



Gut microbiota in heart failure: A review of recent achievements

Seved Mohsen Mirhosseini¹, Sepideh Djafari Naeini^{1*}

¹ Cardiovascular research center, Shahid Beheshti university of medical sciences, Tehran, Iran

Received Date:2024.11.23 Accepted Date:2025.01.26

Abstract

In recent years, there has been particular attention to changes in the gut microbiome in patients with cardiovascular problems, especially heart failure. New and increasing information in this area, alongside the gut-cardiac axis theory which considers changes in gut microbiota as a potential factor in heart diseases such as atherosclerosis and hypertension, has led to new and extensive research aimed at understanding the possible pathophysiology of these diseases. The increase of pro-inflammatory bacteria and the decrease of anti-inflammatory microorganisms have been proposed as potential factors in these diseases, and efforts to better understand the pathogenesis of the disease and improve patients by modifying the gut microbiota continue. Although studies on the microbiota of the Iranian population have also been conducted in our country, there is still insufficient information regarding patients with heart problems, particularly heart failure.

Keywords: Gut microbiota, heart failure, indoxyl sulfate, heart transplantation

*sepidehjafari@sbmu.ac.ir

EXTENDED ABSTRACT

Introduction

A wide variety of microorganisms (bacteria, viruses, fungi, etc.) live in the human gut, often in a non-pathogenic manner, collectively forming the gut microbiota. Their number is estimated to exceed 10^{14} . The gut microbiota is influenced from birth by various factors such as the mode of delivery, nutrition, antibiotics, and microbial exposures after birth. In recent years, special attention has been paid to changes in the gut microbiome in patients with cardiovascular problems, particularly heart failure. New and increasing information in this area, alongside the gut-cardiac theory—which considers changes in gut microbiota as a potential factor in heart diseases such as atherosclerosis and hypertension—has led to new and extensive research aimed at understanding the potential pathophysiology of these diseases. An increase in inflammatory pathway bacteria and a decrease in anti-inflammatory microorganisms have been proposed as potential factors in these diseases. Although studies on the microbiota of the Iranian population have been conducted in our country, there is still insufficient information regarding patients with heart diseases, especially heart failure, highlighting the importance of the future studies in this area.

Sodium in Heart Failure

Salt consumption plays a role in stimulating the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system through various pathways, and it also affects the gut bacteria in the onset of hypertension, which is a significant risk factor for heart failure. Additionally, salt consumption has been implicated in activating the innate immune system, the release of cytokines, and changing the shape and structure of the heart in various studies.

The Gut-cardiac Axis

The gut-cardiac theory proposes that as a result of an initial event such as edema, ischemia, or inflammation, changes occur in the gut microbiomes, leading to an increase in the prevalence of various pathogens and a decrease in the production of short-chain fatty acids. This combination of conditions, along with an increase in TMAO (trimethylamine-N-oxide), drives the heart toward fibrosis and structural and functional impairment.

Gut Microbiota Studies in Iran

Despite valuable studies on gut microbiota conducted in the country, comprehensive information regarding microbiota changes in heart diseases is still lacking, necessitating further studies in this area.

Therapeutic Interventions

Studies have been conducted on treating heart problems using probiotics or fecal microbial transplants, but sufficient human studies in this area are still lacking.

Conclusion

Considering that the gut microbiome is influenced by race, environment, and nutrition, and given the lack of studies in this area in the country, it is recommended to conduct supplementary investigations to determine the gut microbiota in populations with heart failure in Iran compared to healthy populations. A better understanding of the changes in gut microorganisms will enable the design of new studies based on probiotic compounds or fecal microbiome transplants for the treatment of cardiovascular problems.



میکروبیوتای روده در نارسایی قلبی، مروری بر آخرین دستاوردها

سید محسن میرحسینی^۱، سپیده جعفری نایینی^{*}

^۱ مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۷

چکیده

در سال های اخیر توجه خاصی به تغییرات میکروبیوم روده ای در بیماران مبتلا به مشکلات قلبی عروقی و خصوصا نارسایی قلبی شده است. اطلاعات جدید و روز افزون در این حیطه همزمان با تئوری روده-قلب که تغییرات میکروبیوتای روده را عامل احتمالی بیماری های قلبی مانند آترواسکلروز و فشارخون بالا می داند، منجر به تحقیقات جدید و وسیعی در این حیطه به منظور دستیابی به پاتوفیزیولوژی احتمالی بیماری ها شده است. افزایش باکتری های مسیر التهابی و کاهش میکروارگانیزم های ضد التهابی به عنوان عامل احتمالی در این بیماری ها مطرح شده است و تلاش ها در جهت درک بهتر پاتوژنز بیماری ها و بهبود بیماران با اصلاح وضعیت میکروبیوتای روده ادامه دارد. هرچند که در کشور ما نیز مطالعاتی بر روی میکروبیوتای جمعیت ایران انجام شده است، ولی هنوز اطلاعات کافی در خصوص بیماران با مشکلات قلبی و خصوصا نارسایی قلبی وجود ندارد و این مساله اهمیت مطالعات گسترده تر در این حیطه را نشان می دهد.

کلید واژه ها: نارسایی قلبی، میکروبیوتای روده، ایندوکسیل سولفات، پیوند قلب

* sepidehjafari@sbmu.ac.ir

، مطالعات مختلفی در تلاش بوده اند که نقش تغییرات میکروبیوم روده را به عنوان منشا بیماری هایی مانند نارسایی قلبی مورد بررسی قرار دهند (۱۱). تئوری محور روده-قلب^۳ با تکیه بر این دیدگاه تلاش می کند تا به روش های جدیدی در درمان بیماری های قلبی عروقی و خصوصا نارسایی قلبی بر پایه ی اصلاح تغییرات میکروبیوتای روده دست یابد. این مقاله مروری بر دستاورد هایی است که تاکنون در این زمینه حاصل شده و بر پایه ی آن می توان به سوی روش های نوین درمانی جهت بازگرداندن میکروبیوتای روده به وضعیت طبیعی و درمان بیماری ها گام برداشت.

پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی و میکروبیوتا

میکروبیوتای روده تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله سن، جنس، نژاد، ژنتیک، نوع تغذیه و شدت بیماری است (۱۲). نقش های بسیار متفاوتی برای میکروبیوم روده تعریف شده است که برخی از آن ها عبارتند از دخیل بودن در تغذیه ی میزبان و تامین انرژی، تولید اسیدهای صفراوی زنجیره کوتاه و^۴ TMAO، تولید ویتامین کا، ویتامین ب کمپلکس، نیتریک اکساید و توکسین های اورمیک. (۱۳، ۱۴) در حقیقت میکروبیوم های روده با متابولیزه کردن کربوهیدرات ها و پروتئین های غیر قابل هضم به اسیدهای چرب زنجیره کوتاه^۵، نقش مهمی در تولید ویتامین ها، انرژی و آمینواسیدها دارند. اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مانند استات، بوتیرات و پروپیونات از جمله ترکیباتی هستند که اثرات ضد التهابی بر روی سیستم ایمنی و اثر محافظتی بر سد اپیتلیالی روده دارند (۱۵). همچنین استات و پروپیونات با

مقدمه

مجموعه ی وسیعی از میکروارگانیسم ها (باکتری، ویروس، قارچ وغیره) در روده ی انسان غالباً به صورت غیر بیماری زا زندگی می کنند که مجموعاً میکروبیوتای روده^۱ را تشکیل می دهند. تعداد آنها بیشتر از^{۱۴} 10 تخمین زده شده است (۱، ۲). میکروبیوتای روده از ابتدای تولد تحت تاثیر فاکتورهای مختلفی مانند نحوه تولد نوزاد، تغذیه، آنتی بیوتیک و مواجهات میکروبی بعد از تولد است (۳). در سال های اخیر اطلاعات روزافزونی در ارتباط با تغییرات میکروبیوم روده^۲ و رابطه ی آن با سیستم ایمنی و بیماری های مختلف به دست آمده است و به خصوص رابطه ی بیماری های شایع قلبی عروقی مانند آترواسکلروز، فشارخون بالا و نارسایی قلبی با میکروبیوتای روده مورد توجه قرار گرفته است (۴-۸).

نارسایی قلبی یک علت مهم مرگ و میر و ابتلا در جوامع امروز است. تخمین زده می شود که بیشتر از ۶۴ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند و علی رغم تلاش های صورت گرفته، هم چنان میزان مرگ و میر و بستری مجدد در این بیماران بالاست (۹). بیماری های ایسکمیک قلب، فشارخون بالا، دیابت و کاردیومیوپاتی ها از جمله علل ابتلا به نارسایی قلبی هستند و در درمان این بیماری بر کنترل تاثیر سمپاتیک و سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون تاکید می شود (۱۰). هر چند که مساله ی نقش میکروارگانیسم ها در بروز بیماری های قلبی عروقی موضوعی نسبتاً جدید به شمار می رود و هنوز اطلاعات کافی در مورد آن وجود ندارد

^۴ trimethylamine-N-oxide

^۵ Short chain fatty acids(SCFA)

^۱ Gut microbiota

^۲ dysbiosis

^۳ Gut-cardiac axis

شود) که منتهی به افزایش نفوذ پذیری دیواره روده، تغییر ساختار بطن چپ^۱ و در نهایت پروگنوز بدتر بیماران می شود. مطالعات مختلفی تاثیر افزایش TMAO را بر نارسایی قلبی نشان داده اند و این ماده با هیپرتروفی میوکارد، اختلال عملکرد میتوکندری های قلب، فیروز و اختلال عملکرد پمپ قلب همراه بوده است. تغییرات میکروبیوم روده علاوه بر ایجاد ادم دیواره روده با تسهیل انتقال باکتری ها و در نتیجه افزایش سطح اندوتوکسین های خون در بیماران نارسایی قلبی همراه است. تلاش هایی در جهت کاهش هیپرتروفی و فیروز از طریق افزایش مصرف فیبر در رژیم غذایی صورت گرفته و شواهدی نیز وجود دارد که مصرف پروبیوتیک می تواند با کاهش بروز نارسایی قلبی بعد از سکتة حاد قلبی همراه باشد (۱۱، ۱۵).

در مطالعه ای در سال ۲۰۲۳، آنالیزهای آماری گسترده وجود رابطه علیتی بین رده های باکتری روده و نارسایی قلبی را مطرح کرده اند که باکترویدس دوربی^۲ و ۵ رده ی دیگر در بروز نارسایی قلبی موثر بوده اند (۱۹). نتایج این مطالعه دست آورد مهمی در زمینه ی پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی است که ممکن است بتواند به درمان موثرتر این بیماری نیز کمک کند.

در کنار مجموعه تغییرات مطرح شده، افزایش نسبت اسیدهای صفراوی ثانویه به اولیه (ناشی از کمبود اسیدهای صفراوی اولیه در پلازما) نیز در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی گزارش شده است (۱۳، ۲۰).

از دیگر عوامل مطرح شده در پاتوژن بیماری ایندوکسیل سولفات^۳ -نوعی توکسین اورمیک تولید شده توسط میکروبیوم های روده -است که پیش از این به عنوان یک ریسک فاکتور قلبی عروقی در نارسایی مزمن کلیوی شناخته شده بود (۲۱، ۲۲). در مطالعات اخیر نیز، افزایش سطح آن

تنظیم ترشح رنین و تاثیر بر سیستم رنین آنژیوتانسین در کنترل فشار خون بالا نقش دارند. برخی از اسیدهای چرب مانند استات با کاهش فیروز و هیپرتروفی در ترمیم آسیب ناشی از انفارکتوس قلبی در مطالعات نقش داشته اند (۱۴، ۱۶) اسیدهای چرب زنجیره کوتاه بر متابولیسم کربوهیدرات و بهبود مقاومت به انسولین، افزایش تولید آمینواسیدهای کتوژنیک و کتون بادی هایی که منبع انرژی عضله ی میوکارد در نارسایی قلبی هستند نیز تاثیر گذارند (۱۷).

در حضور نارسایی قلبی در کنار افزایش نفوذ پذیری دیواره روده و افزایش ضخامت آن به دلیل ادم و احتقان و ایجاد ایسکمی روده که می تواند به افزایش فشار در ویلوس ها، آتروفی و اسیدوز منتهی شود، افزایش میزان باکتری های E-Coli، کلبسیلا نومونیه و استرپتوکوک ویریدنس و به طور کلی کاهش باکتری های مفید و افزایش انواع پاتوژن در روده و کاهش تنوع میکروبیوتای روده نیز رخ می دهد. مطالعات مختلف همچنین به افزایش کمپیلوباکتر، شیگلا، سالمونلا، یرسینیا و کاندیدا در نمونه مدفوع مبتلایان به نارسایی مزمن قلبی اشاره کرده اند. همچنین در این بیماران کاهش سوش های Coriobacteriaceae Erysipelotrichaceae, Bifidobacteriaceae و Ruminococcaceae, Blautia, Collinsella, (۸، ۱۱، ۱۳، ۱۵) در کنار کاهش باکتری های تولید کننده اسید چرب زنجیره کوتاه مانند Dorea longicatena و Eubacterium rectale مورد توجه قرار گرفته است (۱۸).

از نظر متابولیتی، این تغییرات با فعال شدن ماکروفاژها و سلول های دندرتیک و آزاد کردن سیتوکاین های التهابی مانند TNF alpha و افزایش سطح TMAO همراه بوده است (ماده ای که از متابولیسم کولین و کارنیتین تولید می

³ indoxyl sulfate

¹ remodeling

² Bacteroides dorei

نقش سدیم به عنوان یک یون ضروری در بدن و همچنین عامل بروز بیماری های مختلف مانند سگته مغزی، فشار خون بالا و مشکلات قلبی از دیرباز مورد توجه بوده است. مصرف زیاد نمک می تواند منجر به دیس بیوز (به هم خوردن تعادل میکروب های روده) شده و علاوه بر آن از طریق افزایش حجم در گردش منجر به ایجاد فشار بر سیستم قلبی عروقی شود و ازین طریق در بروز مشکلات قلبی عروقی موثر باشد. یک مطالعه ی مروری در سال ۲۰۲۳ به بررسی نقش نمک در ایجاد دیس بیوز روده پرداخته است (۱۵). طبق این مطالعه مصرف نمک از مسیر های مختلف در تحریک سیستم سمپاتیک و رنین آنژیوتانسین آلدوسترون نیز موثر است و با تغییر باکتری های روده در بروز فشار خون بالا که از ریسک فاکتورهای مهم نارسایی قلبی است نیز اثر دارد. هم چنین مصرف نمک در مطالعات مختلف در فعال کردن سیستم ایمنی ذاتی، آزاد شدن سیتوکاین ها و تغییر شکل و ساختار قلب دخالت دارد (۱۵).

محور روده-قلب

تغییرات محور روده-قلب از طریق بر هم خوردن تعادل باکتری های روده یا دیس بیوز روده^۱ می تواند در عملکرد سیستم اتونوم، آزاد شدن سیتوکاین های پیش التهابی و اختلال عملکرد قلب موثر باشد ایجاد وضعیت التهابی مزمن در اثر دیس بیوز در بدن در بیماران مبتلا به درگیری عروق کرونر و نارسایی قلبی گزارش شده است (۱۱).

تئوری روده-قلب این فرضیه را مطرح می کند که در نتیجه ی یک اتفاق اولیه مانند ادم، ایسکمی یا التهاب، تغییراتی در میکروبیوم های روده رخ میدهد و شیوع انواع پاتوژن افزایش می یابد و تولید اسیدهای چرب زنجیره کوتاه کاهش می یابد. مجموعه ی این شرایط همزمان با افزایش TMAO قلب را به سمت فیروز و اختلال ساختار و عملکرد پیش می برد.

با بروز انواع مشکلات قلبی مانند آریتمی، آترواسکلروز و نارسایی قلبی همراهی داشته است و با افزایش خطر بروز نارسایی قلبی در بیماران دیالیزی نیز همراه بوده است (۲۳).

در حضور نارسایی قلبی سد محافظتی روده که قرار است از عبور مواد سمی و غیر ضروری از دیواره ی روده جلوگیری کند در مواجهه با توکسین های باکتری و لیپولی ساکاریدها دچار آسیب دیدگی می شود و مطالعات مختلفی به افزایش سطح لیپولی ساکاریدها در سرم با انواع مشکلات قلبی از جمله نارسایی قلبی اشاره کرده اند. به عنوان مثال آسیب دیدن به این سد دفاعی در مصرف رژیم های غذایی با چربی بالا می تواند رخ دهد که واسطه ی آن کاهش انواع بیفیدوباکتريا است. این بررسی و بررسی های مشابه نقش این باکتری را در بهبود عملکرد سد اپیتلیومی روده آشکارتر کرده است (۲۴). مطالعات دیگری نیز نشان داده اند که بیان ژن های تولید کننده پلی ساکارید باکتریایی در نارسایی قلبی مزمن افزایش می یابد هرچند که مکانیسم دقیق عملکرد آن هنوز مشخص نیست (۲۵).

یبوست و نارسایی قلبی

در مطالعه ای در سال ۲۰۲۴ به ارتباط یبوست و نارسایی قلبی پرداخته شد و نتایج این مطالعه نشان داد که وجود یبوست در بیماران نارسایی قلبی با افزایش دفعات بستری آنها ارتباط دارد. این مطالعه دو فرضیه احتمالی رادرمورد علت این مساله مطرح کرده است که یکی از آنها به تغییر میکروبیوتای روده در حضور یبوست و تغییر تولید TMAO ارتباط دارد. TMAO با افزایش فعالیت پلاکتی در بروز مشکلات قلبی نقش دارد و هرچند دقیقاً مشخص نشده ولی ممکن است یبوست از همین مسیر بر تشدید علایم نارسایی قلبی نیز موثر باشد (۲۵).

سدیم در نارسایی قلبی

¹ Gut dysbiosis

میکروبیوم روده و پیوند قلب

مواردی از بهبود عملکرد قلب با دریافت مکمل های پروبیوتیک نیز در نارسایی قلبی گزارش شده است (۱۱). اما به طور کلی هنوز اثرات ثابت شده ای در بهبود کسر جهشی بطن چپ با مصرف پروبیوتیکها گزارش نشده است. در یک مطالعه کاهش قطر دهلیز چپ گزارش شده است و در پژوهش دیگری مصرف پروبیوتیک ها در برخی بیماران با بهبود پارامتر های سارکوپنی و کاهش کلاسترول و اوریک اسید همراه بوده است. مطالعات مطرح کرده اند که پروبیوتیک ها ممکن است خواص ضد التهاب و آنتی اکسیدان داشته باشند و با تاثیر بر میکروبیوتای روده بر تغییر ساختار قلب اثر گذار باشند (۱۶).

تلاش ها در جهت بهبود نارسایی قلبی با مصرف پروبیوتیک ها ادامه دارد و در یک مطالعه ی تصادفی دو سوکور استفاده از مخمر ساکارومیسز بولاردی^۲ با کاهش کراتینین سرم و مارکرهای التهابی همراه بوده است. هرچند مکانیسم دقیق عملکرد آن مشخص نیست ولی در بررسی ها مشخص شده که این مخمر قابلیت مقابله با برخی اندوتوکسین های باکتری را داشته و ازین طریق در کاهش التهاب موثر است (۱۵).

مطالعه ی منتشر شده در سال ۲۰۲۳ توسط Hatahet و همکاران نتایج مثبتی از تجویز بوتیرات همراه با پیوند میکروبیوم مدفوع (FMT)^۳ در نمونه های حیوانی در معرض نارسایی قلبی با کسر جهشی حفظ شده را نشان داد (۳۱). پیوند میکروبیوم مدفوع در نمونه های حیوانی مبتلا به میوکاردیت اتوایمیون نیز با نتایج امیدوار کننده ای همراه بوده است. در مطالعه ی Fan Hu و همکاران در ۲۰۱۹، در نتیجه ی FMT بهبود نسبت Firmicutes/Bacteroidetes، بهبود دیس بیوز روده و در مجموع بهبود وضعیت التهابی در نمونه های حیوانی مورد بررسی مشاهده شد (۳۲).

هرچند هنوز اطلاعات بسیار کمی در ارتباط با وضعیت میکروبیوتای روده پس از تعیبه دستگاه کمکی قلب چپ^۱ یا انجام پیوند قلب وجود دارد، یافته های موجود بیان کننده ی ادامه ی دیس بیوز و تغییر تنوع باکتری ها پس از درمان های فوق است. بر اساس یافته های موجود استفاده از داروهای ایمنوساپرس کننده تاثیرات متفاوتی بر میکروبیوتا داشته است. در مطالعات، مصرف تاکرولیموس و مایکوفنولات با تغییر تنوع باکتری های روده (دیس بیوز) همراه بوده است و دگزامتازون به عنوان استروئید با تاخیر بازگشت میکروبیوم به حالت اولیه پس از مصرف آنتی بیوتیک همراه است. از سوی دیگر ترکیبات ایمنوساپرسیو با بهبود دیس بیوز ایجاد شده بعد از رد پیوند همراه بوده اند (۲۶). افزایش تولید باکتری های بی هوازی تولید کننده بوتیرات نیز بعد از پیوند قلب گزارش شده است (۲۷).

مطالعات میکروبیوتای روده در ایران

در زمینه ی میکروبیوتای روده در کشور ما مطالعات مختلفی صورت گرفته است. در این مطالعات در بیشتر موارد به بررسی وضعیت میکروبیوتای روده در افراد نرمال و برخی بیماری های خاص مانند سلیاک (۲۸)، اختلالات روانپزشکی (۲۹)، چاقی و کبد چرب غیر الکلی (۳۰) پرداخته اند. هرچند پژوهش ها در این حیطه ادامه دارد ولی تاکنون به بحث تغییرات میکروبیوتا در نارسایی قلبی در جامعه ی ایران به صورت چشمگیر پرداخته نشده است که این مساله نیاز به توجه بیشتر جهت پژوهش در این حیطه را آشکار می کند.

مداخلات درمانی

³ Fecal microbiome transplantation (FMT)

¹ Left ventricular assisted device (LVAD)

² *Saccharomyces boulardii*

با پیشرفت روزافزون مطالعات در زمینه ی تغییرات میکروبیوم در روده ، نقش تغییرات این میکروارگانیسم ها در بروز نارسایی قلبی مورد بحث قرار گرفته است. مطالعات متعددی تغییر میکروبیوتای روده در مبتلایان به نارسایی قلبی را به اثبات رسانده اند، اما هنوز وجود رابطه ی علت و معلولی بین این تغییرات و بروز نارسایی قلبی به اثبات نرسیده است. همچنین با توجه به اینکه میکروبیوم روده تحت تاثیر نژاد ، محیط و تغذیه است و با توجه به کمبود مطالعات در این زمینه در کشور، توصیه به انجام بررسی های تکمیلی جهت تعیین میکروبیوتای روده در جمعیت مبتلایان به نارسایی قلبی در ایران در مقایسه با جمعیت سالم می گردد. با درک بهتر تغییرات میکروارگانیسم های روده امکان طراحی مطالعات جدید بر پایه ی ترکیبات پروبیوتیک یا پیوند میکروبیوم مدفوع جهت درمان مشکلات قلبی عروقی میسر خواهد بود

در مطالعه ی دیگری در سال ۲۰۲۳ نیز به نقش بیفیدوباکتریوم به عنوان یک عامل با پتانسیل درمان در مشکلات قلبی از جمله نارسایی قلبی اشاره شده است . نقش این میکرو ارگانیسم پیش ازین در مطالعات مختلفی در کاهش ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی ، کاهش استرس اکسیداتیو ، بهبود وضعیت ایمنی و کنترل قند و کلسترول مورد تایید قرار گرفته است (۲۴).

مطالعات همچنین به اثر کاهش STWEAK^۱ در بروز مشکلات کرونری و نارسایی قلبی اشاره کرده اند و یک کارآزمایی بالینی سه سو کور^۲ نشان داد که تجویز ماست حاوی پروبیوتیک بیفیدوباکتریا در مقابل ماست بدون پروبیوتیک توانست با کاهش التهاب منتهی به افزایش سطوح STWEAK شده و احتمالاً اثر مثبتی بر مسیر های آنتی اکسیدانی نیز دارد (۲۴).

نتیجه گیری

² triple-blind randomized clinical trial

¹ Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis

منابع

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*. 2017;474(11):1823-36.
2. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol*. 2022;13.
3. Hickman B, Salonen A, Ponsoero AJ, Jokela R, Kolho K-L, de Vos WM, et al. Gut microbiota wellbeing index predicts overall health in a cohort of 1000 infants. *Nat Commun*. 2024;15(1):8323.
4. Teng D, Jia W, Wang W, Liao L, Xu B, Gong L, et al. Causality of the gut microbiome and atherosclerosis-related lipids: a bidirectional Mendelian Randomization study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):138.
5. Mao Y, Kong C, Zang T, You L, Wang L-S, Shen L, et al. Impact of the gut microbiome on atherosclerosis. *mLife*. 2024;3(2):167-75.
6. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(3):153-67.
7. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2023;45(1):2195135.
8. 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. *Front cell infect microbiol*. 2022;12.
9. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*. 2023;118(17):3272-87.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
11. Akshay A, Gasim R, Ali TE, Kumar YS, Hassan A. Unlocking the Gut-Cardiac Axis: A Paradigm Shift in Cardiovascular Health. *Cureus*. 2023;15(12):e51039.
12. Desai D, Desai A, Jamil A, Csendes D, Gutlapalli SD, Prakash K, et al. Re-defining the Gut Heart Axis: A Systematic Review of the Literature on the Role of Gut Microbial Dysbiosis in Patients With Heart Failure. *Cureus*. 2023;15(2):e34902.
13. Kazemian N, Mahmoudi M, Halperin F, Wu JC, Pakpour S. Gut microbiota and cardiovascular disease: opportunities and challenges. *Microbiome*. 2020;8(1):36.
14. Chen X, Zhang H, Ren S, Ding Y, Remex NS, Bhuiyan MS, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases. *Chinese medical journal*. 2023;136(19):2269-84.
15. Masenga SK, Kirabo A. Salt and Gut Microbiota in Heart Failure. *Current hypertension reports*. 2023;25(8):173-84.
16. Taslim NA, Yusuf M, Ambari AM, Del Rosario Puling IM, Ibrahim FZ, Hardinsyah H, et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, Metabolic and Gut Microbiota Modulation Activities of Probiotic in Cardiac Remodeling Condition: Evidence from Systematic Study and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Probiotics and antimicrobial proteins*. 2023;15(4):1049-61.
17. Sun W, Du D, Fu T, Han Y, Li P, Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Front Microbiol*. 2022;12.
18. Chen L, Mou X, Li J, Li M, Ye C, Gao X, et al. Alterations in gut microbiota and host transcriptome of patients with coronary artery disease. *BMC microbiology*. 2023;23(1):320.
19. Dai H, Hou T, Wang Q, Hou Y, Wang T, Zheng J, et al. Causal relationships between the gut microbiome, blood lipids, and heart failure: a Mendelian randomization analysis. *European journal of preventive cardiology*. 2023;30(12):1274-82.
20. Guan X, Sun Z. The Role of Intestinal Flora and Its Metabolites in Heart Failure. *Infection and drug resistance*. 2023;16:51-64.
21. Hung SC, Kuo KL, Wu CC, Tarng DC. Indoxyl Sulfate: A Novel Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):e005022.
22. Fan P-C, Chang JC-H, Lin C-N, Lee C-C, Chen Y-T, Chu P-H, et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(7):1099-106.
23. Cao XS, Chen J, Zou JZ, Zhong YH, Teng J, Ji J, et al. Association of indoxyl sulfate with heart failure among patients on hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(1):111-9.
24. Tang J, Wei Y, Pi C, Zheng W, Zuo Y, Shi P, et al. The therapeutic value of bifidobacteria in cardiovascular disease. *NPJ biofilms and microbiomes*. 2023;9(1):82.
25. Namiuchi S, Tanita A, Sunamura S, Onodera K, Ogata T, Noda K, et al. Effect of constipation on readmission for heart failure in

patients with acute heart failure. ESC heart failure. 2024;11(2):819-25.

26. Olek K, Kuczaj AA, Warwas S, Hrapkiewicz T, Przybyłowski P, Tanasiewicz M. Gut Microbiome in Patients after Heart Transplantation-Current State of Knowledge. *Biomedicines*. 2023;11(6).

27. Dela Cruz M, Littmann E, Nayak R, Lehmann C, Keskey R, Baker T, et al. The Gut Microbiome in Heart Transplantation: A Prospective Pilot Study. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(4):S25.

28. Naseri K, Dabiri H, Olfatifar M, Shahrbafe MA, Yadegar A, Soheilian-Khorzoghi M, et al. Evaluation of gut microbiota of Iranian patients with celiac disease, non-celiac wheat sensitivity, and irritable bowel syndrome: are there any similarities? *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):15.

29. Rashnaei N, Akhavan Sepahi A, Siadat SD, Shahsavand-Ananloo E, Bahramali G. Characterization of gut microbiota profile in

Iranian patients with bipolar disorder compared to healthy controls. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023;13:1233687.

30. Aazami H, DehghanBanadaki H, Ejtahed HS, Fahimfar N, Razi F, Soroush AR, et al. The landscape of microbiota research in Iran; a bibliometric and network analysis. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2020;19(1):163-77.

31. Hatahet J, Cook TM, Bonomo RR, Elshareif N, Gavini CK, White CR, et al. Fecal microbiome transplantation and tributyrin improves early cardiac dysfunction and modifies the BCAA metabolic pathway in a diet induced pre-HFpEF mouse model. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.

32. Hu X-F, Zhang W-Y, Wen Q, Chen W-J, Wang Z-M, Chen J, et al. Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition. *Pharmacological Research*. 2019;139:412-21.