, Chen X, Yang C, Jiang F, Shen Y, et al. Characterization of gut microbiota in adults with coronary atherosclerosis. *PeerJ*. 2023;11:e15245.
5. Chen X, Zhang H, Ren S, Ding Y, Remex NS, Bhuiyan MS, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(19):2269-84.
6. Elias-Oliveira J, Leite JA, Pereira ÍS, Guimarães JB, Manso G, Silva JS, et al. NLR and intestinal dysbiosis-associated inflammatory illness: drivers or dampers? *Front Immunol*. 2020;11:1810.
7. Ahmad Kendong SM, Raja Ali RA, Nawawi KNM, Ahmad HF, Mokhtar NM. Gut dysbiosis and intestinal barrier dysfunction: potential explanation for early-onset colorectal cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:744606.
8. Armutcu F, McCloskey E. Signaling modifications associated with obesity and dysbiosis and their impact on metabolic disorders. *J Cell Signal*. 2024;5(2):57-64.
9. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79.
10. Feng Y, Xu D. Short-chain fatty acids are potential goalkeepers of atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1271001.
11. Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):212.
12. Salguero MV, Al-Obaide MAI, Singh R, Siepmann T, Vasylyeva TL. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3461-9.
13. Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):603-21.
14. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1085041.
15. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-oxide generated by the gut microbiota is associated with vascular inflammation: new insights into atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:4634172.
16. Wang B, Qiu J, Lian J, Yang X, Zhou J. Gut metabolite trimethylamine-N-oxide in atherosclerosis: from mechanism to therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:723886.
17. Zhao M, Chu J, Feng S, Guo C, Xue B, He K, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: a review. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:114985.
18. Li T, Holmstrom SR, Kir S, Umetani M, Schmidt DR, Kliewer SA, et al. The G protein-coupled bile acid receptor, TGR5, stimulates gallbladder filling. *Mol Endocrinol*. 2011;25(6):1066-71.
19. Sun L, Cai J, Gonzalez FJ. The role of farnesoid X receptor in metabolic diseases, and gastrointestinal and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):335-47.
20. Yntema T, Koonen DPY, Kuipers F. Emerging roles of gut microbial modulation of bile acid composition in the etiology of cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2023;15(8):1823.
21. Pérez S, Rius-Pérez S. Macrophage polarization and reprogramming in acute inflammation: a redox perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1342.
22. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, Dekker DC, Gijbels MJJ, van der Velden S, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124(1):94-100.
23. Demirci M, Bahar H, Uysal H, Demiryas S, Karakullukçu A, Sarıbaş S, et al.

- Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(5):424-31.
24. Malekmohammad K, Bezsonov EE, Rafieian-Kopaei M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:707529.
 25. Rivera K, Gonzalez L, Bravo L, Manjarres L, Andia ME. The gut–heart axis: molecular perspectives and implications for myocardial infarction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12465.
 26. Yang X, Zhang M, Zhang Y, Wei H, Guan Q, Dong C, et al. Ecological change of the gut microbiota during pregnancy and progression to dyslipidemia. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2023;9(1):14.
 27. Song N, Wang M, Zhong G, Zhu K, Chen P, Zhang N, et al. *Bacteroides xylanisolvens* possesses a potent anti-hyperuricemia effect in goslings fed on a high-protein diet. *Front Microbiol*. 2023;14:1173856.
 28. Chen S, Yang H, Chen Y, Wang J, Xu L, Miao M, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: a cross-sectional study and further meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19088.
 29. Guo L, Wang YY, Wang JH, Zhao HP, Yu Y, Wang GD, et al. Associations of gut microbiota with dyslipidemia based on sex differences in subjects from Northwestern China. *World J Gastroenterol*. 2022;28(27):3455-75.
 30. Zhang BH, Yin F, Qiao YN, Guo SD. Triglyceride and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis. *Front Mol Biosci*. 2022;9:909151.
 31. Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of gut microbiota and microbiota-related metabolites on hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:634780.
 32. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines*. 2021;9(11):1587.
 33. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S189-94.
 34. Chen X, Shi C, He M, Xiong S, Xia X. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):352.
 35. Hong J, Kim K, Park E, Lee J, Markofski MM, Marrelli SP, et al. Exercise ameliorates endoplasmic reticulum stress-mediated vascular dysfunction in mesenteric arteries in atherosclerosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):7938.
 36. Olalekan SO, Bakare OO, Faponle AS, Okwute PG. A review of gut microbial metabolites and therapeutic approaches in hypertension. *Bull Natl Res Cent*. 2024;48(1):95.
 37. Gronewold J, Kropp R, Lehmann N, Stang A, Mahabadi AA, Kälisch H, et al. Cardiovascular risk and atherosclerosis progression in hypertensive persons treated to blood pressure targets. *Hypertension*. 2019;74(6):1436-47.
 38. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
 39. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(39):2948-56.
 40. Heianza Y, Ma W, Manson JE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e004947.
 41. Zheng Q, Chen Y, Zhai Y, Meng L, Liu H, Tian H, et al. Gut dysbiosis is associated with the severity of cryptogenic stroke and enhanced systemic inflammatory response. *Front Immunol*. 2022;13:836820.
 42. Hu J, Cheng S, Yao J, Lin X, Li Y, Wang W, et al. Correlation between altered gut microbiota and elevated inflammation markers in patients with Crohn's disease. *Front Immunol*. 2022;13:947313.
 43. Breaza GM, Hut FE, Cretu O, Abu-Awwad SA, Abu-Awwad A, Sima LV, et al. Correlation between systemic inflammation, gut microbiome dysbiosis and postoperative complications after the modified Whipple procedure. *Biomedicines*. 2025;13(1):104.
 44. Nepali P, Suresh S, Pikale G, Jhaveri S, Avanthika C, Bansal M, et al. Hypertension

- and the role of dietary fiber. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(7):101203.
45. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331-40.
46. Ichim TE, Patel AN, Shafer KA. Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the intestinal microbiome. *J Transl Med.* 2016;14(1):184.
47. Aguiar-Pulido V, Huang W, Suarez-Ulloa V, Cickovski T, Mathee K, Narasimhan G. Metagenomics, metatranscriptomics, and metabolomics approaches for microbiome analysis. *Evol Bioinform Online.* 2016;12(Suppl 1):5-16.
48. Tang H, Huang Y, Yuan D, Liu J. Atherosclerosis, gut microbiome, and exercise in a meta-omics perspective: a literature review. *PeerJ.* 2024;12:e17185.