



Review Article

The Effect of Probiotics and Synbiotics on Chronic Kidney Disease with a Focus on Gut-Kidney Axis Omics Findings

Maryam Shafiee¹, PhD; Seyed Mohammad Mazloomi^{2*}, PhD; Fatemeh Dezhgard³, PhD
Condidat; Hossein Bozorgpour Samakoush³, MSc Student

¹Shiraz Nephro-Urology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Nutrition Research Center, Department of Food Hygiene and Quality Control, School of Nutrition and Food Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Department of Food Hygiene and Quality Control, School of Nutrition and Food Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Information

Article History:

Received: August 19, 2025

Accepted: February 12, 2026

*Corresponding Author:

Seyed Mohammad Mazloomi, PhD;
Nutrition Research Center,
Department of Food Hygiene and
Quality Control, School of Nutrition
and Food Sciences, Shiraz University
of Medical Sciences, Shiraz, Iran
Email: smmazloomi@gmail.com

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a major global health challenge that is closely linked to gut microbial imbalance (dysbiosis). Dysbiosis contributes to the progression of renal failure by promoting the production of uremic toxins and exacerbating systemic inflammation. This narrative review aimed to examine recent evidence published between 2020 and 2025 regarding the effects of probiotics and synbiotics on modulating the gut-kidney axis and improving clinical outcomes in patients with CKD. A structured search of the PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases was conducted, resulting in the selection and analysis of 15 studies based on predefined inclusion criteria. The reviewed studies demonstrated that these interventions could effectively restore the composition and function of the gut microbiota. This was achieved by enriching the population of beneficial short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria and reducing the presence of pathogenic factors. These positive microbial changes were associated with a significant reduction in uremic toxin levels, such as indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate, and systemic inflammatory markers, including interleukin-6 and calprotectin. Furthermore, significant improvements in gastrointestinal symptoms and patients' quality of life were reported. Complementary evidence derived from advanced omics technologies and Mendelian randomization analyses further confirmed a causal relationship between the gut microbiota and the development of CKD. The findings from this review underscored the substantial potential of utilizing probiotics and synbiotics to regulate the gut-kidney axis and improve CKD management. However, the observed heterogeneity in study results necessitates future long-term and integrated research to facilitate personalized treatment strategies based on omics data in the near future.

Keywords: Genomics; Proteomics; Metabolomics; Genomics Probiotics; Renal Insufficiency; Chronic; Synbiotics

Please cite this article as:

Shafiee M, Mazloomi SM, Dezhgard F, Bozorgpour Samakoush H. The Effect of Probiotics and Synbiotics on Chronic Kidney Disease with a Focus on Gut-Kidney Axis Omics Findings. Sadra Med. Sci. J. 2026; 14(3): doi: 10.30476/smsj.2026.108350.1680.



مجله علوم پزشکی صدرا

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


مقاله مروری

تأثیر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها بر بیماری مزمن کلیه با تمرکز بر یافته‌های اومیکس محور روده-کلیه

مریم شفیعی^۱، سید محمد مظلومی^{۲*}، فاطمه دژگرد^۳، حسین بزرگ پورسماکوش^۳

^۱مرکز تحقیقات نفرولوژی-اورولوژی شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۲مرکز تحقیقات تغذیه، گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
^۳گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۳

نویسنده مسئول:

سید محمد مظلومی

مرکز تحقیقات تغذیه، گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
 پست الکترونیکی: smmazloomi@gmail.com

بیماری مزمن کلیه (CKD) یکی از مشکلات اصلی نظام‌های سلامت در سطح جهان محسوب می‌شود و با اختلال در تعادل میکروبی روده (دیس‌بیوز) ارتباط تنگاتنگی دارد. دیس‌بیوز با تولید سموم اورمیک و تشدید التهاب، به پیشرفت نارسایی کلیوی کمک می‌کند. این مرور روایتی با هدف بررسی شواهد جدید منتشرشده بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵ درباره تأثیر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها بر تنظیم محور روده-کلیه و بهبود پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به CKD انجام شده است. ابتدا، با جستجوی ساختاری در پایگاه‌های PubMed، Scopus و ScienceDirect ۱۵ مطالعه بر اساس معیارهای تعیین شده انتخاب و نتایج آنها تحلیل شد. بررسی مطالعات انجام شده نشان داد که این مداخلات قادر به بازسازی مطلوب ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده هستند؛ این امر از طریق تقویت جمعیت باکتری‌های مفید تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیره (SCFAs) و کاهش حضور عوامل بیماری‌زا صورت می‌گیرد. این تغییرات مثبت میکروبی، با کاهش چشمگیر سطوح سموم اورمیک (نظیر ایندوکسیل سولفات و پی-کرزیل سولفات) و نشانگرهای التهابی سیستمیک (از جمله اینترلوکین ۶ و کالپروتکتین) همراه بوده و همچنین بهبود قابل توجهی در علائم گوارشی و کیفیت زندگی بیماران گزارش شده است. شواهد تکمیلی حاصل از فناوری‌های پیشرفته اومیکس و نتایج تصادفی‌سازی مداخلاتی نیز رابطه سببی بین میکروبیوتای روده و ایجاد CKD را تأیید می‌نمایند. نتایج این مرور، پتانسیل بالای بهره‌گیری از پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها در تعدیل محور روده-کلیه و مدیریت بهتر CKD را نشان می‌دهد. هرچند وجود ناهمگونی در نتایج، لزوم انجام پژوهش‌های آینده طولانی‌مدت‌تر و یکپارچه را ایجاب می‌کند تا شخصی‌سازی درمان بر اساس داده‌های اومیکس در آینده نزدیک امکان‌پذیر گردد.

کلمات کلیدی: ژنومیک؛ پروتئومیکس؛ متابولومیکس؛ ژنومیک؛ پروبیوتیک‌ها؛ نارسایی مزمن کلیه؛ سین‌بیوتیک‌ها

1. Chronic kidney disease

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

شفیعی م، مظلومی س، دژگرد ف، بزرگ پورسماکوش ح. تأثیر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها بر بیماری مزمن کلیه با تمرکز بر یافته‌های اومیکس محور روده-کلیه. مجله علوم پزشکی صدرا، دوره ۱۴، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۵.

می‌تواند به سد روده‌ای آسیب زده و باعث ورود مواد سمی تولیدشده توسط میکروب‌ها نظیر ایندوکسیل سولفات (IS)^۴ به جریان خون شود. این فرآیند با ایجاد استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی واکنش‌های التهابی، در نهایت ممکن است به اختلال در عملکرد عروق و اندوتلیوم منجر گردد (۹). تداوم این فرآیندهای پاتولوژیک، سهم قابل توجهی در تسریع روند تخریب کلیه‌ها و رسیدن بیماری به مراحل پایانی دارد؛ به عنوان مثال، سطوح بالای پی-کرزیل سولفات (pCS)^۵ با افزایش خطر پیشرفت به دیالیز در بیماران CKD مراحل ۳-۵ مرتبط است (۱۰).

در پاسخ به این پاتوفیزیولوژی، مداخلات پروبیوتیکی به عنوان راهبردهای درمانی مکمل توسط برخی محققین مورد توجه قرار گرفته است، زیرا آنها می‌توانند با بازسازی تعادل میکروبیوم روده، نفوذپذیری سد روده را کاهش دهند. در نتیجه شاهد کاهش غلظت سرمی سموم اورمیک می‌باشیم. در مدل‌های حیوانی مشخص شده است که تجویز سویه‌های خاصی مانند بیفیدوباکتریوم لانگوم زیر گونه لانگوم BL21 می‌تواند با تعدیل میکروبیوتای روده و تقویت یکپارچگی سد روده، به کاهش قابل توجه سطح سموم اورمیک سرم (از جمله IS) و بهبود نشانگرهای آسیب کلیوی منجر شود. بنابراین انتظار می‌رود که این مداخلات در نهایت بتوانند از طریق تعدیل چرخه معیوب «دیس‌بیوز-التهاب-آسیب کلیوی»، روند پیشرفت بیماری را کند کنند (۱۱). با وجودی که این نتایج امیدوارکننده هستند اما در عمل برای درک کامل مکانیسم‌های دقیق اثرگذاری پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها در محور روده کلیه به رویکردهای پیشرفته‌تری نیاز داریم. فناوری‌های «اومیکس» (شامل ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس و به‌ویژه متابولومیکس) ابزارهای قدرتمندی را برای بررسی جامع تغییرات میکروبی، متابولیت‌های تولیدشده توسط میکروب‌ها و پاسخ‌های میزبان برای ما فراهم می‌کنند. بنابراین یکپارچه‌سازی داده‌های حاصل از این پلتفرم‌های چند اومیک برای درک مکانیسم‌های شبکه‌ای پیچیده بیماری‌ها ضروری است (۱۲). برای نمونه، مطالعات متابولومیکس اخیر نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها می‌توانند مسیرهای متابولیک مرتبط با التهاب را در بیماران CKD تعدیل کنند مثلاً پروبیوتیک‌هایی مانند لاکتوباسیلوس جانسونی با افزایش سطح متابولیت ایندول-۳-آلدئید (IAld) و

بیماری مزمن کلیه (CKD) همچنان از معضلات مهم و پرهزینه برای نظام‌های سلامت در جهان محسوب می‌شود و یافته‌های اخیر نقش مهم اختلال در توازن میکروبی روده (دیس‌بیوز) را در پاتوفیزیولوژی این بیماری پررنگ کرده‌اند. زیرا برهم‌خوردن این تعادل میکروبی با افزایش تولید سموم اورمیک و تشدید التهاب سیستمیک همراه است که باعث تسریع در فرآیند کاهش عملکرد کلیه می‌شود که می‌تواند با پیامدهای قلبی-عروقی نیز همراه باشد (۱). طبق برآوردهای سازمان جهانی بهداشت شیوع بیماری مزمن کلیه از مرز ۱۰ درصد در جمعیت بزرگسالان جهان عبور کرده و مسئول وقوع بیش از ۱/۲ میلیون مورد مرگ در سال است. این ارقام بیانگر اهمیت بکارگیری راهبردهای نوین در پیشگیری و مدیریت این بیماری می‌باشد (۲). لازم به توجه است که CKD یک اختلال محدود به کلیه نیست زیرا بر اساس مشاهدات، شبکه‌ای پیچیده از تعاملات بین سیستم ایمنی، دستگاه متابولیک و اکوسیستم میکروبی روده در شروع و پیشرفت این بیماری، نقش کلیدی ایفا می‌کنند (۳).

این دیدگاه جدید، محور روده و کلیه را به‌عنوان یکی از مسیرهای کلیدی در درک آسیب‌شناسی و پیشرفت CKD مطرح کرده است. در طول CKD، تغییرات عمیقی در اکوسیستم میکروبی روده رخ می‌دهد که با عنوان «دیس‌بیوز» شناخته می‌شود. مشخصه اصلی این دیس‌بیوز، کاهش باکتری‌های مفید و افزایش باکتری‌های تولیدکننده سموم اورمیک است (۴). به‌طور خاص، در بیماران CKD کاهش قابل توجهی در باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات مانند رزوربا^۱ و فیکالی‌باکتر^۲ مشاهده می‌شود. این باکتری‌ها برای حفظ سلامت روده و یکپارچگی سد اپیتلیال حیاتی هستند (۵ و ۶). از طرفی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که اورمیک می‌تواند باعث تخریب ساختاری سد روده شود؛ به‌طوری‌که در مدل‌های حیوانی CKD، کاهش چشمگیر در پروتئین‌های کلیدی اتصالات محکم مانند کلودین-۱، و اکلودین در روده بزرگ مشاهده شده است (۷) در مقابل، افزایش فراوانی باکتری‌هایی نظیر ایگرتلا لنتا^۳، انتروباکتریاسه و گونه‌های کلستریدیوم که در تولید سموم اورمیک نقش دارند، گزارش شده است (۸). این اختلال در میکروبیوم روده

1. Roseburia

2. Faecalibacterium

3. Eggerthella lenta

4. Indoxyl sulfate

5. P-cresyl sulfate

ترکیب میکروبیوتا را گزارش کرده بودند. معیارهای خروج شامل مطالعات حیوانی، پژوهش‌های فاقد مداخله پروبیوتیکی و مقالات مروری بود. پس از حذف موارد تکراری، عنوان و چکیده مقالات مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت ۱۵ مطالعه انسانی برای تحلیل نهایی انتخاب گردید. داده‌های استخراج‌شده از این مطالعات بر اساس محورهای مفهومی شامل «تغییرات در میکروبیوتای روده»، «کاهش سموم اورمیک و سایر متابولیت‌های سمی»، «تأثیر بر نشانگرهای التهابی، ایمنی و نفوذپذیری روده»، «پیامدهای بالینی، روان‌تنی و کیفیت زندگی» و «شواهد اپیدمیولوژیک و سببی از مطالعات جمعیتی» طبقه‌بندی و تحلیل شدند. به دلیل ناهمگونی میان مطالعات از نظر نوع مداخله، جمعیت مورد مطالعه و روش‌های اومیکس، امکان انجام متاآنالیز وجود نداشت و بنابراین یافته‌ها به صورت مرور توصیفی ارائه شدند.

ملاحظات اخلاقی

مطابق با اصول اخلاقی انتشار آثار علمی، این مطالعه مروری بر اساس منابع معتبر و به روز انجام شده است. این طرح به شماره ۳۲۵۰۰ و کد اخلاق IR.SUMS.SCHEANUT.REC.1404.048 در دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسیده است. لازم به ذکر است در ویرایش بخش‌هایی از مقاله از جمله چکیده انگلیسی از هوش مصنوعی استفاده شده است. نویسندگان مسئولیت کامل صحت علمی متن مقاله را بر عهده می‌گیرند.

یافته‌ها

۱۵ مطالعه انسانی (شامل ۸ کارآزمایی بالینی، ۱ مطالعه کوهورت و ۶ مطالعه مقطعی) که معیارهای ورود را داشتند، برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. در جدول ۱ مشخصات کارآزمایی‌های بالینی منتخب بررسی‌کننده اثر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها در بیماران با بیماری‌های کلیوی و در جدول ۲ خلاصه مطالعات مقطعی مرتبط با CKD به ویژه مطالعات اومیکس آورده شده است.

لازم به ذکر است که علی‌رغم مطالعه مروری جامع‌ترین (۲۰۲۳) که به دلیل ناهمگونی بالا و کیفیت پایین شواهد، به نتیجه‌گیری قطعی در مورد اثربخشی کاربرد پروبیوتیک‌ها در بهبود عملکرد کلیه، کاهش سموم اورمیک، بهبود علائم گوارشی و افزایش کیفیت

مهار مسیر گیرنده آریل هیدروکربن (AHR)، التهاب و فیبروز کلیه را در مدل‌های CKD کاهش داده‌اند (۱۳). با وجودی که پیشرفت‌های چشمگیر در درک محور روده کلیه صورت گرفته است اما نبود یک تحلیل جامع و یکپارچه، شکاف پژوهشی کلیدی موجود در این خصوص است که بتواند یافته‌های حاصل از مطالعات بالینی اخیر مبتنی بر میکروبیوتا را با پروفایل‌های اومیکس (مانند متابولومیکس و پروتئومیکس) تلفیق نماید. این در حالی است که برخی نویسندگان بر لزوم به کارگیری سیستم بیولوژی و فناوری‌های اومیکس در پژوهش‌های آینده برای روشن‌سازی مکانیسم‌های بیماری تأکید نموده‌اند (۱۴).

این مقاله مروری، در پی آن است تا با تحلیل و ترکیب منطقی شواهد علمی منتشرشده بالینی و اومیکس در بازه زمانی ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵، جایگاه مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها را در تنظیم محور پیچیده روده-کلیه و تأثیر آن بر برون‌دادهای بالینی بیماران مبتلا به CKD (در مراحل ۱ تا ۵، شامل بیماران دیالیزی و غیردیالیزی) را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مرور روایتی است که با هدف بررسی شواهد موجود درباره تأثیر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها بر بیماران مبتلا به CKD و مروری بر داده‌های اومیکس مرتبط با محور روده کلیه انجام شد. ابتدا با استفاده از ترکیب کلیدواژه‌های مرتبط با پروبیوتیک‌ها، بیماری مزمن کلیه و روش‌های اومیکس در پایگاه‌های PubMed، Scopus و ScienceDirect در بازه زمانی ژانویه ۲۰۲۰ تا دسامبر ۲۰۲۵ جستجوی الکترونیک انجام شد. معادل فارسی مفاهیم جستجو شده شامل «پروبیوتیک»، «بیماری مزمن کلیه»، «نارسایی انتهایی کلیه»، «دیالیز»، «همودیالیز»، «میکروبیوم»، «میکروبیوتا»، «متازنومیک»، «متابولومیک»، «ترنسکریپتومیک»، «پروتئومیک»، «ژنومیکس»، «توالی‌یابی 16S»، «توالی‌یابی شات‌گان» و «طیف‌سنجی جرمی» بود.

معیارهای ورود شامل مطالعات انسانی بر روی بیماران مبتلا به CKD (مراحل ۱ تا ۵، دیالیز یا غیردیالیز)، پژوهش‌های دارای مداخله پروبیوتیکی یا سین‌بیوتیکی، و مطالعاتی بود که حداقل یکی از پیامدهای بالینی، بیوشیمیایی، التهابی یا مرتبط با

جدول ۱. کارآزمایی‌های بالینی منتخب بررسی کننده اثر پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها در بیماران با بیماری‌های کلیوی

مطالعه (سال)	طرح مطالعه	جمعیت مطالعه *	حجم نمونه (نفر)	گروه‌ها (تعداد نهایی)	مداخله (سویه/ترکیب)	دوز پروبیوتیک (CFU/g)	مدت مداخله
لیو و همکاران (۲۰۲۰)	RCT دوسوکور	HD	۴۵	پروبیوتیک (۲۲)، دارونما (۲۳)	انتروکوکوس فیکالیس YIT0072، بیفیدوباکتریوم لانگوم NQ1501، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس YIT2004	۱۰ ^۹	۶ ماه
لیم و همکاران (۲۰۲۱)	RCT دوسوکور	HD	۵۶	پروبیوتیک (۲۸)، دارونما (۲۸)	لاکتوکوکوس لاکتیس LL358، لاکتوباسیلوس سالیواریس LS159، لاکتوباسیلوس پن‌توزوس LPE588	۱۰ ^{۱۱}	۶ ماه
ژو و همکاران (۲۰۲۴)	RCT دوسوکور	PD	۵۱	پروبیوتیک (۳۴)، دارونما (۱۵)	لاکتوباسیلوس پاراکازئی NI115	۱۰ ^{۱۰}	۱۲ هفته
لوسیو و همکاران (۲۰۲۴)	تحلیل ثانویه RCT	CKD	۳۹	سیمبیوتیک (۱۹)، کنترل (۲۰)	بیفیدوباکتریوم لانگوم + سورگوم	۱۰ ^۸	۷ هفته
د مائوری و همکاران (۲۰۲۲)	RCT دوسوکور	پیشرفته CKD	۶۰	رژیم کم پروتئین+پروبیوتیک (۲۴)، رژیم کم پروتئین + دارونما (۲۳)	بیفیدوباکتریوم لانگوم + لاکتوباسیلوس روتری	۱۰ ^۹	۳ ماه (پس از رژیم کم پروتئین)
کلایمنت و همکاران (۲۰۲۵)	RCT چندمرکزی	HD + سوء تغذیه	۵۹	کنترل (۱۱)، مکمل+دارونما (۱۰)، مکمل+پروبیوتیک (۱۰)	لاکتوباسیلوس بروی، بیفیدوباکتریوم انیمالیس لاکتیس، لاکتوباسیلوس پاراکازئی	۱۰ ^۹ -۱۰ ^۸	۶ ماه
چوی و همکاران (۲۰۲۲)	کارآزمایی تک گروهی	HD	۲۲	پروبیوتیک (۲۲)	بیفیدوباکتریوم بیفیدیوم BGN4، بیفیدوباکتریوم لانگوم BORI	۱۰ ^۹	۳ ماه
حقیقت و همکاران (۲۰۲۱)	RCT سه سوکور	HD	۷۵	سین‌بیوتیک (۲۵)، پروبیوتیک (۲۵)، پلاسبو (۲۵)	مخلوط ۴ سویه لاکتوباسیلوس/بیفیدوباکتریوم + پری‌بیوتیک	۱۰ ^۸	۱۲ هفته

* CKD = بیماری مزمن کلیوی، HD = همودایلیز، PD = دیالیز صفاقی، RCT = کارآزمایی بالینی تصادفی شده

کلبسیلا، اش‌ریشیاکلی، ایگرتلا لنتا و اعضای خانواده انتروباکتریاسه در نمونه‌های مدفوع بیماران، به ویژه در مراحل پیشرفته CKD (مراحل ۴ و ۵ و بیماری مرحله نهایی کلیه (ESKD)) گزارش شده است. این عدم تعادل میکروبیوتای روده در هر یک از زیرگروه‌های پاتولوژیک CKD الگوهای اختصاصی دارد و با استفاده از امضای میکروبی تشخیصی تا حد زیادی می‌توان بین انواع مختلف CKD تمایز قائل شد (۱۶). بنابراین دیس‌بیوز روده در بیماری مزمن کلیه تنها یک پدیده ثانویه نیست، بلکه ممکن است به طور فعالانه در پیشرفت بیماری نقش داشته باشد. از منظر کمی، یک مطالعه مقطعی نشان داد که شاخص‌های تنوع آلفا (شانون، سیمپسون، چائو) در بیماران CKD به طور معناداری کاهش یافته است ($P < 0.05$) (۱۶). مطالعات اومیکس پیشرفته، عمق این تغییرات را فراتر از تغییر در ترکیب میکروبیوم نشان داده‌اند.

زندگی در بیماران CKD نرسید (۱۵)، اما بسیاری از مطالعات منتخب حاضر، که برخی پس از آن تاریخ منتشر شده‌اند یا از فناوری‌های اومیکس بهره برده‌اند، یافته‌های مثبت و امیدوارکننده‌ای از اثر پروبیوتیک‌ها در بهبود بیماران CKD را در زمینه‌های خاص گزارش کرده‌اند.

تغییرات در میکروبیوتای روده

تحلیل تلفیقی نتایج مطالعات وارد شده ($n=15$) نشان داد که دیس‌بیوز روده یک یافته ثابت و مرتبط با پیشرفت بیماری در بیماران CKD است. این دیس‌بیوز به‌ویژه با کاهش چشمگیر در فراوانی باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیره از جمله فیکالی باکتر و رزبوریا مشخص می‌شود (۱۶، ۱۷). در مقابل، افزایش معناداری در فراوانی باکتری‌های پاتوبیونت و تولیدکننده توکسین مانند

جدول ۲. خلاصه مطالعات مقطعی اومیکس در زمینه پروفایل میکروبیومی، توکسین‌های اورمیک و زیرگروه‌های بیماری‌های مزمن کلیوی

مطالعه (سال)	طرح مطالعه	جمعیت مطالعه *	حجم نمونه (نفر)	گروه (تعداد)	مدت مدخله	هدف/مداخله اصلی
گریپ و همکاران (۲۰۲۰)	مقطعی اومیکس	کنترل، CKD1، CKD2، CKD3، CKD4، CKD4، PD، HD	۱۵۵	کنترل (۱۴)، CKD1، (۱۴)، CKD2، (۲۳)، CKD3، (۴۴)، CKD4، (۲۳)، CKD4، (۱۰)، PD، (۱۱)، HD، (۱۶)	جمع‌آوری نمونه به صورت مقطعی	اندازه‌گیری سموم اورمیک متصل به پروتئین و متابولیت‌های آنها در مدفوع، ادرار و سرم-شمارش کلی باکتریایی مدفوع
وانگ و همکاران (۲۰۲۳)	مقطعی اومیکس	بیماران CKD با شدت‌های مختلف و افراد سالم	۸۸	کنترل سالم (۲۰)، CKD، خفیف (۱۵)، CKD، متوسط (۲۷)، CKD، مرحله انتهایی (۲۶)	نمونه‌گیری مقطعی	بررسی ارتباط میکروبیوم روده، متابولیت‌های مدفوع و سرم با شدت CKD از طریق متاژنومیکس و متابولومیکس
لی و همکاران (۲۰۲۴)	مقطعی اومیکس	MN-IRI-MCD-IgAN	۱۴۸	کنترل سالم (۵۴)، MN، (۵۴)، IRI، (۵)، MCD، (۲۵)، IgAN، (۱۰)	نمونه‌گیری مقطعی	شناسایی الگوهای ترکیبی و عملکردی میکروبیوم روده در زیرگروه‌های پاتولوژیک CKD و ساخت مدل تشخیصی غیرتهاجمی
یانگ و همکاران (۲۰۲۲)	مقطعی	بیماران ESKD تحت همودیالیز و افراد سالم	۶۲	کنترل سالم (۲۲)، بیماران ESKD (۴۰)	نمونه‌گیری مقطعی	مقایسه میکروبیوم روده و سطح توکسین‌های اورمیک بین بیماران ESKD و افراد سالم؛ بررسی ارتباط میکروبیوم با سطح ایندول مدفوع و توکسین‌های سرمی
مک‌فارلن و همکاران (۲۰۲۲)	اکتشافی مقطعی	بیماران CKD متوسط تا شدید (eGFR بین ۱۵ تا ۶۰)	۶۸	بیماران CKD (۶۸) و زیرمجموعه مطالعه مدفوع (۴۰)	نمونه‌گیری مقطعی (داده‌های پایه کارآزمایی)	بررسی ارتباط بین کیفیت رژیم غذایی (شاخص‌های رژیم گیاهی، فیبر، نسبت پروتئین به فیبر) و سطوح توکسین‌های اورمیک و میکروبیوم روده در بیماران CKD
زای و همکاران (۲۰۲۵)	کوهورت طولی همراه با تصادفی سازی مندلی	جمعیت عمومی بزرگسال	۱۵۲۹۱	مصرف کننده پرو/پری بیوتیک (n=۸۹۷) غیرمصرف کننده (n=۱۴۳۹۴)	مصرف معمول پرو و پری بیوتیک و خوداظهاری در ۳۰ روز گذشته.	بررسی ارتباط بین مصرف پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها با عملکرد کلیه و بروز مرگ‌ومیر (کلی و قلبی-عروقی) در جمعیت عمومی-تصادفی سازی مندلی
لوهیا و همکاران:	اکتشافی مقطعی	CKD1 -CKD2	۲۹	CKD1 (۱۲) -CKD2 (۱۷)	جمع‌آوری نمونه مدفوع به صورت مقطعی	پروتئومیکس مدفوع بیماران CKD

* CKD = بیماری مزمن کلیوی، MN = گلوپروپاتی غشایی، IgAN = نفروپاتی IgA، بیماری تغییرات حداقل، IRI = آسیب ایسکمیک کلیه، ESKD = بیماری مرحله نهایی کلیه، HD = همودیالیز، PD = دیالیز صفاقی، eGFR = سرعت فیلتراسیون گلوبولری

مواد محافظتی گرایش پیدا می‌کند. به طور مشابه، تحلیل متاپروتئومیک مدفوع بیماران CKD مرحله ۱ و مرحله ۴ نشان داد که هشت پروتئین انسانی مرتبط با التهاب- از جمله پروتئین اتصال دهنده گالکتین ۳ و پروتئین القاءشونده با پرولاکتین در مرحله چهارم CKD، به‌طور معنی‌داری تغییر یافته‌اند. همچنین ۹ پروتئین باکتریایی بین مراحل اول و چهارم CKD تفاوت معنی‌دار داشتند ($P < 0.05$). بنابراین در مراحل پیشرفته CKD کاهش پروتئین‌های باکتریایی درگیر در سنتز بوتیرات (مانند انولاز) و کاهش در سطح بوتیرات مدفوع اتفاق می‌افتد (۱۹) که از اختلال در

یک مطالعه متاژنومیک-متابولومیک بر روی ۶۸ بیمار CKD نشان داد که با پیشرفت بیماری، عملکرد متابولیک میکروبیوتا به سمت مسیرهای پیش‌التهابی و پرواکسیدانی مانند متابولیسم اسید آراشیدونیک و گلوکاتینون تغییر می‌کند و با کاهش گونه‌های باکتریایی کلیدی مانند رومینوکوکوس برومی ای^۶ و افزایش متابولیت‌های سمی مدفوع مانند هیدروکینون همراه است (۱۸). به بیان ساده‌تر، با پیشرفت بیماری مزمن کلیه، اکوسیستم روده به سمت تولید بیشتر مواد سمی و اکسیدانی و کاهش

6. Ruminococcus bromii

سابدولیکرآنولوم فرمیسیله^{۱۷} و مصرف غذاهای پرکالری، شیرینی‌ها، نوشیدنی‌های شیرین و چربی‌های حیوانی با حضور یک گونه پری وتلا^{۱۸} مرتبط بود (۲۳).

کاهش سموم اورمیک و سایر متابولیت‌های سمی

در مطالعه یانگ و همکاران، در مقایسه بین گروه کنترل و گروه بیمار (۴۰ بیمار ESKD همودیالیزی، ۲۲ فرد سالم به عنوان کنترل) غلظت پلاسمایی IS و PCS (هم به شکل آزاد و هم توتال) در بیماران ESKD به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود ($P < 0.05$) (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری غلظت پلاسمایی همه سموم اورمیک با پیشرفت مرحله CKD به طور معناداری افزایش یافت ($P < 0.001$) (۲۴). از منظر متابولیک، مداخلات بر پایه پروبیوتیک با کاهش سطوح توکسین‌های اورمیک در بیماران CKD همراه بودند (۱۷). در کارآزمایی دماوری و همکاران، پروبیوتیک حاوی بیفیدوباکتریوم لانگوم و لاکتوباسیلوس روتری از افزایش معنادار IS که در گروه پلاسبو مشاهده شد جلوگیری کرد (۲۵). مطالعه ليو و همکاران نیز نشان داد مصرف ۶ ماهه پروبیوتیک (محصول بیفیکو حاوی انتروکوکوس فیکالیس، بیفیدوباکتریوم لانگوم، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس) باعث کاهش ۴۳ درصدی در سطح سرمی ۱- متیل اینوزین در گروه پروبیوتیک نسبت به گروه به دارونما می‌شود (۲۰). البته مصرف همزمان پروبیوتیک و پری بیوتیک (سین بیوتیک) می‌تواند از طریق تقویت فعالیت میکروبی مفید و کاهش تولید متابولیت‌های مضر روده‌ای، در کاهش تجمع سموم اورمیک نقش داشته باشد (۲۱، ۲۶). نتایج مطالعه مک‌فارلن^{۱۹} و همکاران نشان داد دریافت فیبر بیشتر با کاهش IS و امتیاز بالاتر «رژیم گیاه‌پایه سالم» با کاهش PCS آزاد مرتبط است؛ درحالی‌که نسبت بالاتر پروتئین به فیبر با افزایش سموم اورمیک همراه بود (۲۳).

تأثیر بر نشانگرهای التهابی، ایمنی و نفوذپذیری روده

اثرات ضدالتهابی مصرف پروبیوتیکی در برخی بیماری‌های مزمن مشاهده شده است (۲۷، ۲۸) که این موضوع در برخی مداخلات پروبیوتیک در CKD نیز مشاهده گردیده است. در چندین مطالعه مشاهده شد. در کارآزمایی چوی و همکاران، مصرف پروبیوتیک در بیمار تحت همودیالیز منجر به کاهش معنادار کالپروتکتین سرم و پاسخ اینترلوکین ۶ (IL-6) به

عملکرد محور روده-کلیه و کاهش تولید یک متابولیت محافظتی کلیدی در پیشرفت CKD حکایت دارد.

مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک و سین‌بیوتیک منجر به تعدیل کیفی جمعیت میکروبی شدند. اگرچه این مداخلات لزوماً باعث افزایش معنادار شاخص تنوع گونه ای (تنوع آلفا) نشدند (۲۰، ۲۱)؛ اما ساختار جمعیت میکروبی (تنوع بتا) را تغییر دادند. برای مثال، در یک کارآزمایی، تجویز پروبیوتیک در بیماران همودیالیزی غیردیباتی منتهی به افزایش باکتری‌های مفید مانند خانواده‌های باکتریوئیداسه^۷ و انتروکوکاسه^۸ و کاهش باکتری‌های مرتبط با بیماری از جمله رومینوکوکاسه^۹، هالوموناداسه^{۱۰} و اریسپیلوتریکاسه^{۱۱} شد ($P = 0.007$) (۲۰). یک کارآزمایی تصادفی‌شده بر روی بیماران دیالیز صفاقی (PD) نشان داد که مصرف لاکتوباسیلوس پاراکارزئی N1115 به مدت ۱۲ هفته منجر به افزایش قابل توجه باکتری‌های مفید فرمیکوتس^{۱۲} و کاهش باکتری‌های باکتریوئیدتس^{۱۳} و پاتوزن‌های فرصت طلب مانند فوزوباکتریوم^{۱۴} و بیلوفیلا^{۱۵} شد (۲۲). الگوی تغییرات، حاکی از توانایی پروبیوتیک‌ها در اصلاح کیفی دیس‌بیوز مرتبط با CKD است، حتی در مواردی که شاخص‌های کمی تنوع، تغییر محسوسی نکنند. این یافته‌ها از این نظریه کلیدی حمایت می‌کند که در CKD، مشکل اصلی نه لزوماً کاهش تنوع، بلکه افزایش بار باکتری‌های مولد سموم و کاهش باکتری‌های محافظ است و پروبیوتیک‌ها می‌توانند با هدف قرار دادن همین عدم تعادل، اثرات مفید خود را اعمال کنند.

برخی مطالعات نشان داده‌اند که کیفیت رژیم غذایی به‌طور قابل توجهی با تنوع، ترکیب و ظرفیت عملکردی میکروبیوتا مرتبط است و الگوهای غذایی می‌توانند مسیرهای میکروبی روده و متابولیت‌های تولیدی آن را در بیماران CKD جهت‌دهی کنند. بعنوان مثال در مطالعه ای نسبت بالای پروتئین به فیبر در رژیم غذایی با افزایش فراوانی برخی باکتری‌های مرتبط با تخمیر پروتئین از جمله اعضای طبقه‌بندی‌نشده اوسی‌لوسپیرالس^{۱۶} همراه بود. در حالی که مصرف سبزیجات و غلات کامل ارتباط مثبتی با حضور

7. Bacteroidaceae
8. Enterococcaceae
9. Ruminococcaceae
10. Halomonadaceae
11. Erysipelotrichaceae
12. Firmicutes
13. Bacteroidetes
14. Fusobacterium
15. Bilophila
16. Oscillospirales

17. Subdoligranulum formicile

18. Prevotella

19. McFarlane

نرسید ($P=0/08$) (۲۵).

شواهد اپیدمیولوژیک و سببی از مطالعات جمعیتی

فراتر از کارآزمایی‌های بالینی، شواهد موجود در مطالعات اپیدمیولوژیک بزرگ و تحلیل‌های علی، ارتباط بین میکروبیوتای روده و CKD را تأیید می‌کنند. یک مطالعه مقطعی بزرگ بر پایه داده‌های بررسی ملی سلامت و تغذیه آمریکا (NHANES) ($n=15291$) نشان داد مصرف پروبیوتیک/پری‌بیوتیک با کاهش $7/382$ واحدی نسبت آلبومین به کراتینین ادرار (شاخص UACR) و کاهش ۳۶ درصدی خطر مرگ به هر علت مرتبط است ($P<0/001$, $HR=0/642$). در همین مطالعه تحلیل تصادفی‌سازی مندلی دو نمونه‌ای رابطه علی ژنتیکی بین میکروبیوتا و CKD را تأیید کرد و نشان داد که افزایش فراوانی ژنتیکی پیش‌بینی شده جنس فلاونیفرکتور^{۲۲} با کاهش ۲۲ درصدی خطر CKD و کاهش ۸۷ درصدی خطر بیماری کلیوی دیابتی ($P=0/018$, $OR=0/130$) (DKD) ($P=0/018$, $OR=0/130$) همراه است. این یافته‌ها مجموعاً بیانگر آن هستند که پروبیوتیک‌ها/پری بیوتیک‌ها ممکن است از طریق مسیرهای میکروبیوتایی و ژنتیک‌محور در بهبود عملکرد کلیه و کاهش مرگ‌ومیر نقش داشته باشند (۳۳).

بحث

یافته‌های مرور حاضر، نقش دیس‌بیوز روده را نه به‌عنوان یک پدیده همراه، بلکه به‌عنوان یک عامل پاتولوژیک فعال و دینامیک در سیر بیماری مزمن کلیه (CKD) تأیید می‌کند. شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد این دیس‌بیوز با پیشرفت بیماری تشدید شده و از یک کاهش ساده در تنوع به سمت یک تغییر عمیق عملکردی در متابولیسم میکروبی پیش می‌رود (۱۸، ۱۹). این دگرگونی با کاهش شدید گونه‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیر نظیر فیکالی باکتریوم، رزبوریا، رومینوکوکوس برومی‌ای و در مقابل، افزایش گونه‌های پاتوبیونت همراه است. این عدم توازن، محیطی را ایجاد می‌کند که سه حلقه بازخورد معیوب را تقویت می‌نماید: (۱) کمبود اسیدهای چرب کوتاه زنجیر که به تخریب سد روده می‌انجامد، (۲) افزایش تولید و جذب توکسین‌های اورمیک، و (۳) فعال‌سازی التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو.

مواجهه با لیپوپولی ساکارید (LPS) شد ($P<0/05$) و همزمان جمعیت سلول‌های T تنظیمی ($CD4^+$ و $CD25^+$) را از $3/5$ درصد به $8/6$ درصد افزایش ($P<0/05$) و مونوسیت‌های پیش التهابی ($CD14^+$ و $CD16^+$) را کاهش داد (۲۹). در مطالعه دمائوری و همکاران، مصرف پروبیوتیک از افزایش شاخص التهابی $Lp-PLA_2$ جلوگیری کرد (۲۶). مطالعه کلايمنت و همکاران نشان داد ترکیب مکمل غذایی و پروبیوتیک می‌تواند از افزایش سطح LPS در خون بیماران همودیالیزی در مقایسه با کنترل جلوگیری کند ($P=0/007$) (۳۱). با این حال، ناهمگونی قابل توجهی در نتایج وجود دارد. دو کارآزمایی دیگر با پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس، انتروکوکوس و بیفیدوباکتریوم در مطالعه لیم^{۲۰} و همکاران و ترکیب لاکتوکوس و لاکتوباسیلوس در مطالعه لیو^{۲۱} و همکاران هیچ تأثیر معناداری بر شاخص‌های التهابی مانند پروتئین واکنشگر (CRP) یا IL-6 نیافتند (۲۰، ۲۱).

پیامدهای بالینی، روان‌تنی و کیفیت زندگی

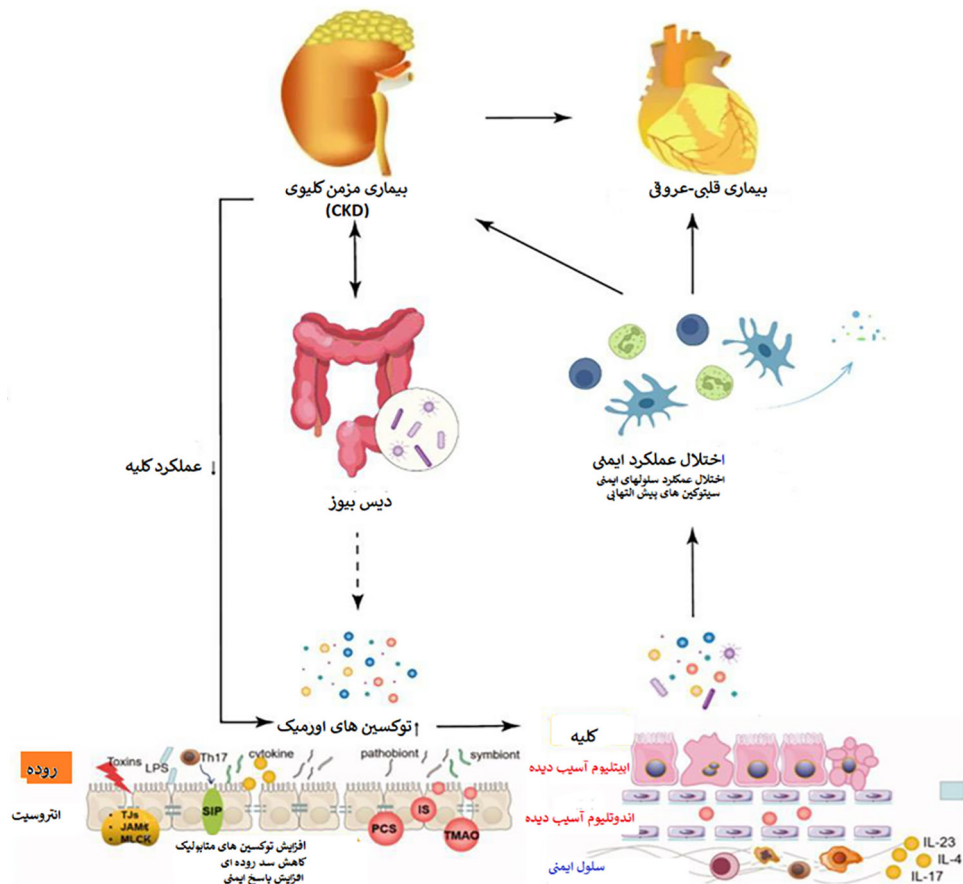
بهبود علائم گوارشی و کیفیت زندگی در بیماران CKD پس از مصرف پرو/اسین بیوتیک در چندین مطالعه گزارش شده است. مهم‌تر از همه، تأثیر مثبت مصرف پرو/اسین بیوتیک در این بیماران بر سلامت روان به وضوح مشهود است. در کارآزمایی حقیقت و همکاران، سین‌بیوتیک منجر به کاهش معنادار نمره افسردگی (HADS-DEP) و افزایش سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در بیماران همودیالیزی مبتلا به افسردگی شد ($P<0/05$)، در حالی که پروبیوتیک به تنهایی این اثر را نداشت (۳۲). مطالعه کلايمنت و همکاران نیز کاهش افسردگی ($P=0/013$) و بهبود کیفیت زندگی روانی (SF12-MH) در بیماران همودیالیزی را با مصرف ترکیب پروبیوتیک و مکمل غذایی تأیید کرد (۳۱).

در زمینه پیامدهای سخت‌تر، مطالعه دمائوری و همکاران گزارش کرد که مصرف پروبیوتیک همراه با رژیم کم‌پروتئین، منجر به تثبیت پروتئینوری شد (در حالی که در گروه پلاسبو از $1/9$ به $2/7$ گرم در ۲۴ ساعت افزایش یافت) ($P=0/04$) و امکان کاهش دوز داروهای ضد فشارخون و مدر فراهم شد ($P<0/05$) (۲۵). همچنین روند بهبودی در بقای بدون دیالیز در گروه پروبیوتیک مشاهده شد (۵۷ درصد در مقابل ۳۴ درصد در پلاسبو)، اگرچه از نظر آماری به حد معناداری

20. Lim

21. Liu

22. Flavonifractor



شکل ۱. محور روده-کلیه در مراحل انتهایی بیماری مزمن کلیوی: چرخه خود تداوم بخش دیسبیوز و التهاب (اقتباس شده از منبع ۳۰)

ناهمگونی در پاسخ‌ها و اهمیت شخصی‌سازی

با این حال، ناهمگونی قابل توجهی در پاسخ‌های بالینی به مداخلات پروبیوتیک مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده پیچیدگی تعاملات میزبان میکروبیوم است. این ناهمگونی را می‌توان به عوامل متعددی از جمله پروتکل مداخله و فنوتیپ بیمار نسبت داد. تفاوت در سویه‌های پروبیوتیک (مانند بیفیدوباکتریوم در مقابل لاکتوباسیلوس)، دوز مصرفی (دوز 10^9 در مقابل 10^{11} CFU) و مدت درمان (سه ماه در مقابل شش ماه) می‌تواند نتایج متفاوتی ایجاد کند (۲۱، ۲۵، ۲). همچنین اثرات پروبیوتیک در بیماران غیردیابتی بارزتر از بیماران دیابتی گزارش شده است (۱۸) و زیرگروه‌های پاتولوژیک مختلف CKD (مانند نفروپاتی IgA یا آسیب ایسکمیک) الگوهای میکروبی خاص خود را دارند که ممکن است پاسخ متفاوتی به مداخله بدهند (۱۶).

تأثیر حیاتی رژیم غذایی و مزیت سین‌بیوتیک‌ها

شواهد قوی نشان می‌دهد که کیفیت رژیم غذایی یک عامل تعدیل‌کننده قدرتمند در عوارض ناشی از CKD است. مطالعه مک فارلن^{۲۴} و همکاران نشان داد که رژیم غنی از فیبر با کاهش سموم اورمیک متصل

اختلال در پاکسازی کلیوی و منطق مداخله میکروبی

یکی از نکات کلیدی و مهم در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های مزمن کلیه، نقش سیستم پاکسازی کلیه است. مطالعه گریپ^{۲۳} و همکاران (۲۴) این دیدگاه را مطرح می‌کند که در مراحل انتهایی CKD (ESKD)، اختلال شدید در پاکسازی کلیوی به‌ویژه دفع لوله‌ای عامل اصلی تجمع سموم در خون است. این یافته توضیح می‌دهد که چرا توکسین‌های متصل به پروتئین (PBUTs) مانند IS با روش‌های معمول دیالیز به‌سختی حذف می‌شوند. بنابراین، هدف قرار دادن تولید توکسین در مبدأ (روده)، منطقی‌ترین استراتژی برای کاهش بار کاری کلیه‌های ناتوان شده است. شواهد بالینی مانند مطالعات مداخله‌ای نظیر دمانوری و همکاران (۲۵) و لیو و همکاران (۲۰) که نشان دادند پروبیوتیک‌ها می‌توانند سطوح توکسین‌هایی مانند ایندوکسیل سولفات (IS) را کاهش دهند این منطق را تایید می‌کنند. این کاهش توکسین‌ها احتمالاً از طریق رقابت بر سوبسترا، تغییر مسیرهای متابولیک باکتریایی و ترمیم یکپارچگی سد روده اتفاق می‌افتد (شکل ۱).

به پروتئین (PBUTs) مرتبط است (۲۳). مهم‌تر آنکه، مطالعه دمانوری و همکاران ثابت کرد که مصرف پروبیوتیک همراه با رژیم کم‌پروتئین در جلوگیری از بدتر شدن شاخص‌های التهابی و متابولیک مؤثرتر است (۲۵). این یافته به‌روشنی تأثیر بیشتر سین‌بیوتیک‌ها را توضیح می‌دهد، زیرا آن‌ها همزمان باکتری‌های مفید و سوبسترای لازم برای رشد و فعالیت آن‌ها (پری‌بیوتیک) را فراهم می‌کنند (۱۷، ۲۶، ۳۲).

محور روده-مغز و پیامدهای روان‌تنی

یکی از جالب‌ترین یافته‌های جدید، تأثیر مداخلات میکروبی بر سلامت روان بیماران همودیالیزی است. مطالعات کلایمنت^{۲۵} و همکاران (۳۱) و حقیقت و همکاران (۳۲) و به‌طور مستقل نشان دادند که سین‌بیوتیک‌ها (و نه پروبیوتیک به تنهایی) می‌توانند علائم افسردگی را کاهش داده و سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را افزایش دهند. این اثر احتمالاً از طریق محور روده-مغز و با واسطه‌گری کاهش التهاب سیستمیک، کاهش نفوذپذیری روده و تغییر در تولید متابولیت‌های عصبی فعال باکتریایی (مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر) صورت می‌گیرد.

محدودیت‌های شواهد و نیاز به پزشکی دقیق

اگرچه وجود شواهد سببی قوی از تصادفی‌سازی مندلی (۳۳) و درک عمیق‌تری از سازوکارهای زیستی حاصل از مطالعات چند-امیکس (۱۸، ۱۹) پایه محکمی برای گام‌های بعدی پژوهشی فراهم می‌کند، اما محدودیت اصلی شواهد حاضر این بود که تعداد مطالعات مقطعی زیاد بودند همچنین کارآزمایی‌های اغلب کوتاه‌مدت با حجم نمونه کوچک انجام شده بودند. لازم به توضیح است که یافته‌های به ظاهر متضاد مرور سیستماتیک کاکرین (۱۵) که به دلیل ناهمگونی بالا، حجم نمونه کم و خطر سوگیری در بسیاری از مطالعات، نتوانست اثربخشی بالینی معناداری را برای این مداخلات نتیجه‌گیری کند، لزوماً با یافته‌های این مرور در تضاد نیست. بلکه بر ضرورت طراحی مطالعات آینده با کیفیت بالاتر روش‌شناختی تأکید می‌کند. علاوه بر این، تعداد مطالعاتی که از روش‌های امیکس در طراحی مداخله‌ای استفاده کرده باشند، اندک بود و بیشتر داده‌های امیکس از مطالعات مشاهده‌ای استخراج شده‌اند، بنابراین امکان استنتاج علیتی برای ما محدود بود. مسلم است که آینده این حوزه، در شخصی‌سازی درمان نهفته است. همچنین

پروفایل‌سازی پایه میکروبیوم و متابولوم (۱۶، ۱۸) می‌تواند برای شناسایی بیمارانی که بیشترین سود را از مداخلات خاص (مانند پروبیوتیک‌های تولیدکننده بوتیرات یا سین‌بیوتیک‌های هدفمند) خواهند برد، مورد استفاده قرار گیرد. برای تحقق پزشکی دقیق در نفروولوژی، ادغام فناوری‌های چند-امیکس در طراحی کارآزمایی‌ها حیاتی است اول: استفاده از رویکردهای چندامیکی (متاژنومیکس، متابولومیکس و پروتئومیکس) برای شناسایی مسیرهای بیولوژیک مرتبط با اثرگذاری پروبیوتیک‌ها (شناسایی هدفمند) و دوم: شناسایی امضاهای میکروبی و متابولومیک پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان، امکان انتخاب هدفمند بیماران و بهینه‌سازی مداخلات را فراهم می‌کند (انتخاب بهینه). سرانجام، از آنجایی که شواهد نشان می‌دهد سین‌بیوتیک‌ها اثرات قوی‌تری نسبت به پروبیوتیک به تنهایی دارند، اثر مداخلات ترکیبی شامل رژیم‌های غذایی تعدیل‌شده، فیبرهای محلول و پری‌بیوتیک‌ها در کنار پروبیوتیک‌ها و توسعه تولید غذاهای فراسودمند سین‌بیوتیک با طعم و کیفیت مناسب (۳۴) باید در کانون توجه قرار گیرد. همچنین، ارزیابی منظم پیامدهای روان‌تنی و کیفیت زندگی در کنار پیامدهای بیومارکری، خصوصاً در بیماران دیالیزی که شیوع افسردگی و اضطراب در آن‌ها بالاست، باید در طراحی کارآزمایی‌های آینده گنجانده شود. این اقدامات مسیر را برای قرارگیری تعدیل میکروبیوم دستگاه گوارش به‌عنوان یک اقدام مؤثر و شخصی‌شده در پروتکل‌های جامع مدیریت CKD هموار می‌سازد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، شواهد زیادی از نقش فعال و پیچیده دیس‌بیوز روده در پاتوفیزیولوژی و پیشرفت CKD حمایت می‌کند. مداخلات مبتنی بر پروبیوتیک‌ها و به‌ویژه سین‌بیوتیک‌ها پتانسیل قابل توجهی برای تعدیل این محور از طریق کاهش بار توکسین اورمیک، بهبود یکپارچگی سد روده، تعدیل التهاب سیستمیک و حتی بهبود پیامدهای روان‌تنی نشان داده‌اند. با این حال، عملیاتی‌شدن این شواهد و کاربرد بالینی آن‌ها، مستلزم رفع چالش‌های موجود و تغییر پارادایم پژوهشی است. اولویت پژوهشی آینده، انجام کارآزمایی‌های تصادفی‌شده چند مرکزی، با حجم نمونه بزرگ‌تر و پیگیری طولانی‌مدت است که بر پیامدهای سخت بالینی مانند پیشرفت به دیالیز، حوادث قلبی-

پژوهشگران و نویسندگانی که با انتشار مطالعات ارزشمند خود در زمینه تأثیر پروبیوتیک‌ها بر بیماری‌های مزمن کلیوی، امکان انجام این مرور علمی را فراهم ساخته‌اند، صمیمانه قدردانی نمایند.

عروقی، بستری شدن و مرگ‌ومیر متمرکز باشند. این مطالعات باید طراحی فاکتوریل داشته باشند تا به‌طور همزمان اثرات سویه پروبیوتیک خاص، دوز، مدت درمان و تعامل با رژیم غذایی را بررسی کنند.

تضاد منافع

تشکر و قدردانی

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از کلیه

منابع

1. Wang L, Xu X, Zhang M, Hu C, Zhang X, Li C, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance. *JAMA Intern Med.* 2023;183(4):298-310.
2. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
3. Wehedy E, Shatat IF, Al Khodor S. The human microbiome in chronic kidney disease: a double-edged sword. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:790783.
4. Tsuji K, Uchida N, Nakanoh H, Fukushima K, Haraguchi S, Kitamura S, et al. The gut–kidney axis in chronic kidney diseases. *Diagnostics (Basel).* 2024;15(1):21.
5. Singh V, Lee G, Son H, Koh H, Kim ES, Unno T, et al. Butyrate producers, “the sentinel of gut”: their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics. *Front Microbiol.* 2023;13:1103836.
6. Wing MR, Patel SS, Ramezani A, Raj DS. Gut microbiome in chronic kidney disease. *Exp Physiol.* 2016;101(4):471-7.
7. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2686-93.
8. Wang X, Yang S, Li S, Zhao L, Hao Y, Qin J, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut.* 2020;69(12):2131-42.
9. Zhao YY. Recent advances of gut microbiota in chronic kidney disease patients. *Explor Med.* 2022;3:260-74.
10. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):938-47.
11. Dong Y, Gai Z, Han M, Xu J, Zou K. Reduction in serum concentrations of uremic toxins driven by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 is associated with gut microbiota changes in a rat model of chronic kidney disease. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2025;17(4):1893-904.
12. Chen C, Wang J, Pan D, Wang X, Xu Y, Yan J, et al. Applications of multi omics analysis in human diseases. *MedComm.* 2023;4(4):e315.
13. He XF, Guo Y, Zhao YY. Targeting gut microbiota as a promising therapy for chronic kidney disease. *Integr Med Nephrol Androl.* 2025;12(3):e25-00026.
14. Huang HW, Kuo TC, Lee YJ, Chen MJ. Multi-omics analysis reveals the efficacy of two probiotic strains in managing feline chronic kidney disease through gut microbiome and host metabolome. *Front Vet Sci.* 2025;12:1590388.
15. Cooper TE, Khalid R, Chan S, Craig JC, Hawley CM, Howell M. Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):CD013631.
16. Li J, Shen Y, Yan K, Wang S, Jiao J, Chi H, et al. The compositional and functional imbalance of the gut microbiota in CKD linked to disease patterns. *J Transl Med.* 2024;22(1):773.
17. Yang CY, Chen TW, Lu WL, Liang SS, Huang HD, Tseng CP, et al. Synbiotics alleviate the gut indole load and dysbiosis in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin*

- Pract. 2022;41(1):89-101.
18. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, Qin L, Peng A, Bao H, et al. Perturbed gut microbiome and fecal and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*. 2023;11(1):3.
 19. Lohia S, Valkenburg S, Stroggilos R, Lygirou V, Makridakis M, Zoidakis J, et al. Investigation of the human-gut-kidney axis by fecal proteomics highlights molecular mechanisms affected in CKD. *Heliyon*. 2024;10(12):e32828.
 20. Liu S, Liu H, Chen L, Liang SS, Shi K, Meng W, et al. Effect of probiotics on the intestinal microbiota of hemodialysis patients: a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2020;59(8):3755-66.
 21. Lim PS, Wang HF, Lee MC, Chiu LS, Wu MY, Chang WC, et al. The efficacy of *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Ren Nutr*. 2021;31(2):189-98.
 22. Zhou S, Yan Y, Chu R, Chen N, Wang L, Zhang H, et al. Probiotic treatment induces changes in intestinal microbiota but does not alter SCFA levels in peritoneal dialysis patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14:31413.
 23. McFarlane C, Krishnasamy R, Stanton T, Savill E, Snelson M, Mihala G, et al. Diet quality and protein-bound uraemic toxins: investigation of novel risk factors and the role of microbiome in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2022;32(5):542-51.
 24. Gryp T, De Paepe K, Vanholder R, Kerckhof FM, Van Biesen W, Van de Wiele T, et al. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;97(6):1230-42.
 25. De Mauri A, Carrera D, Bagnati M, Rolla R, Vidali M, Chiarinotti D, et al. Probiotics-supplemented low-protein diet for microbiota modulation in patients with advanced chronic kidney disease (ProLowCKD): results from a placebo-controlled randomized trial. *Nutrients*. 2022;14(8):1637.
 26. Lúcio HG, Lopes RSCO, Gomes MJC, da Silva A, Grancieri M, Della Lucia CM, et al. A symbiotic meal containing extruded sorghum and probiotic (*Bifidobacterium longum*) ameliorated intestinal health markers in individuals with chronic kidney disease: a secondary analysis of a subsample from a previous randomized and controlled clinical trial. *Nutrients*. 2024;16(12):1852.
 27. Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, Keshtkar A, Daneshzad E, Nasri F, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr*. 2020;39(3):789-819.
 28. Aqaeinezhad Rudbane SM, Rahmdel S, Abdollahzadeh SM, Zare M, Bazrafshan A, Mazloomi SM. The efficacy of probiotic supplementation in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(1):67-76.
 29. Choi E, Yang J, Ji GE, Park MS, Seong Y, Oh SW, et al. The effect of probiotic supplementation on systemic inflammation in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract*. 2022;41(1):123-34.
 30. Suliman IL, Panculescu FG, Fasie D, Cimpineanu B, Alexandru A, Gafar N, et al. Gut microbiome in patients with chronic kidney disease stages 4 and 5: a systematic literature review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10706.
 31. Climent E, Hevilla F, Padial M, Barril-Cuadrado G, Blanca M, Jiménez-Salcedo T, et al. Psychobiotic protection of nutritional supplements and probiotics in patients undergoing hemodialysis: a randomized trial. *Nutrients*. 2025;17(4):652.
 32. Haghighat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2021;24(6):490-9.
 33. Xie R, Yuen SK, Tsang Z, Tai WCS, Yap DYH. The relationship between probiotics and prebiotics, kidney dysfunction and mortality: results from a longitudinal cohort study and Mendelian randomization. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;65:272-81.
 34. Hemmati F, Abbasi A, Bedeltavana A, Akbari M, Baeghbali V, Mazloomi SM. Development of fortified probiotic dairy desserts with added date extract, whey protein, inulin, folic acid, vitamin D and calcium. *J Food Sci Technol*. 2022;59(10):3754-64.