

جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة المنارة  
كلية الصيدلة

# دور ثلاثي ميثيل أمين N أوكسيد في قصور القلب

## ROLE OF TRIMETHYLAMINE N OXIDE IN HEART FAILURE

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

بإشراف الأستاذ الدكتور  
فيصل رضوان

إعداد

رغداء جميلة

إيمان مصطفى

للعام الدراسي  
2023-2022

من أيّ أبواب النّثاء سندخل؟

وبأيّ أبيات القصيد نعبر؟

في كل لمسة من جودكم وأكفكم للمكرّات نسطر،  
كنتم كسحابة معطاءة سقت الأرض فاخضرت.

كان حلما وأضحى حقيقة.

الشكر كل الشكر جامعة المنارة إدارة و كادراً  
تدريسياً ونخص بالذكر الأستاذ الدكتور محمد  
هارون, الدكتورة كندة درويش, الدكتورة نعي  
حسن , الدكتورة فاتن الشب, الدكتورة ديمة محمد

# تَحِيَّةُ شُكْرٍ

تَنَائِرُ الْكَلِمَاتِ حَبِراً وَحَباً..  
عَلَى صَفَائِحِ الْأوراقِ ..  
لَكَ مِنْ عِلْمِي ..  
وَمِنْ أزالِ غَيْمَةِ جَهْلٍ مَرَّرتَ بِهَا ..  
بِرِيَّاحِ الْعِلْمِ الطَّيِّبَةِ ..  
وَلَكَ مِنْ أَعَادِ رَسْمِ مَلاحِي ..  
وَتَصْحِيحِ عَثْرَاتِي ..  
أَبْعَثُ تَحِيَّةَ شُكْرٍ واحْتِرَامٍ .

ونخص بالذكر الأستاذ الدكتور فيصل رضوان الذي تفضل مشكوراً بالإشراف على  
بحثنا

المتواضع م تمنيين له دوام التوفيق والتألق

## إهداء

إلى من شجعني على المثابرة طوال عمري، إلى الرجل الأبرز في حياتي، إلى من  
رحل دون أن يقطف ثمار حلمنا معنأً.

أبي رحمه الله

إلى من بها أعلو، وعليها أرتكز، إلى القلب المعطاء الحنون.

أمي الحبيبة

إلى من لم يدخروا جهداً في مساعدتي وكانوا خيرَ سند لي في مواجهة العقبات  
والصعاب.

إخوتي: م. أوس ، د. أزد

إلى قرة عيني وفرحة عمري، إلى من حلت بركة وجودها في حياتي، ومن ملأت ضحكاتنا الجميلة  
عمري.

ابنتي الحبيبة ريم

إلى رفقاء الدرب الرائعين ، إلى كل الكلمات والضحكات والابتسامات التي عشناها معا ولن نستطيع نسيانها  
مهما قست الأيام.

أصدقائي

وللأحلام بقية.....

إيمان

## إهداء

إلى من منحني الطمأنينة وكان سبب وصولي إلى هنا

الله عز وجل

إلى معلمي وقدوتي

النبي محمد صلى الله عليه وسلم

إلى صديقي في رحلتي و داعمي و مشجعي

والذي الطيب الغالي

إلى الحزن الدافئ الحنون وذات الفضل الذي لا ينسى

والدتي الحنونة

إلى الكتف الذي لم يتزعزع يوماً عن مساندتي

إخوتي و أخواتي

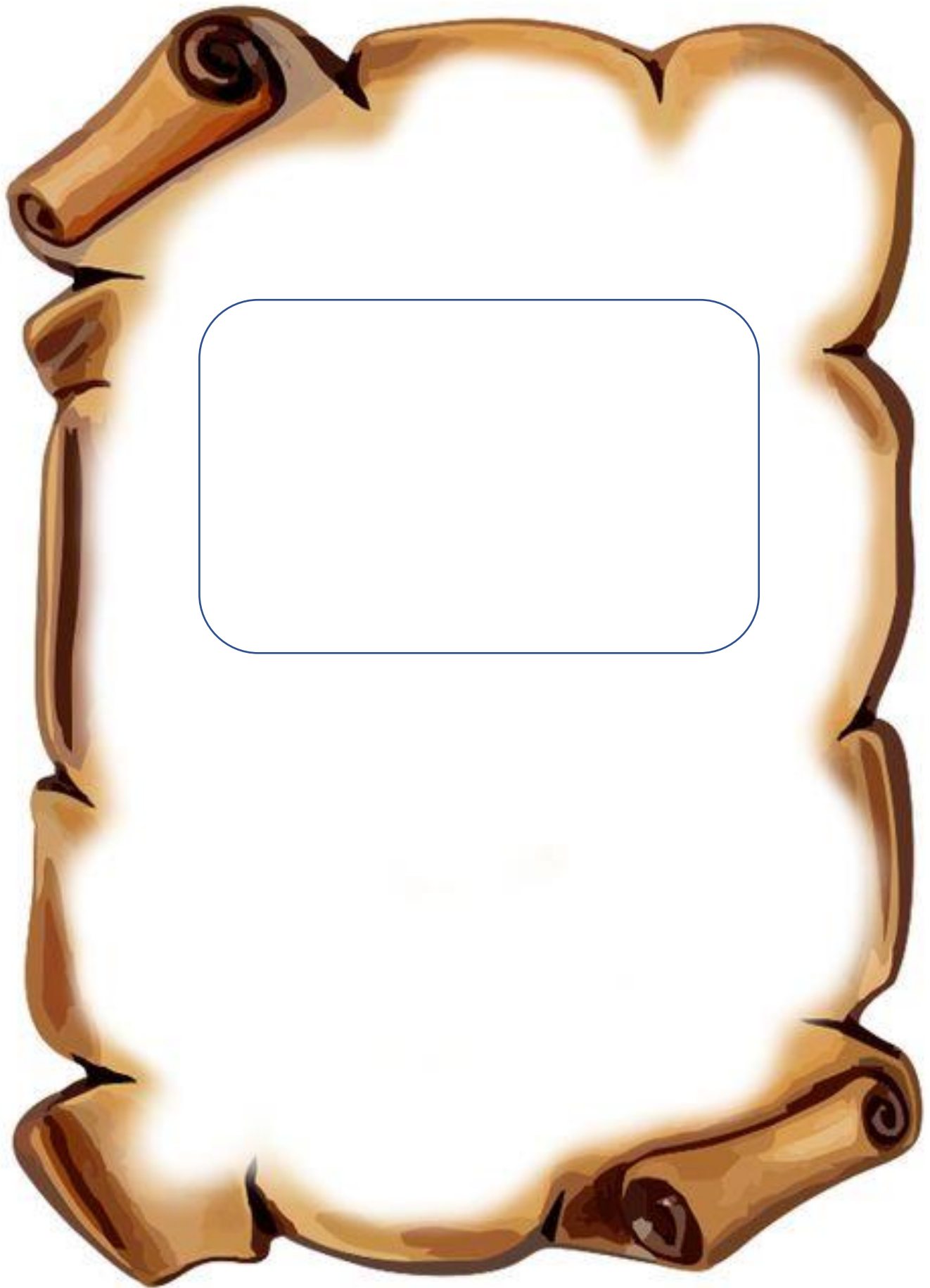
إلى من زينوا حياتي بوجودهم

ابني و بناتي

رغداء



















## فهرس المحتويات

رقم الصفحة	عنوان البحث
<b>الفصل الأول</b>	
5	1. القصور القلبي (cardiac insufficiency)
5	1.1 مقدمة
6	2.1 أنواعه
8	3.1 الأعراض
10	4.1 العلامات
11	5.1 أسباب قصور القلب
19	6.1 عوامل الخطر
21	7.1 المضاعفات
22	8.1 التقسيمات
22	9.1 الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب
22	- التشخيص
23	- التدبير
23	- فشل المعاوضة الحاد
23	- التدبير المزمن
24	- التخطيط المسبق للرعاية
24	- المراقبة
24	- نمط الحياة
26	10.1 الأدوية المستخدمة لعلاج قصور القلب
27	11.1 العلاج الجراحي لقصور القلب
<b>الفصل الثاني</b>	
أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO)	
30	1.2 مقدمة

30	2.2. التخليق الحيوي لـ: TMAO 3.2 التأثيرات التراكمية و الجزيئية لأكسيد ثلاثي ميثيل أمين على استقلاب الأنسجة
33	1.3.2 مقدمة
35	2.3.2. تراكم TMAO في مصل الدم
35	1. إنتاج TMA المعوي
38	2. إنتاج TMAO الكبد
41	3. ترشيح TMAO الكلوي
44	4.2. تأثيرات TMAO على الأنسجة الأستقلابية
44	1. تأثيرات TMAO على وظائف الكبد
46	2. TMAO والنقل العكسي للكوليسترول
51	3. TMAO ، الإجهاد التأكسدي ، و إجهاد الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية
54	4. تأثيرات TMAO على وظائف الكلى
55	5. تأثيرات TMAO على وظائف الدماغ
59	5. تأثيرات TMAO على الوظيفة الشحمية
59	6. تأثيرات TMAO على وظيفة العضلات
62	7. تأثيرات TMAO في التحكم نسبة الجلوكوز في الدم
<b>الفصل الثالث</b>	
<b>TMAO: كيف تساهم جراثيم الأمعاء في فشل القلب</b>	
67	1.3. المقدمة
68	2.3. اضطراب التمثيل الغذائي المعوي في HF
69	1.2.3. خلل التنسج الوظيفي للأمعاء
70	2.2.3. التغييرات في المستقبلات الميكروبية: التركيز على TMAO
70	3.3. لإصطناع الحيوي لل TMAO واستقلابه الغذائي
73	4.3. الآليات الامراضية لـ TMAO في HF
78	4.3 TMAO كعلامة إنذار لـ HF

## الفصل الرابع الاستراتيجية العلاجية

82	<b>1.4 محور GUT-TMAO-HF كهدف علاجي محتمل لـ HF</b>
83	<b>2.4 البروبيوتيك والبريبايوتكس والعتائق</b>
87	<b>3.4 العلاج بالمضادات الحيوية</b>
90	<b>4.4 دور الرانيتيدين والفيناستريد في تخليق وإطلاق أكسيد ثلاثي ميثيل أمين</b>
94	<b>4 الاستراتيجيات العلاجية</b>
<b>الفصل الخامس</b>	
<b>كشف وقياس TMAO</b>	
95	<b>1. القياس المتزامن لثلاثي ميثيل أمين البولي (TMA) و ثلاثي ميثيل أمين-N-Oxide (TMAO) باستخدام مطياف الكتلة الكروماتوغرافي السائل (LC-MS)</b>
96	<b>1.1.5 مقدمة</b>
97	<b>2.1.5 النتائج</b>
97	<b>1. التحقق من صحة الكميات LC / MS / MS لـ TMA و TMAO في البول</b>
106	<b>2 النطاق الطبيعي من TMA و TMAO البول في الأشخاص الأصحاء</b>
107	<b>3 مقارنة نتائج TMAO المقاسة بطريقتين مختلفتين</b>
113	<b>4. استقرار (TMA) في البول</b>



113	3.5 مناقشة
114	4.5 الخلافات الراهنة
116	5.5 اتجاهات المستقبل
117	5. الاستنتاجات
118	المراجع العلمية

## الفصل الأول

### 1. القصور القلبي (cardiac insufficiency)

#### 1.1 مقدمة:

(أو فشل القلب (Heart failure): هي حالة مرضية تحدث نتيجة أي خلل وظيفي أو عضوي يؤثر على وظيفة القلب كمستقبل للدم ومضخة كافية لانتشار الدم إلى أنحاء الجسم لإمداده بالمواد الغذائية والأكسجين. تشمل العلامات والأعراض عادةً ضيقًا في التنفس، التعب المفرط، وتورم الساق. عادةً ما يكون ضيق التنفس أسوأ مع ممارسة الرياضة، وعند الاستلقاء، حتى أنه قد يوقظ المريض ليلاً. بينما لا يحدث عادة ألم الصدر، بما في ذلك الذبحة الصدرية، بسبب فشل القلب.

من الأسباب الشائعة لقصور القلب: أمراض الشرايين التاجية بما في ذلك احتشاء عضلة القلب والأشكال الأخرى للداء القلبي الإقفاري، وفرط ضغط الدم، وداء قلبي صمامي، واعتلال عضلة القلب، وأيضًا زيادة تعاطي الكحول. يسبب ذلك قصور القلب عن طريق تغيير تكوين أو وظيفة القلب. لا يُعد فشل القلب هو نفسه احتشاء عضلة القلب (موت جزء من عضلة القلب) أو السكتة القلبية (التي توقيف تدفق الدم تمامًا) ، وإنما قصور القلب هو متلازمة تحدث نتيجة عدة أسباب قد تصيب واحد أو كلا البطينين وتتجلى بانخفاض النتاج القلبي. وتشمل الأمراض الأخرى التي قد يكون لها أعراض مشابهة لفشل القلب: السمنة، الفشل الكلوي، مشاكل الكبد، فقر الدم وأمراض الغدة الدرقية.

غالبًا ما يكون قصور القلب غير مُشخص بسبب عدم وجود تعريف متفق عليه عالميًا ووجود تحديات لوضع التشخيص النهائي. يتكون العلاج عمومًا من تدابير لتغيير نمط الحياة (مثل تقليل تناول الملح) بالإضافة للأدوية وفي بعض الأحيان يمكن إضافة أجهزة مساعدة أو حتى إجراء جراحة.

قصور القلب هو حالة شائعة ومكلفة ويمكن أن تؤدي إلى الوفاة. يعاني منه حوالي 2% من البالغين في الدول النامية، وتزداد النسبة إلى 6-10% عند أولئك الذين تزيد أعمارهم على 65 عامًا. يكلف قصور القلب الكثير من النفقات ويرجع ذلك بشكل أساسي إلى دخول المستشفى. كما يضر قصور القلب بالصحة الجسدية والعقلية للمريض مما يؤدي إلى انخفاض جودة الحياة. وعلى الرغم من أن بعض المرضى يمكنهم العيش لسنوات عديدة، إلا أن المراحل المتأخرة يصاحبها معدل وفيات سنوية يُقدَّر بـ 10%.

وقد عُرف قصور القلب منذ العصور القديمة على ورق البردي إبيرس وعُلق عليه نحو 1550 عام قبل الميلاد.

## 2.1 أنواع فشل عضلة القلب:

قصور القلب هو حالة مرضية يكون فيها القلب غير قاد على ضخ الدم الى جميع أجزاء الجسم وإلى الرئتين بشكل كاف. غالبًا ما يستخدم مصطلح "قصور القلب الاحتقاني" لكون الاحتقان أو تراكم السوائل في أنسجة وأجهزة الجسم المختلفة من العلامات الأكثر شيوعًا لفشل القلب. يظهر الاحتقان على شكل تراكم للسوائل في أنسجة الجسم المختلفة، سواء على شكل وذمة محيطية تتسبب بتورم في القدمين أو وذمة رئوية تتسبب بصعوبة في التنفس.

ينقسم قصور القلب إلى قصور القلب الأيمن وقصور القلب الأيسر ، وقد يعاني المرضى من كلا النوعين معًا. يعتبر قصور الجانب الأيسر من القلب هو الأكثر شيوعًا.

### 1.2.1 فشل الجانب الأيسر:

يستقبل الجانب الأيسر من القلب الدم الغني بالأكسجين من الرئتين ويضخه إلى باقي أجزاء الجسم عبر الأبهري. لذا فإن فشل الجانب الأيسر من القلب يؤدي إلى تراكم الدم في الرئتين مما يسبب صعوبة في التنفس ويعاني المرضى من الإجهاد بسبب نقص إمدادات الدم المؤكسج إلى بقية أجزاء الجسم .

تشمل أعراض فشل القلب الأيسر صعوبة التنفس وارتفاع معدل التنفس. قد تُسمع أصوات غير طبيعية في الرئة نتيجة تطور الوذمة الرئوية. الزرقة تُشير إلى نقص الأكسجين في الدم وهي علامة متأخرة للوذمة الرئوية الشديدة .


تشمل الأعراض الأخرى لفشل البطين الأيسر ضربات القلب غير الطبيعية التي يمكن سماعها كعلامة على زيادة تدفق الدم أو زيادة الضغط داخل القلب. قد تشير النفخات القلبية إلى وجود مرض القلب الصمامي، إما كسبب على سبيل المثال، تضيق الأبهري أو كنتيجة مثل ارتجاع الصمام التاجي

يؤدي فشل البطين الأيسر في ضخ الدم إلى جميع أجزاء الجسم إلى احتقان الأوعية الدموية في الرئتين، فتمتلئ الرئتين بالسوائل وتكون الأعراض في الغالب تنفسية.

يمكن تقسيم فشل القلب الأيسر إلى فشل الأذين الأيسر أو البطين الأيسر أو كليهما. سيعاني المرضى من ضيق في التنفس عند بذل مجهود بدني أو في حالة المشيء أو طلوع الدرج. في الحالات الشديدة من فشل القلب الأيسر قد يُعاني المريض من ضيق في التنفس أثناء وضع الراحة. وقد يحدث أيضًا ضيق التنفس أثناء

الاستلقاء، وهو ما يُسمى بضيق التنفس الاضطجاعي، مما يضطر المريض الى النوم جالسًا. هناك عرض من أعراض قصور القلب الأيسر وهو ضيق التنفس الليلي الانتيابي ويحدث فيه نوبه ليلية مفاجئة من ضيق شديد في التنفس، وعادة ما تحدث بعد عدة ساعات من النوم. أيضًا قد يصاحب ضيق التنفس صوت أزيز. يمكن أن يؤدي ضعف وظيفة البطين الأيسر الأمامي إلى ظهور أعراض ضعف التروية الجهازي مثل الدوخة والارتباك وبرودة الأطراف أثناء الراحة.

الأشخاص الذين يعانون من قصور في القلب الأيسر لفترة طويلة سوف قد يعانون لاحقًا من فشل في القلب الأيمن، ذلك لأن الفشل في القلب الأيسر يؤدي إلى تراكم الدم في الرئتين (وذمة رئوية) وبالتالي يرتفع ضغط الدم الرئوي وعليه يزداد الضغط على الجانب الأيمن من القلب.

تجدر الإشارة هنا إلى أن فشل القلب الأيمن لا يسبب بفشل في القلب الأيسر. 

## 2.2.1 فشل الجانب الأيمن:

غالبًا ما يحدث فشل القلب الأيمن نتيجة مشاكل في الدورة الدموية الرئوية مثل ارتفاع ضغط الدم الرئوي أو تضيق الشعب الهوائية. من الأعراض الشائعة لفشل القلب الأيمن الوذمة المحيطية، والاستسقاء، وتضخم الكبد، وتضخم في الطحال. يتم تقييم الضغط الوريدي الوداجي بشكل متكرر كعلامة عن حالة السوائل عن طريق اختبار الارتجاع الكبدي الوداجي

يؤدي الفشل الرجعي للبطين الأيمن إلى احتقان الشعيرات الدموية في جميع أجزاء الجسم ويتسبب هذا في تراكم السوائل في أجزاء الجسم المختلفة وتكون أكثر حدوثًا في القدمين بسبب الجاذبية وبعدهما عن القلب.

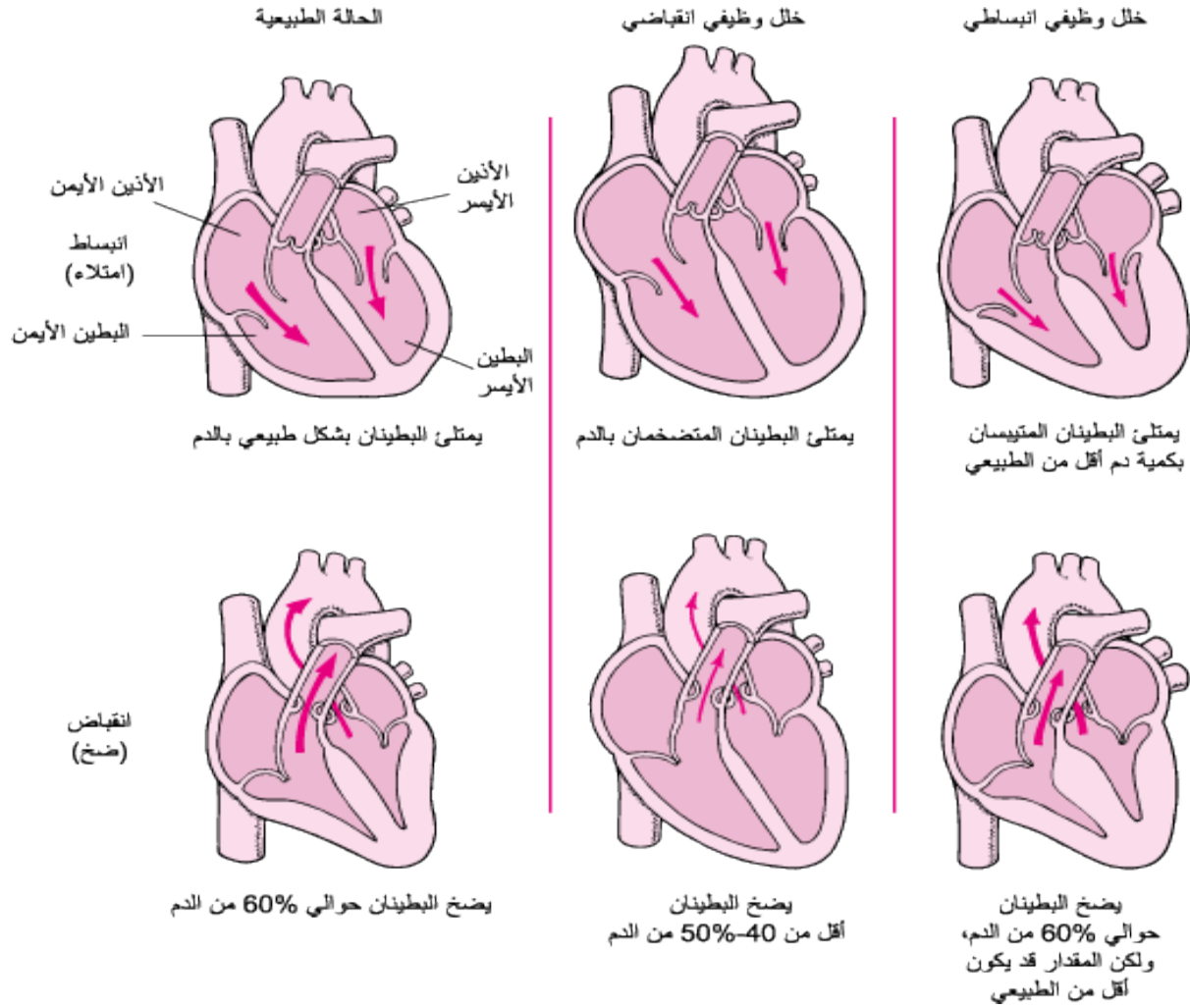
أيضًا قد يعاني مرضى قصور القلب الأيمن من كثرة التبول أثناء الليل نتيجة عودة السوائل المتجمعة في الساقين إلى مجرى الدم أثناء الاستلقاء في الليل. في الحالات الشديدة من فشل القلب الأيمن قد تتجمع السوائل في الكبد مسببه احتقان وتضخم في الكبد. قد يؤدي احتقان الكبد الشديد إلى ضعف وظائف الكبد، واليرقان، واعتلال التخثر (مشاكل انخفاض أو زيادة تخثر الدم).



الشكل (1-1) تورم القدمين نتيجة فشل في القلب الأيمن

**3.2.1 فشل القلب الانقباضي:** غالبًا ما يحدث فشل القلب الناجم عن الخلل الوظيفي الانقباضي (الفشل القلبي ذو الكسر القذفي المنخفض) بسبب عدم قدرة القلب على التقلص بشكل طبيعي. فقد يمتلئ القلب بالدم، إلا أنه يعجز عن ضخ كمية مماثلة لما يحتوي عليه، إما بسبب ضعف عضلي، أو بسبب خلل في أحد صمامات القلب. ونتيجة لذلك، يتراجع الوارد الدموي الواصل إلى الجسم والرتنين، ويتضخم البطينان.

**4.2.1 فشل القلب الانبساطي:** يحدث فشل القلب الناجم عن الخلل الوظيفي الانبساطي (الفشل القلبي ذو الكسر القذفي المحافظ) بسبب تصلب عضلة القلب (وخاصة البطين الأيسر)، وقد تزداد ثخانتها بحيث لا يمتلئ القلب بصورة طبيعية بالدم. ونتيجة لذلك، يتراجع الدم باتجاه الأذين الأيسر والأوعية الدموية الرئوية ويسبب الاحتقان. ولكن رغم ذلك، فقد يكون القلب قادرًا على ضخ نسبة طبيعية من الدم الذي يصل إليه (ولكن الكمية الإجمالية للدم الذي يضخه تكون أقل من المستوى الطبيعي).



الشكل (2-1) الفشل القلبي ومشاكل الضخ

### 3.1.1 الأعراض:

تعتمد أعراض قصور القلب بشكل كبير على الناحية من القلب التي تعاني الفشل بشكل رئيسي. إذا كان جانبي القلب يعانيان من الفشل فأعراض فشل الجانبين من الممكن أن تظهر معاً. يمكن أن يكون فشل القلب مرضاً مستمراً (مزمنًا) أو قد يظهر فجأة (حاد).

**(a) قصور الجانب الأيسر من القلب:** الجانب الأيسر هو المسؤول عن استقبال الدم المحمل بالأكسجين من أوردة الرئتين ثم ضخه إلى جميع أعضاء الجسم ومن ثم الفشل في الجانب الأيسر يؤدي إلى تراكم الدم في

الأوعية الدموية للرئتين والاحتقان فيهما يؤدي إلى أعراض مرتبطة بهما وقد يؤدي هذا التراكم أو الاحتقان إلى خروج السوائل من أوعية الرئتين إلى حجرات التنفيس، ويسبب وذمة الرئة. كما يؤدي فشل الجانب الأيسر إلى فقر الدم الموزع إلى الأنسجة لفشله في ضخه لأعضاء الجسم فتعاني من نقص في أمداد تلك الأنسجة بالمواد الغذائية والأكسجين. وأهم الأعراض هي:

- ضيق التنفس ولهات **dyspnea** وخصوصا مع القيام بجهد وهو من أكثر العوارض شيوعاً ويحدث نتيجة تجمع الدم في الرئتين واحتقانها وفشل القلب في استقبال هذا الدم وضخه بشكل كافي لعضلات التنفس التي بالتالي تعاني من نقص الأكسجين وتجعل عملية التنفس أصعب.
- ضيق التنفس أثناء الاستلقاء **orthopnea** لأن في هذا الوضع تتجمع كمية أكبر من الدم والسوائل بالرئتين لذا دائما ما يلجأ المريض لاستخدام عدد كبير من المَخَدَات ويتجنب الاستلقاء الكامل بشكل افقي.
- ضيق مفاجي في التنفس يجبر المريض على الاستيقاظ من النوم **paroxysmal nocturnal dyspnea**
- تعب عام أكثر من المعتاد فالعضلات وباقي اجزاء الجسم لا تتلقى حاجتها الكافية من الدم المحمل بالأكسجين مما قد يؤدي أيضا إلى الدوخة وغشاوة البصر.

**(b) قصور الجانب الأيمن من القلب:** الجانب الأيمن يستقبل الدم الحامل لثاني أكسيد الكربون المتجمع من أعضاء الجسم المختلفة ليضخ الدم إلى الرئة التي تقوم بدمه بالأكسجين. لذا فقصور في عمل الجانب الأيمن يؤدي إلى فشله في استقبال الدم من أوردة الجسم الامر الذي يؤدي إلى خروج السوائل من الأوعية الدموية وتجمع تلك السوائل في انسجه الجسم المختلفة نظرا لعدم استقبال القلب لتلك السوائل وهذا التجمع في الأنسجة يؤدي إلى توذيمها وتشكل الوذمة القدمين والكاحلين والساقين، وأحيانا جدار البطن والأحشاء كالكبد وقد تؤدي إلى الحبن وانتفاخ البطن. وأيضا قد يؤدي تجمع تلك السوائل في انسجة الجهاز الهضمي إلى إصابة المريض ببعض الاضطرابات الهضمية كالغثيان و الإقياء.

## 4.1. العلامات:

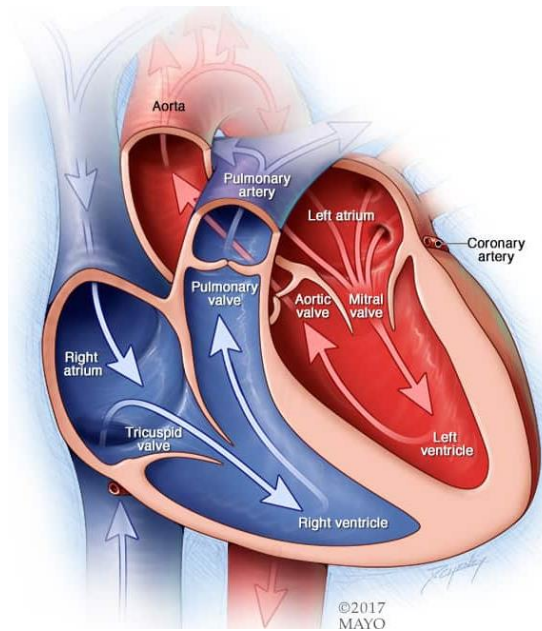
### أولاً: العلامات العامة:

علامات فشل الجانب الأيسر: ترتبط بفشل عمل القلب كمضخة وقلة الدم المضخوخ للأنسجة. مما يؤدي إلى ضعف النبض، هبوط في الضغط الانقباضي وزيادة سرعة ضربات القلب وبرودة الأطراف وقلة ادرار البول والشحوب. كما يرتبط قصور الجانب الايسر باحتقان الرئتين وتجمع السوائل فيهما.

علامات فشل الجانب الأيمن بجانب علامات كالاتسقاء والوذمة قد تكون الأوردة العنقية محتقنة نابضة لا يقل احتقانها مع أخذ نفس عميق.

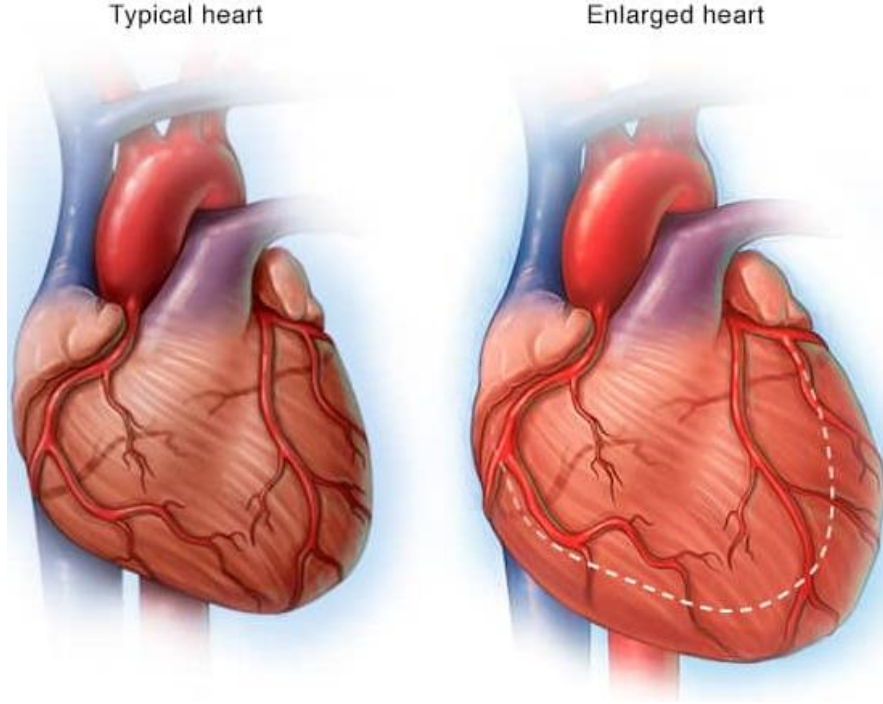
### ثانياً: علامات خاصة بالقلب

تلك العلامات قد تظهر أسباب القصور نفسه أو مضاعفات حدوثه كتضخم أو اتساع القلب وعدم انتظام ضربات القلب.



الشكل (1-3) حجرات وصمامات القلب: يحتوي القلب على حجرتين علويتين هما الأذنين الأيمن و الأيسر ,الذنان يستقبلان الدم الوارد ,وحجرتين سفليتين هما البطينان الأيمن و الأيسر اللذان يضخان الدم خارج القلب لاحتوائهما على عضلات أكثر. أما صمامات القلب التي تجعل الدم يتدفق في الاتجاه الصحيح فتقوم بدور البوابات على مداخل الحجرات.





الشكل (4-1)

قلب متضخم، في فشل القلب: عندما يضعف القلب، مثلما يحدث في حالة فشل القلب، يبدأ في التضخم، مما يدفعه للعمل بجهد أكبر من أجل ضخ الدم لبقية الجسم

### 5.1. أسباب قصور القلب:

يحدث فشل القلب عادة بعد أن تتسبب مشكلات أخرى في الإضرار بالقلب أو إضعافه. إلا أن فشل القلب قد يحدث أيضًا إذا أصبح القلب شديد التيبس.

في حالة فشل القلب، قد تتيبس غرف الضخ الرئيسية في القلب (البطينات) ولا تمتلئ بشكل صحيح بين ضربات القلب. وقد تتضرر عضلة القلب وتضعف لدى البعض. وربما تتمدد البطينات لدرجة عجز القلب عن ضخ كمية كافية من الدم إلى الجسم.

وبمرور الوقت، لا يعود بإمكان القلب الوفاء بالمتطلبات المعتادة المفروضة عليه لضخ الدم إلى باقي أجزاء الجسم.

يمكن للطبيب تحديد مدى كفاءة القلب في ضخ الدم عن طريق قياس كمية الدم التي يضخها مع كل نبضة (الكسر القذفي Ejection fraction) ويختصر (LVEF). أي الجزء المقذوف للبطين الأيسر وهو مصطلح طبي في طب القلب ويشير إلى النسبة ما بين كمية الدم المقذوف من البطين إلى كمية الدم المتبقية في البطين خلال انقباض البطين لمرة واحدة، ويعتبر مقياساً لقوة ضخ القلب. في العادة فإن هذا المصطلح يُقصد به قوة ضخ البطين الأيسر، وذلك أن البطين الأيسر هو الذي يدفع الدم لجميع خلايا الجسم للدورة الدموية.

يُستخدم الكسر القذفي للمساعدة على تصنيف حالة فشل القلب وتوجيه العلاج. في القلب السليم، تكون نسبة الكسر القذفي 50% أو أعلى، أي أن أكثر من نصف الدم الذي يملأ البطين يُضخ مع كل نبضة.

لكن قد يحدث فشل القلب حتى مع الكسر القذفي الطبيعي. ويحدث هذا إذا تيبست عضلة القلب بسبب حالات مثل ارتفاع ضغط الدم.

على الرغم من أنه ثبت أنه من الصعب الاتفاق على تعريف بسيط لـ HF ، إلا أن النهج السريري الأكثر واقعية وموجزاً قد دعت إليه الجمعية الأوروبية لأمراض القلب (ESC) (الجدول 1.1).

الأعراض	الإشارات	دليل موضوعي على وجود خلل بنيوي أو وظيفي في القلب أثناء الراحة
نموذجي: ضيق في التنفس أثناء الراحة أو أثناء ممارسة الرياضة ، والتعب ، والتعب ، وتورم الكاحل	نموذجي: عدم انتظام دقات القلب ، تسرع التنفس ، خرخرة رئوية ، ارتفاع ضغط الوريد الوداجي ، الانصباب الجنبي ، الوذمة المحيطة ، تضخم الكبد	الفحص البدني: صوت القلب الثالث ، النفخات القلبية ، أشعة الصدر السينية: تضخم القلب ، ارتفاع مستويات الببتيد النatriوتريك ، تشوهات تخطيط صدى القلب
قد يكون غير نمطي أو قد يتم تقليله بالعلاج	قد يكون أكثر أو أقل تحديداً أو قد يصبح أقل وضوحاً بعد العلاج	تخطيط صدى القلب هو الطريقة الأكثر استخداماً

الجدول 1.1: تعريف قصور القلب كمتلازمة إكلينيكية



بناءً على بداية الأعراض والدورة الزمنية ، قد يكون HF مزمنًا أو حادًا.

❖ يمكن تصنيف HF المزمن بناءً على جوانب مختلفة من المتلازمة:

• شدة الأعراض والقيود الوظيفية. تصنيفات جمعية القلب في نيويورك (NYHA) والسجل المشترك بين الوكالات لدعم الدورة الدموية (INTERMACS).

• عوامل الخطر ومراحل تطور ضعف القلب و HF. الكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) / جمعية القلب الأمريكية (AHA) النهج المحدد للمرحلة.

• الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) ؛ HF مع انخفاض الكسر القذفي (HFpEF) مقابل كسر قذفي متوسط المدى (HFmrEF) مقابل أنماط ظاهرية LVEF مع الحفاظ على الكسر القذفي (HFpEF).

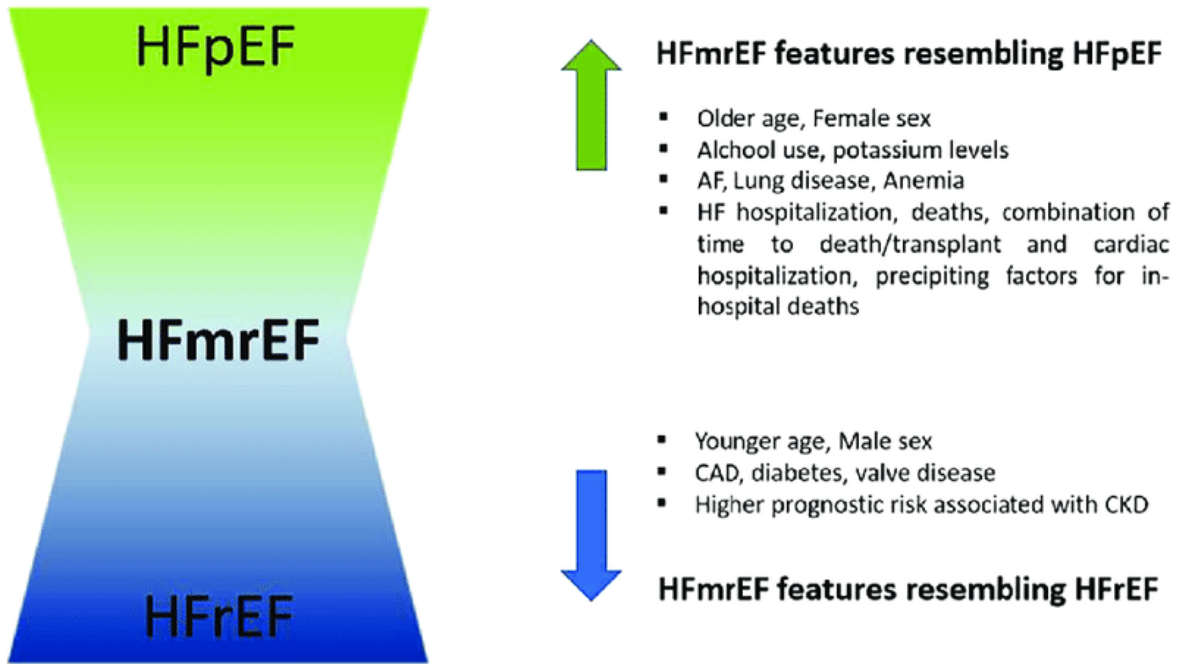
- نظرًا لأن الكسر القذفي للبطين الأيسر (LVEF) قد يتغير ، يمكن تحديد 3 أنواع مختلفة من HFmrEF بعد قياسات متعددة للجزء القذفي للبطين الأيسر (LVEF) بمرور الوقت:

➤ تحسن HFmrEF - كان LVEF سابقًا أقل من 40% (HFpEF) و زاد

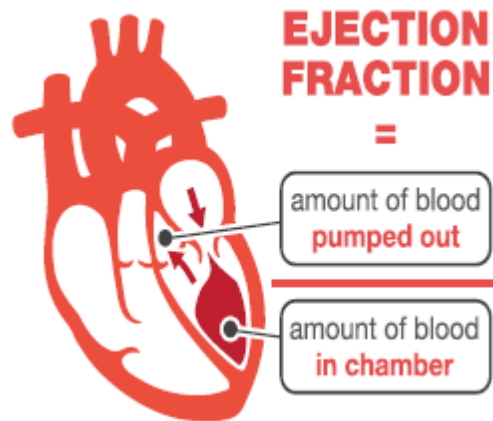
➤ تدهور HFmrEF - كان LVEF سابقًا < 50% (HFpEF) وانخفض

➤ HFmrEF بدون تغيير - يظل LVEF ثابتًا بمرور الوقت في النطاق 40% - 50%

**A continuum of disease with some distinct features**



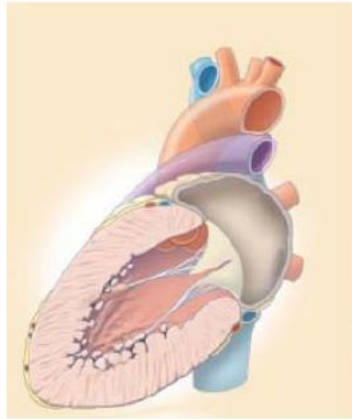
الشكل (5-1) HFmrEF ، قصور القلب مع كسر قذفي متوسط المدى ؛ HFpEF ، قصور القلب مع الكسر القذفي المحفوظ ؛  
HFrEF ، قصور القلب مع انخفاض الكسر القذفي



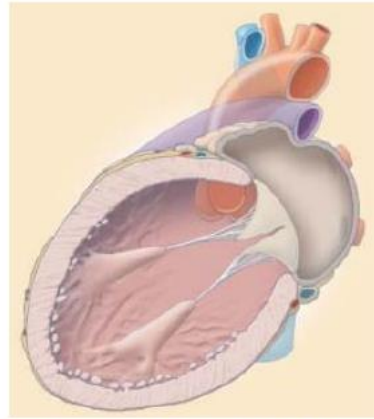
الشكل (6-1)

الوصف	EF (%)	التصنيف
نفس HF الانقباضي. سجلت RCTs بشكل أساسي لمرضى HFrEF	$40 \geq$	HF (مع انخفاض EF) HFrEF
نفس HF الانبساطي. يعد تشخيص HFpEF أمرًا صعبًا لأنه يتضمن إلى حد كبير استبعاد الأسباب غير القلبية المحتملة الأخرى للأعراض التي توحي بوجود HF.	$50 \leq$	HF (مع الحفاظ على EF) HFpEF
يقع هؤلاء المرضى في مجموعة حدية أو متوسطة.	49 – 41	HFpEF أو الحدود (أو HFmEF)
مجموعة فرعية من مرضى HFpEF الذين سبق لهم الإصابة بـ HFrEF. المرضى الذين يعانون من تحسن أو تعافي في EF قد يكونون متميزين سريريًا عن أولئك الذين يعانون من انخفاض EF أو الحفاظ عليه باستمرار.	$40 <$	تحسين HFpEF

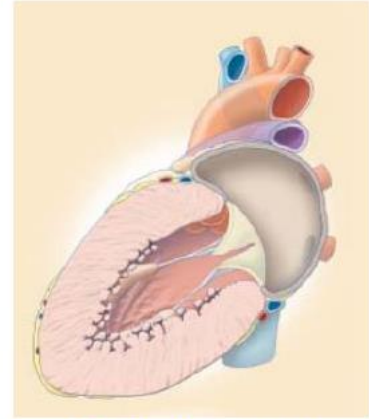
الجدول (2-1)



Normal Heart



HF with Reduced Ejection Fraction (HFrEF)



HF with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)

الشكل (7-1)

أسباب قصور القلب	
الجانب الايسر: ارتفاع ضغط الدم، مرض صمامي أورطي أو ميترالي، ضيق الأورطي	الجانب الايمن: ارتفاع الضغط الرئوي (مثلا نتيجة لمرض مزمن بالرئة) مرض صمامي، رئوي أو ثلاثي
<p>من الممكن ان تسبب في الجانبين: قلة الدموية الموضعية (نتيجة لفقر الدم الذي يغذي القلب كنتيجة لانسداد الشريان التاجي)؛ ممكن أن تكون مزمنة أو نتيجة احتشاء حاد (أزمة قلبية)، اضطراب مزمن في ايقاع القلب (مثل الرجفان الأذيني الليفي)، داء عضلة القلب لاي سبب، تليف القلب، الأنيميا الشديدة والمزمنة، امراض الغدة درقية (زيادة افراز الغدة الدرقية ونقص افراز الغدة الدرقية).</p>	

### الجدول (3-1)

#### 1. قصور القلب عالي النتاج:

قد يحدث قصور القلب في حالات يكون فيها النتاج عالٍ (فيُسمى قصور القلب عالي النتاج)، إذ تكون كمية الدم التي يضخها القلب أكثر من المعتاد، ولا يكون القلب قادرًا على مجاراة ذلك. قد يحدث ذلك في حالات فرط الحمل (نقل الدم أو المصل)، أو أمراض الكلية، أو فقر الدم الشديد المزمن، أو البري بري (عوز الثيامين/الفيتامين ب1) أو فرط نشاط الغدة الدرقية، أو تشمع الكبد، أو داء باجيت، أو الورم النقوي المتعدد، أو النواسير الشريانية الوريدية، أو التشوهات الشريانية الوريدية.

#### 2. انكسار المعاوضة الحاد

يمكن أن تنكسر المعاوضة بسهولة في حالة قصور القلب المزمن المستقر. ينتج ذلك بصورة أساسية عن مرض مرافق (مثل احتشاء العضلة القلبية (النوبة القلبية) أو ذات الرئة)، أو النظم القلبي غير الطبيعي (اللانظميات)، أو ارتفاع التوتر الشرائني غير المضبوط، أو فشل الشخص في تحديد كمية السوائل، أو بسبب الحمية، أو الأدوية. تتضمن العوامل الأخرى التي قد تسبب لقصور القلب المزمن: فقر الدم، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وفرط السوائل، وفرط الوارد من الملح، والأدوية مثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية والثيازوليدينيونات. تزيد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية خطر انكسار المعاوضة مرتين.

### 3.الأدوية:

قد يسبب عدد من الأدوية هذا المرض أو يزيده سوءًا. يشمل ذلك: مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ومثبطات كوكس-2، وعدد من الأدوية المخدرة مثل الكيتامين، والثيازوليدينيديونات، وبعض أدوية السرطان، والعديد من الأدوية المضادة لاضطراب النظم، والبريغابالين، ومقلدات مستقبلات الأدرينالين من نمط ألفا 2، والمينووكسيديل، والإتراكونازول، وسيلوستازول، والأنغريليد، والأدوية المنشطة (مثل الميتيل فينيدات)، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، والليثيوم، ومضادات الذهان، ومقلدات الدوبامين، ومثبطات عامل نخر الورم، وحاصرات قنوات الكالسيوم، والسالبوتامول، والتامسولوسين.

### 4.المكملات:

تحمل بعض الأدوية البديلة خطر مفاومة قصور القلب الموجود سابقًا، ولذلك لا يُنصح باستخدامها. يشمل ذلك:

- ✓ عشبة البيش: تسبب عشبة البيش تباطؤًا غير طبيعي في معدل ضربات القلب ونظمًا قلبيًا غير طبيعي مثل تسرع القلب البطيني.
- ✓ نبات الجنكة، يسبب نبات الجنكة ارتفاعًا أو انخفاضًا في ضغط الدم، وقد يتداخل مع تأثيرات الأدوية المدرة للبول.
- ✓ الغوسيول، يزيد الغوسيول تأثيرات المدرات، ما يؤدي إلى حدوث السمية بها.
- ✓ الجينورا، تسبب الجينورا انخفاضًا في ضغط الدم.
- ✓ عرق السوس، يسيء عرق السوس لقصور القلب من خلال رفعه ضغط الدم وزيادة احتباس السوائل.
- ✓ زنبق الوادي، يسبب زنبق الوادي تباطؤًا غير طبيعي في ضربات القلب بآليات مشابهة لتلك التي يعمل من خلالها عقار الديجوكسين.
- ✓ التيتراندين، قد يؤدي التيتراندين إلى انخفاض في ضغط الدم من خلال تثبيط قنوات الكالسيوم من النمط L .
- ✓ اليوهمين، يفاقم اليوهمين قصور القلب من خلال زيادة ضغط الدم خصائصه المضادة لمستقبلات الأدرينالين من نمط ألفا 2.

يمكن أن تتسبب أي من الحالات الآتية في تلف القلب أو إضعافه ويمكن أن تسبب فشل القلب. وقد يكون بعضها موجودًا دون أن تعلم:

- **مرض الشريان التاجي والنوبة القلبية.** مرض الشريان التاجي هو الشكل الأكثر شيوعًا لأمراض القلب والسبب الأكثر شيوعًا لفشل القلب. وينتج هذا المرض عن تراكم الترسبات الدهنية في الشرايين، ما يتسبب في تقليل تدفق الدم وقد يؤدي إلى نوبة قلبية. وتحدث النوبة القلبية فجأة عند انسداد الشريان التاجي انسدادًا تامًا. وقد يعني تلف عضلة القلب نتيجة لنوبة قلبية أن قلبك لم يعد قادرًا على ضخ الدم كما ينبغي.
- **ارتفاع ضغط الدم.** عند ارتفاع ضغط دمك يضطر قلبك إلى العمل بجهد أكبر مما ينبغي له ليضخ الدم إلى مختلف أجزاء جسمك. وبمرور الوقت، يمكن أن يؤدي هذا الجهد الإضافي إلى تيبس عضلة القلب أو ضعفها بدرجة لا تسمح بضخ الدم كما ينبغي.
- **عيب في صمامات القلب.** تحافظ صمامات القلب على تدفق الدم في الاتجاه الصحيح. ويجبر الصمام التالف -نتيجة لعيب في القلب أو مرض الشريان التاجي أو التهاب في القلب- قلبك على العمل بجهد أكبر قد يضعفه بمرور الوقت.
- **تلف عضلة القلب.** قد تؤدي أسباب عديدة إلى تلف عضلة القلب، منها أمراض معينة والعدوى والإفراط في تعاطي الكحوليات والتأثير السام لعقاقير مثل الكوكايين أو بعض الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي. ويمكن أن تؤدي العوامل الوراثية دورًا في هذه الحالة أيضًا.
- **التهاب عضلة القلب.** السبب الأكثر شيوعًا لالتهاب عضلة القلب هو الفيروسات ومنها الفيروس المسبب لمرض كوفيد 19، ويمكن أن يؤدي إلى فشل القلب في الجانب الأيسر.
- **مشكلة في القلب تولد بها (عيوب خلقية في القلب).** إذا لم يتشكل قلبك وغرفته أو صماماته بشكل صحيح، تضطر الأجزاء السليمة من قلبك إلى العمل بجهد أكبر لضخ الدم، ما قد يؤدي إلى فشل القلب.



- **عدم انتظام نبض القلب (اضطراب النظم القلبي).** قد يؤدي عدم انتظام نبض القلب إلى تسارع ضربات القلب وعمل القلب بجهد أكبر. وقد يؤدي ببطء ضربات القلب أيضًا إلى الإصابة بفشل القلب.
- **أمراض أخرى.** قد تسهم أيضًا الأمراض طويلة الأمد -مثل داء السكري أو فيروس نقص المناعة البشري أو فرط نشاط الغدة الدرقية أو خمولها أو تراكم الحديد أو البروتين في الدم- في الإصابة بفشل القلب المزمن.

تشمل أسباب فشل القلب المفاجئ (الحاد) أيضًا:

- التفاعلات التحسسية
- أي مرض يصيب الجسم كله
- الجلطات الدموية في الرئتين
- حالات العدوى الشديدة
- استخدام أدوية معينة
- الفيروسات التي تهاجم عضلة القلب

## 6.1 عوامل الخطر:

قد يكفي وجود عامل خطر واحد للتسبب في فشل القلب، ولكن قد يكون فشل القلب ناجمًا أيضًا عن مجموعة من العوامل مجتمعة.

تشمل عوامل خطر الإصابة بفشل القلب ما يلي:

- **مرض الشرايين التاجية.** قد تحد الشرايين الضيقة من إمداد القلب بالدم الغني بالأكسجين، ما يؤدي إلى ضعف عضلة القلب.
- **نوبة قلبية.** النوبة القلبية هي شكل من أشكال مرض الشرايين التاجية الذي يحدث فجأة. وقد يعني تلف عضلة القلب الناتج عن نوبة قلبية أن قلبك لم يعد قادرًا على ضخ الدم كما ينبغي.

- **مرض صمام القلب.** يتسبب وجود صمام قلبي لا يعمل بصورة طبيعية في زيادة خطر الإصابة بفشل القلب.
- **ارتفاع ضغط الدم.** عند ارتفاع ضغط دمك، يضطر قلبك إلى العمل بجهد أكبر مما ينبغي له.
- **عدم انتظام ضربات القلب.** يمكن أن تؤدي اضطرابات النظم القلبي، خاصة إذا كانت متكررة وسريعة للغاية، إلى إضعاف عضلة القلب والإصابة بفشل القلب.
- **مرض القلب الخلقي.** يُولد بعض الأشخاص المصابين بفشل القلب بمشكلات تؤثر في هيكل القلب لديهم أو وظيفته.
- **داء السكري.** يتسبب داء السكري في زيادة خطر إصابتك بارتفاع ضغط الدم ومرض الشرايين التاجية. فلا تتوقف عن تناول أي أدوية موصوفة لك من تلقاء نفسك. واسأل طبيبك إذا كان ينبغي لك تغييرها.
- **بعض أدوية داء السكري.** وُجد أن أدوية داء السكري روزيجليتازون (Avandia) وبيوجليتازون (Actos) تزيد من خطر الإصابة بفشل القلب لدى بعض الأشخاص. ومع ذلك، لا تتوقف عن تناول أي من هذه الأدوية من تلقاء نفسك. فإذا كنت تتناولها، فاستشر طبيبك إذا كنت تحتاج إلى إجراء أي تغييرات.
- **بعض الأدوية الأخرى.** قد تؤدي بعض الأدوية إلى الإصابة بفشل القلب أو بمشكلات في القلب. وهي تشمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية وبعض أدوية التخدير وبعض الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم والسرطان وأمراض الدم وضربات القلب غير المنتظمة أو غير الطبيعية وأمراض الجهاز العصبي وحالات الصحة العقلية ومشكلات الرئة والمسالك البولية والأمراض الالتهابية والعدوى.
- **تعاطي الكحوليات.** يمكن أن يتسبب الإفراط في تناول المشروبات الكحولية في إضعاف عضلة القلب وقد يؤدي إلى فشل القلب.
- **انقطاع النفس النومي.** يؤدي عدم القدرة على التنفس بصورة طبيعية أثناء النوم إلى انخفاض مستويات الأكسجين في الدم وزيادة خطر الإصابة بعدم انتظام ضربات القلب. ويمكن أن تتسبب كلتا هاتين المشكلتين في إضعاف القلب.

- **التدخين أو تعاطي التبغ.** إذا كنت تدخن، فأقلع عن التدخين. يزيد تعاطي التبغ من خطر الإصابة بأمراض القلب وفشل القلب.
- **السمنة.** تزداد مخاطر الإصابة بفشل القلب بين الأشخاص الذين يعانون من السمنة.
- **الفيروسات.** يمكن أن تتسبب بعض أنواع العدوى الفيروسية في تلف عضلة القلب.

## 7.1. المضاعفات:

تعتمد مضاعفات فشل القلب على شدة مرض القلب والحالة الصحية العامة وغير ذلك من العوامل مثل العمر. وقد تشمل المضاعفات المحتملة ما يلي:

- **تلف الكلى أو فشله.** يمكن أن يقلل فشل القلب تدفق الدم إلى الكليتين، ما يمكن أن يتسبب في نهاية المطاف إذا لم يعالج في الإصابة بالفشل الكلوي. وقد يتطلب التلف الكلوي الناتج عن فشل القلب إجراء الديليزة (غسيل الكلى) للعلاج.
- **مشكلات صمام القلب.** قد لا تعمل صمامات القلب -التي تحافظ على تدفق الدم في الاتجاه الصحيح- بشكل صحيح إذا كان القلب متضخمًا أو إذا كان الضغط في قلبك مرتفعًا ارتفاعًا كبيرًا نتيجة لفشل القلب.
- **مشكلات نظم القلب.** يمكن أن تؤدي مشكلات نظم القلب إلى ظهور مخاطر فشل القلب أو زيادتها.
- **تلف الكبد.** يمكن لفشل القلب أن يؤدي إلى تراكم السوائل، الأمر الذي يشكل ضغطًا كبيرًا على الكبد. ويمكن أن يؤدي تراكم السوائل إلى التندب، الذي يزيد من صعوبة عمل الكبد بشكل صحيح.

## 8.1.التقسيمات:

- لفشل القلب مسميات أخرى تعتمد على مكان الفشل أو طبيعة الفشل مثل:
- فشل القلب الاحتقاني CHF - Congestive heart failure أو Congestive cardiac failure - CCF
- فشل القلب الاحتقاني الحاد acute congestive heart failure
- فشل القلب الرجعاني backward heart failure
- فشل القلب القداماني forward heart failure
- فشل القلب العالي النتاج high output heart failure
- فشل البطين الأيسر left ventricular heart failure
- فشل الجانب الأيسر للقلب أو فشل البطين الأيسر left-sided heart failure, left ventricular heart failure
- فشل البطين الأيمن right ventricular heart failure
- فشل الجانب الأيمن أو فشل البطين الأيمن right-sided heart failure, right ventricular heart failure
- قصور القلب مع المحافظة على الجزء المقذوف على العjection fraction Heart failure with preserved

## 9.1.الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب:

- أنواع مظهر من مظاهر قصور القلب • ضعف الانقباضي • ضعف الانبساطي • تضخم العضلات • التوسيع وإعادة عرض
  - الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب: (وظيفة التحكم) محددات وظيفة القلب الظروف العادية
  - العصبي (متعاطف) السيطرة - معدل ضربات القلب - انقباض ظروف غير طبيعية
  - التحكم في مستوى الصوت الضغط: آلية فرانك ستارلينغ
- ❖ التشخيص:

- مخطط صدى القلب («صدى»)
- «الكهربائي» رسم القلب» أو «ECG» الأشعة السينية للصدر

## ❖ التدابير:

يركز العلاج على تخفيف الأعراض ومنع تقدم المرض. يجب أيضاً معالجة الأسباب العكوسة لقصور القلب (مثل العدوى، وشرب الكحول، وفقر الدم، والانسمام الدرقي، واضطراب النظم القلبي، وفرط ضغط الدم). تشمل العلاجات تعديل نمط الحياة والأساليب الدوائية، وتستخدم أحياناً أجهزة متنوعة في العلاج. في بعض الحالات النادرة، تستخدم زراعة القلب كعلاج فعال عندما يصل فشل القلب إلى المرحلة النهائية .

## ❖ فشل المعاوضة الحاد:

في قصور القلب الحاد اللا تعويضي، يكون الهدف المباشر للعلاج هو إعادة التروية الدموية الكافية وإيصال الأكسجين إلى الأعضاء النهائية. هذا يستلزم التأكد من سلامة مجرى الهواء والتنفس والدورة الدموية. عادةً ما تتضمن العلاجات الفورية مزيجاً من موسعات الأوعية مثل النيتروغلسرين ومدرات البول مثل فوروسيميد وربما التهوية بالضغط الإيجابي غير الغازي. يوصى بإعطاء الأكسجين الإضافي للمرضى الذين تقل مستويات تشبع الأكسجين لديهم عن 90%، ولكن لا يوصى به لمن لديهم مستويات أكسجين طبيعية في الجو الطبيعي .

## ❖ التدبير المزمن:

تتمثل أهداف علاج مرضى قصور القلب المزمن في إطالة العمر والوقاية من فشل المعاوضة الحاد وتخفيف الأعراض، ما يسمح بمزيد من النشاط.

يمكن أن ينتج قصور القلب عن مجموعة متنوعة من الحالات. عند التفكير في الخيارات العلاجية، يجب إزالة الأسباب العكوسة، بما في ذلك أمراض الغدة الدرقية، وفقر الدم، وعدم انتظام دقات القلب المزمن، واضطراب استخدام الكحول، وفرط ضغط الدم، واختلال في واحد أو أكثر من صمامات القلب. عادةً ما يكون علاج السبب الكامن هو النهج الأول لعلاج قصور القلب. مع ذلك، في معظم الحالات، إما لا يُعثر على السبب الكامن أو أن علاجه لا يكفي لاستعادة وظيفة القلب الطبيعية. في هذه الحالات، توجد استراتيجيات علاجية سلوكية وطبية وجهازية يمكن أن توفر تحسناً كبيراً في النتائج، بما في ذلك تخفيف الأعراض وزيادة تحمل التمارين وتقليل احتمالية الاستشفاء أو الوفاة. اقترحت أساليب إعادة التأهيل لعلاج عسر التنفس الناتج عن داء الانسداد الرئوي المزمن وقصور القلب مع التشجيع على التمارين الرياضية كونها عنصر أساسي في العلاج.

يجب أن تشمل إعادة التأهيل أيضًا طرق أخرى لمعالجة ضيق التنفس لتأمين الاحتياجات النفسية والتعليمية للمرضى واحتياجات مقدمي الرعاية. تبين أيضًا أن مكملات الحديد مفيدة لمن يعانون من فقر الدم الناجم عن عوز الحديد وقصور القلب .

### ❖ التخطيط المسبق للرعاية:

تشير أحدث الأدلة إلى أن التخطيط المسبق للرعاية قد يساعد في زيادة التوثيق من قبل الطاقم الطبي فيما يتعلق بالمناقشات مع المرضى، وتخفيف اكتئاب المريض. يتضمن ذلك مناقشة خطة الرعاية المستقبلية للفرد مع مراعاة تفضيلات المريض وقيمه. مع ذلك، تستند النتائج إلى أدلة غير مؤكدة .

### ❖ المراقبة:

تشمل التدابير المختلفة المستخدمة لتقييم تقدم حالة المصابين بقصور القلب المعالجين توازن السوائل (حساب كمية السوائل المتناولة والمطروحة) ومراقبة وزن الجسم (والذي يعكس تغيرات كمية السوائل). يمكن أن تكون المراقبة عن بعد فعالة في تقليل مضاعفات المصابين بقصور القلب .

### ❖ نمط الحياة:

تعد التعديلات السلوكية إحدى الاعتبارات الأساسية في برنامج إدارة قصور القلب المزمن، مع إرشادات غذائية تتعلق بمدخول السوائل والأملاح. يعتبر تقييد السوائل أمرًا هامًا لتقليل احتباس السوائل في الجسم ولتصحيح حالة نقص صوديوم الدم في الجسم. مع ذلك، كانت الأدلة على فائدة تقليل الملح ضعيفة بحسب دراسة عام 2018 .

### ❖ ممارسة الرياضة والنشاط البدني:

يجب التشجيع على التمارين الرياضية وتحديدها لتناسب القدرات الفردية. وجد أن المداخلات التي يقدمها أخصائي العلاج الطبيعي مفيدة في تعزيز النشاط البدني لدى مرضى قصور القلب. يجب أن يقدم أخصائيو العلاج الطبيعي تدريبات إضافية ضمن مداخلات تغيير السلوك بالإضافة إلى برنامج التمارين. من المتوقع أن تكون المداخلات أكثر فاعلية في تشجيع النشاط البدني من الرعاية المعتادة إذا كانت تتضمن محفزات وإشارات للمشي أو ممارسة الرياضة، مثل مكالمات هاتفية أو رسالة نصية.

يعد التشجيع على المشي أو ممارسة الرياضة في أماكن مختلفة خارج نطاق المسؤولية الاجتماعية (في المنزل والحي والمتنزهات) واعدًا .

تشمل الاستراتيجيات الإضافية الواعدة أيضًا المهام المتدرجة (مثل الزيادة التدريجية في كثافة ومدة التمارين الرياضية)، والمراقبة الذاتية، ومراقبة النشاط البدني من قبل الآخرين دون تغذية راجعة، وتخطيط العمل، وتحديد الأهداف .

تؤدي الزيارات المنزلية والمراقبة المنتظمة في عيادات قصور القلب إلى تقليل الحاجة إلى الاستشفاء وتحسين متوسط العمر المتوقع .

### 10.1 الأدوية المستخدمة لعلاج قصور القلب:

قد يقوم الطبيب بوصف دواء واحد أو أكثر لعلاج حالة قصور القلب، ومن ضمن هذه الأدوية ما يأتي:

1. **الديجوكسين (Digoxin)** من الأدوية الخاصة لعلاج قصور القلب، يُعطى الديجوكسين القلب

ويزيد قوة تقلص العضلة القلبية ليؤمن دفع كمية أكبر من الدم باتجاه الأوعية، هذا يسمح للقلب بأن يرتاح من التقلص السريع الذي يُتعبه دون أن يُعرض الجسم لنقص التروية.

2. **مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEI: Angiotensin-Converting**

**Enzyme Inhibitors)**: مثل الـ(Enalapril)، الـ(Ramipril)، الـ(Captopril)،

الـ(Lisinopril)، هذه الأدوية لها تأثير موسع وعائي؛ مما يساعد على خفض الضغط الشرياني ويحسن التروية الدموية للقلب.

3. **حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (Angiotensin 2 Receptor 2**

**Blockers)**: مثل الـ(Valsartan)، الـ(Losartan) لها تأثير مماثل لمثبطات الأنزيم

المحول للأنجيوتنسين، وهي تُستخدم كبديل عند الأشخاص الذين لا يتحملون تناول الأدوية السابقة.

4. **حاصرات بيتا (Beta Blockers)**: مثل الـ(Metoprolol)، الـ(Carvedilol)،

الـ(Bisoprolol)، هذه الأدوية تُبطئ القلب وتوسع الأوعية؛ مسببةً انخفاض الضغط الشرياني، وبالتالي فهي تُنقص عمل القلب المصاب بالقصور وتُحسن أداءه.

5. **المدرات (Diuretics):** مثل الـ (Furosemide) والـ (Hydrochlorothiazide) ، هذه الأدوية تزيد عدد مرات التبول في اليوم، هذا ينقص كمية السوائل في الجسم ويساعد على خفض الضغط، كما أنه قد يساعد على إنقاص السوائل المتجمعة في الرئة نتيجة القصور القلبي، لكن هذه الأدوية تطرح أيضاً شوارد البوتاسيوم الضرورية لعمل لقلب ومختلف الأعضاء الأخرى، لذلك يقوم الطبيب بإعطاء بديل دوائي من هذه الشوارد؛ ومن المدرات الأخرى التي قد توصف من قبل الأطباء المدرات الحافظة للبوتاسيوم، مثل الـ (Spironolactone) والـ (Eplerenon)، هذه الأدوية تحافظ على شوارد البوتاسيوم في الجسم، لكن الخطر هنا يكمن في ارتفاع نسبة هذه الشوارد في الدم بشكل كبير، لذلك قد يطلب منك الطبيب الحد من تناول بعض الأغذية الغنية بالبوتاسيوم كالبطاطا الحلوة، السبانخ، الموز، ثمرة الأفوكادو، المشمش المجفف وغيرها؛ لتجنب ارتفاع أو انخفاض نسب البوتاسيوم في الدم بفعل أي نوع من أنواع المدرات، يقوم الطبيب بإجراء فحوصات وتحاليل دورية لقياس كمية البوتاسيوم في الدم والتأكد أنها ضمن الحدود الطبيعية.

6. في المراحل الأخيرة من قصور القلب تصبح الأدوية غير كافية لتخفيف العبء عن القلب وإزاحة الأعراض، وتصبح كمية الدم التي يضخها القلب غير كافية لمواكبة حاجة الجسم من الأكسجين، فتضطر حينها لاستعمال أنبوب خاص تضعه على أنفك طول اليوم وهو موصول بجهاز متحرك يزودك بالأكسجين الذي تحتاجه.

## 11.1 العلاج الجراحي لقصور القلب

أحياناً تكون الجراحة هي العلاج الأنسب للمرض القلبي لمنع تطوره لقصور قلب، أو لإراحة المريض من أعراضه، ومن العلاجات الجراحية المتبعة نذكر منها:

### 1. عملية مجازة الشريان التاجي (Coronary Bypass Surgery)

وهي تعني تبديل الأوعية الإكليلية المتضيقه بشدة بأوعية أخرى تؤخذ من مناطق مختلفة من الجسم، مثل اليد والقدم، مما يؤمن مرور الدم بحرية عبر الأوعية الجديدة، ويمنع حدوث نقص التروية القلبية أو الاحتشاء القلبي (الذبحة الصدرية).



## 2. إصلاح أو تبديل الدسامات القلبية (Heart valve Repair or Replacement)

إذا كانت الدسامات القلبية متضررة، فهذا يتطلب إصلاحها أو تبديلها لكي لا تسبب قصور القلب، حيث يقوم الجراح بإصلاح الدسام إذا كان بإمكانه عن طريق إزالة النسيج الزائدة في حال وجودها، أو خياطة المناطق المتأذية.

وإذا تَعَدَّرَ عليه القيام بذلك يلجأ لتبديل الدسام بدسام آخر صناعي، بعض العمليات المُجرّاة على الدسامات حالياً يمكن أن تتم دون الحاجة لعملية قلب مفتوح، فهي تتم إما عن طريق القسطرة القلبية أو بجراحة أصغر وأقل أذية للأنسجة.

## 3. زراعة مزيل الرجفان القلبي (ICD: Implantable Cardioverter- Defibrillator)

هو جهاز خاص يُوضع تحت جلد الصدر، تصدر عنه أسلاك تمشي ضمن الأوعية الدموية وصولاً إلى القلب، يضبط هذا الجهاز عمل القلب، فإذا بدأ القلب بالنبض بشكل سريع جداً، أو بطيء جداً يقوم بإعادته إلى نظمه الطبيعي، وإذا توقف القلب عن العمل، يرسل دفعات كهربائية لإنعاشه مجدداً.

## 4. عملية زراعة القلب (Heart Transplant)

عندما يبلغ القلب المراحل الأخيرة من القصور يصبح غير قادر على ضخ كميات كافية من الدم للجسم، ولا يستجيب لأي علاج دوائي، وهنا يكون الحل الوحيد هو تبديله بقلب جديد.

وهذا يقلل بشكل كبير تأثير أعراض المريض ويطيل فترة حياته، لكن الأمور ليست بهذه السهولة، فإيجاد متبرع مناسب ليس بالأمر السهل، وبالرغم من وضع اسم المريض على لائحة زراعة القلب في المشفى إلا أنه قد ينتظر فترة طويلة حتى يجد قلباً يتوافق مع جسمه، وخلال هذه الفترة قد تتحسن حالته قليلاً على الأدوية أو قد تسوء.

## 5. عملية المضخات القلبية (Heart Pumps)

في حال تَعَدَّرَ القيام بعملية تبديل القلب، أو لمنع الانتظار الطويل بينما يتم إيجاد متبرع مناسب توصلَّ العلم لطريقة جديدة ومبتكرة قد تُهدي مرضى قصور القلب بضعة سنواتٍ إضافية من الحياة.

وهذا الحل هو وضع جهاز صغير ضمن البطنين شبيهة بالمضخة، يقوم بعمله في نقل الدم إلى الأوعية، وبهذا يحل محل البطنين المريض والمتعب، العيب الوحيد هو أن هذه المضخات الصناعية تعمل على بطاريات موجودة خارج الجسم، تتصل بالجهاز بواسطة أسلاك تعبر الجلد باتجاه القلب.

ولكن العلماء يعملون لجعل الجهاز باطنياً بالكامل، معدل الحياة باستخدام هذه الوسيلة لا يزال أقل مما هو عليه بزراعة القلب، لكنها عملية جديدة وتتطور بسرعة وبشكل مستمر، ومن المتوقع أن تحل محل زراعة القلب في العديد من الحالات خلال السنوات المقبلة.

التعايش مع قصور القلب يفضل اتباع التعليمات التالية للتخفيف والتعايش مع فشل القلب:



- تناول الغذاء الصحي الغني بالفاكهة، الخضراوات والابتعاد عن الطعام الغني بالدهون .
- الابتعاد عن التوتر .
- الإقلاع عن التدخين والكحول .
- إذا كان السبب هو أحد العلاجات الدوائية فيجب مناقشة الامر مع الطبيب المختص وتغيير العلاج لعلاج يتلائم مع وضع المريض الصحي .
- التخلص من الوزن الزائد.
- ممارسة التمارين الرياضية تبعاً لنصائح الطبيب .
- مراقبة الوزن وحالة تجمع السوائل في حال وجود تجمع للسوائل.
- يفضل اتباع نظام غذائي قليل الملح.

## الفصل الثاني

### أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO)

#### وقصور القلب

#### 1.2 مقدمة:

أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO) هو أكسيد أمين صغير عديم اللون ينتج من الكولين والبيتائين والكارنيتين عن طريق التمثيل الغذائي الميكروبي في الأمعاء. يتراكم في أنسجة الحيوانات البحرية بتركيزات عالية ويحمي من تأثيرات اليوريا المزعزعة لاستقرار البروتين. يتم تحديد مستوى TMAO في البلازما من خلال عدد من العوامل بما في ذلك النظام الغذائي ، والجرثومية المعوية ونشاط الكبد فلافين monooxygenase. في الكبد ، تم الإبلاغ عن ارتباط إيجابي بين مستويات البلازما المرتفعة من TMAO وزيادة خطر الإصابة بأحداث القلب والأوعية الدموية الخطيرة والوفاة. يُعزى تأثير تصلب الشرايين لـ TMAO إلى التغييرات في استقلاب الكوليسترول وحمض الصفراء ، وتفعيل مسارات الالتهاب وتعزيز تكوين الخلايا الرغوية. تزداد مستويات TMAO مع انخفاض مستويات وظائف الكلى وترتبط بالوفيات في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة. يتم استكشاف عدد من الاستراتيجيات العلاجية لتقليل مستويات TMAO ، بما في ذلك استخدام المضادات الحيوية الفموية واسعة الطيف ، وتعزيز نمو البكتيريا التي تستخدم TMAO كركيزة وتطوير جزيئات محددة الهدف بمستوى متفاوت من النجاح.

على الرغم من الأدلة المتزايدة، هناك تساؤل حول ما إذا كان TMAO هو وسيط حيادي في عملية المرض. وبالتالي، من المهم إجراء دراسات لفحص الإشارات الخلوية في علم وظائف الأعضاء والحالات المرضية من أجل تحديد دور TMAO في الصحة والمرض لدى البشر.

#### 2.2. التخليق الحيوي لـ: TMAO

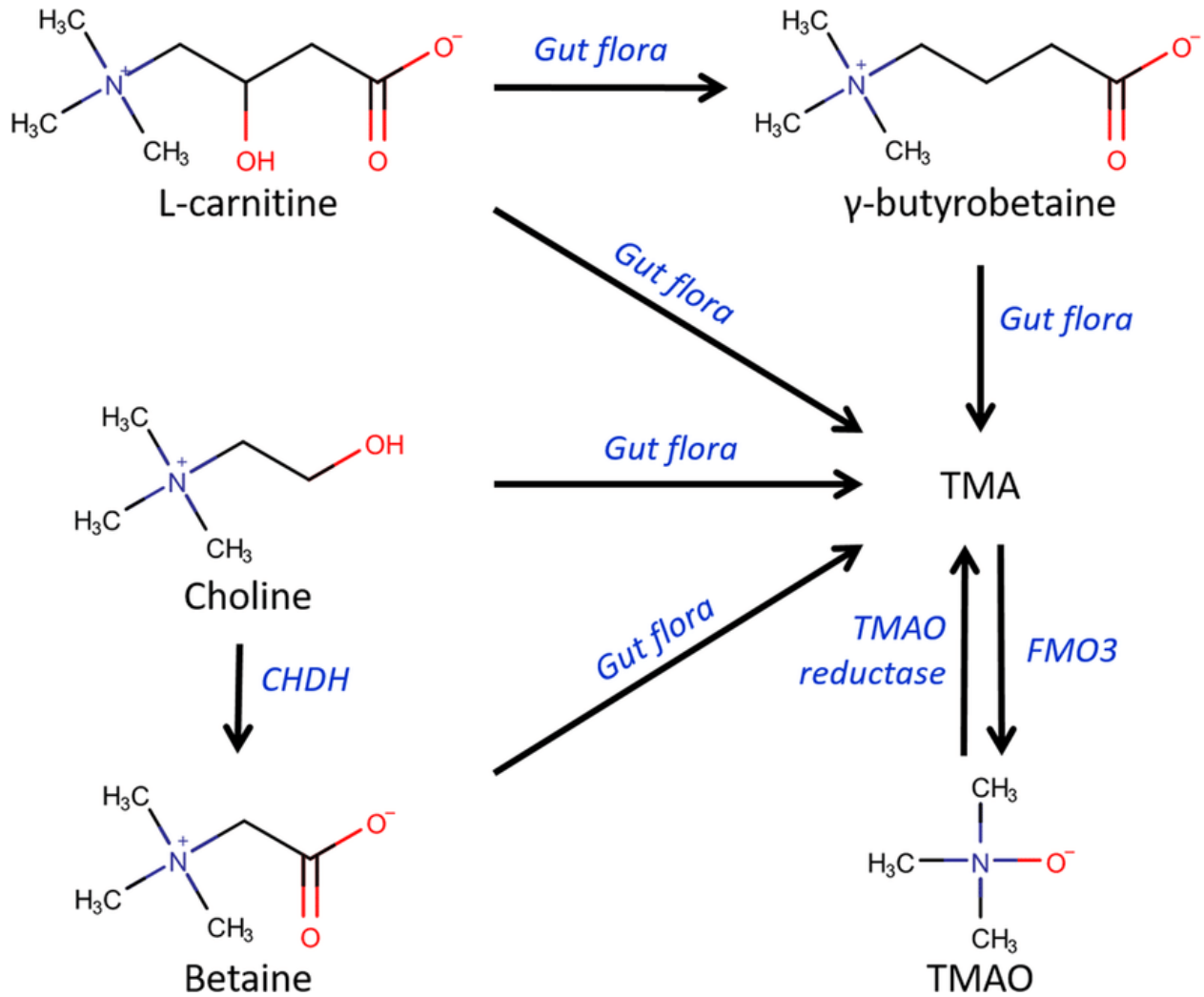
يتكون TMAO من ثلاثي ميثيل أمين (TMA) ، والذي يتم إنشاؤه عن طريق عمل ميكروبيوتا الأمعاء من الكولين الغذائي والفوسفاتيديل كولين. ومسار آخر يتضمن تقويض للكارنيتين من خلال تفاعلين جرثوميين

متتابعين. وفقاً لذلك ، يتم تحويل I-carnitine أولاً إلى المستقلب الوسيط  $\gamma$ -butyrobetaine ثم إلى TMA ، والذي يتم تحويله لاحقاً إلى TMAO بواسطة الوسيط الكبدي (FMO3) أحادي أكسيد الفلافين 3.

اللحوم الحمراء والبيض ومنتجات الألبان وأسماك المياه المالحة غنية بالكولين والليسيثين والكارنيتين ، وبالتالي فهي مصدر محتمل لـ TMAO. إن (TMA) هو غاز مؤكسج داخل الحيوانات الحية لتكوين TMAO عن طريق الفلافين أحادي الأكسجين (FMO1 و FMO3). ثم يتم نقل TMAO إلى الأنسجة لتتراكم في شكل أسمولي أو ، يتم إطرأحه بواسطة الكلى.

في البشر ، تسبب طفرة في FMO3 بيلة ثلاثي ميثيل أمين ، وهي حالة يفرز فيها الأفراد TMA ، بدلاً من TMAO.

تتميز هذه الحالة المعروفة باسم متلازمة رائحة السمك برائحة جسم مريب في البول والعرق والتنفس وإفرازات الجسم الأخرى.



الشكل (1-2) التخليق الحيوي TMAO. يتم اشتقاق L-carnitine والكولين من النظام الغذائي ويتم تصنيعهما داخليًا. يمكن تحويل L-carnitine بواسطة الفلورا المعوية إلى TMA مباشرة أو باستخدام  $\gamma$ -butyrobetaine كمادة وسيطة. يتم تحويل الكولين إلى البيتاين بواسطة الكولين ديهيدروجينيز (CHDH)، مع أعلى تعبير في القشرة الكلوية. البيتاين، وكذلك الكولين هما ركيزة لفورا الأمعاء لتكوين مركب (TMA). يتم تحويل (TMA) إلى TMAO بواسطة أحادي أوكسجيناز 3 المحتوي على الفلافين (FMO3). يتم اختزال TMAO إلى TMA بواسطة TMAO ريدوكتاز.

## 3.2 التأثيرات التراكمية و الجزيئية لأكسيد ثلاثي ميثيل أمين على استقلاب الأنسجة

### 1.3.2 مقدمة:

منذ أن ارتبطت المستويات المرتفعة من أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO) في المصل لأول مرة بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) ، نمت أبحاث TMAO بين الأمراض المزمنة بشكل كبير. نحن نعلم الآن أن تراكم TMAO في المصل يبدأ باستقلاب الكولين الغذائي عبر محور الميكروبيوم والكبد والكلية ، والذي عادة ما يكون غير منتظم أثناء نشوء المرض. بينما تربط أبحاث الأمراض القلبية الوعائية TMAO بآليات تصلب الشرايين في الأنسجة الوعائية ، فإن آثارها الجزيئية على الأنسجة الأستقلابية غير واضحة. هنا نُبلِّغ عن الوضع الحالي لأبحاث TMAO في سياقات الأمراض الأستقلابية عبر الأنسجة ذات الصلة بما في ذلك الكبد والكلية والدماغ والدهون والعضلات. نظرًا لأن الإدارة السيئة للجلوكوز في الدم هي السمة المميزة لأمراض التمثيل الغذائي ، فإننا نستكشف أيضًا تأثيرات TMAO المتغيرة على مقاومة الأنسولين وإنتاج الأنسولين. من بين الأنسجة الأستقلابية ، تعتبر أبحاث TMAO الكبدية هي الأكثر شيوعًا ، في حين أن آثارها على الأنسجة الأخرى بما في ذلك خلايا البنكرياس المنتجة للأنسولين غير مكتشفة إلى حد كبير. تكشف الدراسات التي أجريت على الأمراض بما في ذلك السمنة والسكري وأمراض الكبد وأمراض الكلية المزمنة والأمراض الخلقية أن تأثيرات TMAO فريدة في ظل الظروف المرضية مقارنة بالشواهد السليمة. نستنتج أن تأثيرات TMAO الجزيئية تعتمد بشكل كبير على السياق وندعو إلى مزيد من البحث لتوضيح الآثار الجزيئية الضارة والمفيدة التي لوحظت في أبحاث الأمراض الأستقلابية.

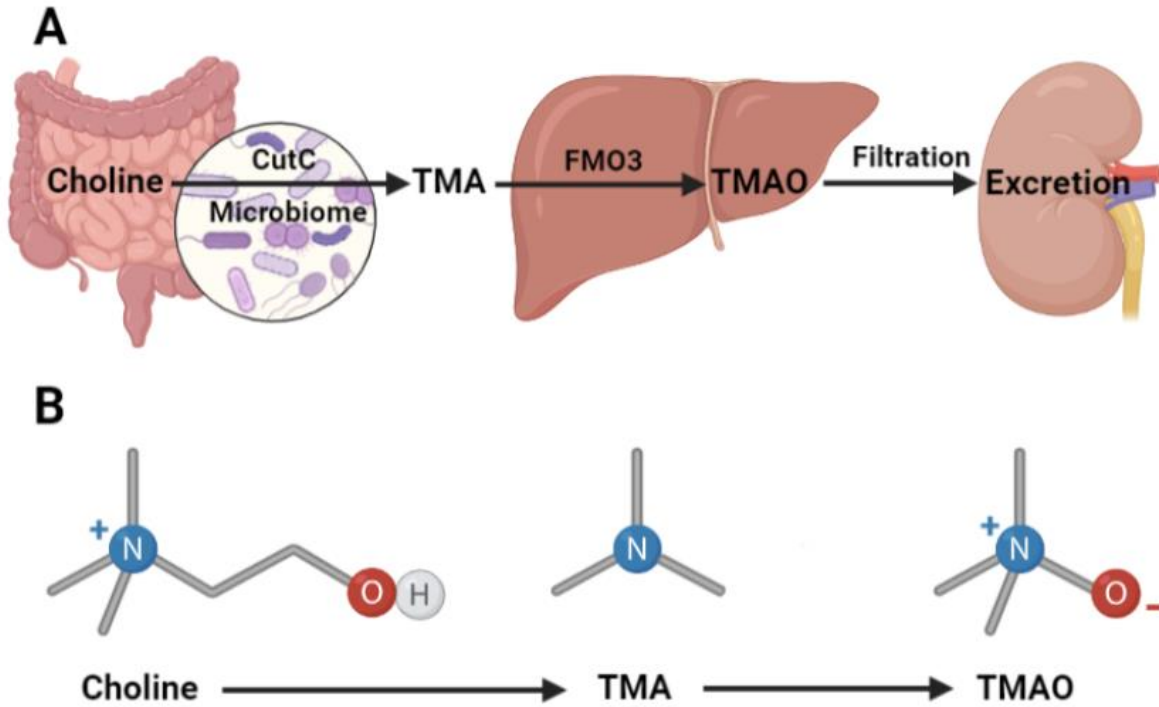
تم التحقيق في كيمياء أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO) منذ تسعينيات القرن التاسع عشر وتم الإبلاغ عن TMAO لأول مرة في عينات البول البشرية في عام 1934. منذ ذلك الحين ارتبطت مستويات TMAO في البول باستهلاك الكولين الغذائي والأمراض المزمنة. تم تحديد الآليات الجزيئية الإيجابية والسلبية لـ TMAO في أنسجة مختلفة في العديد من الكائنات. ربطت دراسة الاستقلابات البارزة لعام 2011 أولاً مستويات مرتفعة من TMAO في المصل في أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) ، ومنذ ذلك الحين نمت أبحاث

TMAO في سياق الأمراض المزمنة بشكل كبير. نحن نعلم الآن أن TMAO في المصل مشتق من الكولين عبر الاستقلاب بواسطة ميكروبيوم الأمعاء ويمثل عاملاً حاسماً لاستكشاف تأثيرات القناة الهضمية للمضيف على الصحة (الشكل 1).

ترتبط تأثيرات TMAO السريرية ارتباطاً وثيقاً بالأنماط الظاهرية لتصلب الشرايين، على الرغم من وجود بعض الجدل. توسعت أبحاث TMAO مؤخرًا لتشمل أمراض التمثيل الغذائي المزمنة الأخرى.

تم ربط الأنماط الظاهرية الأستقلابية المرتبطة بالإفراط في التغذية بما في ذلك مقاومة الأنسولين ومرض السكري من النوع 2 (T2D) والسمنة ومتلازمة التمثيل الغذائي وأمراض الكلى المزمنة (CKD) المرتبطة بالفعل بالأمراض القلبية الوعائية بـ TMAO. بدأت دراسات المستوى الجزيئي الناشئة في توضيح تأثيرات TMAO على مختلف الأنسجة الأستقلابية ذات الصلة؛ ومع ذلك، لا تزال آليات TMAO المباشرة غير واضحة. بينما يتم النقاش حول ما إذا كان TMAO يلعب دورًا إيجابيًا أو سلبيًا في الغالب في سياقات الأمراض الأستقلابية، يعتبر TMAO بشكل عام ضارًا ويتم اقتراح استراتيجيات لتقليل تراكمه لتحسين علاج الأمراض القلبية الوعائية. نحدد هنا كيف يتراكم TMAO في المصل من خلال إلقاء نظرة فاحصة على التفاعل بين النظام الغذائي والميكروبات والكبد المضيف وأنسجة الكلى. ثم نستكشف تأثيرات TMAO المعروفة في الأنسجة الأستقلابية بما في ذلك الكبد والكلى والدماغ والدهون والعضلات.

أخيرًا، لمزيد من الارتباط بأمراض التمثيل الغذائي التي تنطوي عادةً على سوء إدارة جلوكوز الدم، سنراجع كيف يؤثر TMAO على مقاومة الأنسولين وإفراز الأنسولين. تمامًا كما قد يختلف دور TMAO بين حالات الأمراض القلبية الوعائية والأمراض الأستقلابية، فإننا نفترض أنه قد يعمل بشكل مختلف بين الحالات الصحية والمريضة.



شكل (2-2) تراكم ثلاثي ميثيل أمين أكسيد النيتروجين (TMAO) في مصل الدم.

(A) ينظم محور الميكروبيوم والكبد والكلية إنتاج TMAO وتراكمه. يتم استقلاب الكولين والمركبات ذات الصلة من البروتينات والدهون الحيوانية الغذائية عن طريق بكتيريا الأمعاء التي تعبر عن جينات مجموعة استخدام الكولين (المقطوعة) بما في ذلك الإشريكية القولونية. يتم امتصاص ثلاثي ميثيل أمين الناتج (TMA) عن طريق الخلايا المعوية ويتم استقلابه عن طريق إنزيمات monooxygenase الكبدية المحتوية على الفلافين (FMO).

يفرز TMAO الموجود في المصل عن طريق الترشيح الكبيبي الكلوي وامتصاصه بواسطة الخلايا الأنبوبية القريبة من خلال بروتينات نقل الكاتيونات العضوية. (B) هيكل الكولين و TMA و TMAO. تم إنشاء هذا الرقم مع [biorender.com](http://biorender.com)

## 2.3.2. تراكم TMAO في مصل الدم:

### 1. إنتاج TMA المعوي:

مصدر TMAO الدموي هو الطليعة ثلاثي ميثيل أمين (TMA) الذي ينتج عن استقلاب الميكروبيوم المعوي للكولين الغذائي. تعد المستويات العالية من العناصر الغذائية شبه الأساسية المحتوية على أمين رباعي مثل الكولين ، والفوسفاتيديل كولين ، والكارنيتين ، والبيتائين ، والإيرغوثيونين شائعة في النظام الغذائي الغربي الذي يحتوي على البروتينات والدهون الحيوانية. قد تكون هذه الأطعمة والعناصر الغذائية مرتبطة أو لا ترتبط



ارتباطاً مباشراً بأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل مستقل عن إنتاج TMAO. ترتبط الأنظمة الغذائية التي تحتوي على نسبة عالية من المنتجات النباتية، بما في ذلك الأنظمة الغذائية المتوسطة والنباتية بانخفاض TMAO الدموي. ومع ذلك، حتى الأنظمة الغذائية الصحية التي تحتوي على الأسماك والخضروات ومنتجات الحبوب الكاملة، والتي تعتمد على مستويات عالية من الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة، يمكن أن تزيد من مستويات TMAO في الدم لدى المرضى المعرضين لخطر الاستقلاب على القلب.

في المرضى الذين يعانون من السمنة، أدى تدخل النظام الغذائي النباتي إلى خفض مستويات TMAO الدموية وتحسين تحمل الجلوكوز على الأرجح عن طريق تقليل تناول العناصر الغذائية الأولية.

لذلك، فإن الخطوة الأولى نحو تراكم TMAO في المصل هي استهلاك العناصر الغذائية المطلوبة مسبقاً.

في النظام الغذائي الغربي، يمكن أن تتجاوز كمية العناصر الغذائية المرتبطة بالكولين القدرة الاستيعابية للأمعاء الدقيقة ويتم استقلاب الفائض بواسطة الميكروبات المعوية الغليظة قبل الامتصاص. في تحدي الكارنيتين بين آكلي اللحوم والنباتيين الذي زاد إنتاج TMAO 10 أضعاف في أكلة اللحوم. من المفترض أن ركيزة الكارنيتين الزائدة تم استقلابها بواسطة البكتيريا المنتجة ل (TMA) والتي كانت وفيرة بشكل غير متناسب في الميكروبيوم في الحيوانات آكلة اللحوم. ومع ذلك، يجب ملاحظة أن الكارنيتين ليس طليعة أولية ل TMAO، كما هو موضح أدناه. تُظهر نماذج الحيوانات المسنة امتصاصاً أعلى ل TMA في الوريد الباطني وتراكم TMAO في نهاية المطاف مقارنة بصغار السن، مما يشير إلى أن التغييرات في الخلايا المعوية للمضيف تؤثر أيضاً على تراكم TMAO في المصل.

تم التعرف على البكتيريا اللاهوائية المنتجة ل (TMA) عن طريق فحص جراثيم الجهاز الهضمي. وجدت هذه الدراسات أن (TMA) يتم إنتاجه عن طريق الكائنات اللاهوائية الاختيارية أو الملزمة عبر 4 شعب بما في ذلك Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria Fusobacteria.

تنتج TMA جميع الأنواع من أجناس Desulfosporosinus و Proteus ومعظم الأنواع في أجناس Anaerococcus و Closteridium و Conlinsella و Klebsiella و Escherichia و Enterococcus هذه البكتيريا، بما في ذلك أنواع E. coli المعروفة، والبكتيريا C.hathewayi، تعبر عن مجموعة استخدام الكولين لعائلة الجينات (Cut). يتم تنشيط إنزيم جليسيل الجذري المتماثل مع الكولين TMA-lyase (CutC) بواسطة CutD ويفصم رابطة C-N في الكولين لإنتاج TMA والأسيت أدهيد. تحتوي إنزيمات الأكسجيناز

Rieske 2S-2Fe المحتوية على الكتلة CntA و CntB على ألفة أكبر للركيزة الغذائية الثانوية بما في ذلك الكارنيتين والبيتاين. على الرغم من أن بعض أبحاث TMAO يتم إجراؤها في نماذج تعطي مكملات بالكارنيتين ، إلا أن هذه النتائج تشير عمومًا إلى نتائج مخالفة لدراسات تغذية الكولين على الأرجح لأن الكارنيتين هو طليعة ضعيفة للـ (TMA) لأنه يتم استقلابه بشكل عام إلى  $\gamma$ -butyrobetaine.

وتجدر الإشارة إلى أن زوج الجينات YeaX و YeaW قد يقومان بتعديل  $\gamma$ -butyrobetaine إلى TMA بسبب اختلاط الركيزة. لذلك، في حين يمكن إنتاج (TMA) من العديد من العناصر الغذائية شبه الأساسية المحتوية على الأمين الغذائي الرباعي، تركز معظم الدراسات على استقلاب الكولين عبر CutC و CutD. نظرًا لأن الأنواع والجينات المنتجة لـ TMA أصبحت الآن محددة جيدًا، تقترح بعض الدراسات استراتيجيات مخصصة بناءً على إنتاجي ميكروبيوم الفرد لـ (TMA). تشمل هذه الاستراتيجيات التدخلات الدوائية والغذائية التي تهدف بشكل عام إلى تقليل مستويات TMAO بسبب ارتباطها بالأمراض القلبية الوعائية والأمراض المزمنة الأخرى.

في حين أن عقار تحسين التحسس على الأنسولين الشائع Metformin يقلل من إنتاج البكتيريا المعوية لـ TMA ومستويات TMAO في المصل في الفئران النمذجية T2D، يثبط iodomethylcholine و 3،3-dimethyl-1-butanol بشكل مباشر TMA الميكروبية. على الرغم من أن ركائز الإنزيمات المنتجة لـ TMA غذائية إلى حد كبير ، يجب ملاحظة أن جزئ الكولين موجود أيضًا في الأحماض الصفراوية الداخلية التي يتم امتصاصها وإعادة تدويرها. لذلك ، قد يكون وجود الأنواع المنتجة لـ TMA في الكائنات الحية الدقيقة أكثر أهمية للإنتاج الكلي لـ TMAO وتراكمه من الاصطناع الغذائي. يوضح هذا الاستنتاج كيف أن التدخلات الغذائية لتقليل اللحوم والحليب والبيض ليست فعالة دائمًا في تقليل مستويات TMAO في الدم. أثبتت هذه الدراسات مجتمعة أن استقلاب الكائنات الحية الدقيقة للمغذيات المرتبطة بالكولين ينتج TMA المادة الأولية الإلزامية لإنتاج TMAO.

تؤكد دراسات مقنعة على المضادات الحيوية على الدور الأساسي للميكروبيوم المعوي في إنتاج وتراكم TMAO. عندما يكون الميكروبيوم سليمًا ويتم اكمال الوجبات الغذائية بالركائز، تزداد مستويات TMAO الدموية بشكل متوقع. عندما يكون الميكروبيوم غائبًا، كما هو الحال في الحيوانات المعالجة بالمضادات الحيوية

أو الغنوبيوت ، يتم عرقلة مستويات TMAO وتأثيراتها اللاحقة. في البشر، تقلل المضادات الحيوية واسعة النطاق بشكل كبير من مستويات TMAO في الدم التي تتعافى بعد سحب العلاج.

عندما يتم استعمار الحيوانات المتعايشة بواسطة ل معزولات معدية معوية بشرية منتجة لTMA، تزداد مستويات TMAO في الدم. تزداد هذه المستويات أيضًا عندما يتم اكمال TMAO مباشرة. أدى تناول لحوم الأسماك التي تحتوي على مستويات عالية من TMAO إلى زيادة مستويات المصل في غضون 15 دقيقة من الاستهلاك، مما يشير إلى أنه يمكن أيضًا امتصاص TMAO من الأمعاء الدقيقة.

تظهر الأبحاث في المختبر أن (TMA) يمكن أن يتأكسد بواسطة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والتي قد تلعب دورًا أثناء التهاب الأمعاء. لذلك، فإن العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات تستخدم كمكلمات TMAO لنمذجة المستويات المرتفعة المبلغ عنها في البيئة السريرية بشكل فعال؛ ومع ذلك، فإن هذا النموذج هو الأنسب للبحث الذي يدرس ارتفاع استهلاك الأسماك أو مرض التهاب الأمعاء. تُظهر دراسات التغذية الأخرى ذات العلامات الإشعاعية أن التحويل العكسي من TMAO إلى TMA بواسطة الميكروبيوم ممكن أيضًا. هذا الانقلاب العكسي هو السمة المميزة لبيلة ثلاثي ميثيل أمين ، وتسمى أيضًا متلازمة رائحة السمك لأن هذا التفاعل موجود أيضًا في الأسماك المتعفنة.

تُظهر هذه النتائج معًا أنه في حين يمكن امتصاص TMAO الغذائي مباشرة من الأمعاء الدقيقة ، فإن استقلاب الميكروبيوم للكولين في الأمعاء الغليظة يولد الجزء الأكبر من مستويات TMA التي يتم امتصاصها وتسليمها إلى الكبد عبر الوريد البابي.

## 2. إنتاج TMAO الكبدي:

تقوم عائلة إنزيم مونوكسيجيناز (FMO) المحتوية على الفلافين ، والتي يتم التعبير عنها بشكل كبير في الكبد ، بتحويل TMA إلى TMAO. تمتص الخلايا الكبدية TMA وتتأكسد إلى TMAO بواسطة إنزيمات FMO التي تعمل بنفس الطريقة التي تعمل بها إنزيمات السيتوكروم P450. توجد إنزيمات FMO في الشبكة الإندوبلازمية (ER) وتؤكسد مجموعة واسعة من الركائز المحبة للعدلات باستخدام الأنزيمات المساعدة فلافين أدينين ثنائي النوكليوتيد (FAD) ونيكوتين اميد فوسفات الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NADPH). تم تأسيس قدرتها على أكسدة (TMA) في الستينيات من خلال أبحاث بيولوجيا خلايا الأسماك ومنذ ذلك الحين تم تحديدها على أنها عملية خاصة بالكبد في العديد من الفقاريات. البشر لديهم إنزيمات FMO من 1 إلى 5 مع التعبير

عن كل شكل ايزو بطريقة تعتمد على الأنسجة.FMO3 و 5 خاصان بالكبد ولهما أعلى تعبير عام. يحتوي FMO3 على نشاط محدد ل TMA أعلى بمقدار 10 أضعاف من FMO1 في المختبر. يعتمد خط الأساس للتعبير على العمر والجنس بحيث يكون لدى البالغين تعبير أعلى من الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 6 سنوات والإناث لديها مستويات أعلى من الذكور. لذلك، تتمثل استراتيجية البحث الشائعة في استخدام الإناث البالغات للتحقيق في إفراط إفراز FMO3 والتثبيط يزيد ويقلل من مستويات TMAO في الدم بشكل متوقع على التوالي. تصل مستويات TMAO في المصل إلى 4 ساعات بعد استهلاك المواد الغذائية مما يوضح تصنيع TMAO التدريجي عن طريق التمثيل الغذائي الميكروبي والامتصاص المعوي والأكسدة الكبدية. يمكن إفراز TMAO من خلايا الكبد إلى المصل بواسطة ناقلات الكاتيونات العضوية أو قد يظل داخل الخلايا للتأثير على وظائف التمثيل الغذائي للخلايا الكبدية كما سيتم مناقشته أدناه.

لذلك ، بعد استقلاب الكائنات الحية الدقيقة للمغذيات الغذائية ، يمثل FMO3 الخطوة النهائية لإنتاج TMAO بواسطة المضيف.

يؤثر النظام الغذائي على تكوين TMAO ليس فقط من خلال توفير ركائز للميكروبيوم لإنتاج (TMA) ، ولكن أيضاً من خلال تنظيم تعبير FMO3 بشكل غير مباشر.

يتضح هذا التنظيم في دراسات مكملات الكولين والكارنيتين و TMAO ، والتي زادت بشكل متوقع مستويات TMAO المتداولة ، ولكنها عززت أيضاً التعبير عن FMO3. قد يكون هذا التعبير المرتفع تعويضياً بسبب زيادة حمل الركيزة TMA ولكنه قد يمثل أيضاً تنظيم تعبير FMO3 بواسطة TMAO. نماذج الفئران المفرطة في التغذية لديها ارتفاع في التعبير FMO3. على العكس من ذلك، أظهرت دراسة على خلايا الكبد الزرعية أن علاج الأحماض الدهنية الحرة يثبط تعبير FMO1 و 3 و 5. ومع ذلك، إما عن طريق توفير سلائف TMA أو عن طريق بعض آليات التنظيم غير المباشرة الأخرى ، فإن النظام الغذائي يغير التعبير عن FMO3 .  
يؤثر النظام الغذائي أيضاً على تعبير FMO3 من خلال تنظيم هرمون التمثيل الغذائي.

يحفز الجلوكاجون والكورتيكوستيرويدات ، اللذان يقودان مسارات الابتنائية في حالة الصيام ، تعبير FMO3 حتى 14 ضعفاً ويزيدان بشكل كبير من تراكم TMAO. يحفز الأنسولين المسارات الابتنائية أثناء حالة التغذية ويثبط تعبير FMO3 بنسبة 60 ٪ في خلايا الكبد الأولية للجرذان. تثبيط فوسفونوزيتيد 3-

كيناز (PI3K) ، مؤثر على مسار إشارات الأنسولين كسر التأثير المثبط للأنسولين. حددت الدراسات الاستقلابية غير المتحيزة TMAO و FMO3 كأهداف لإشارات الأنسولين.

في الواقع ، تجاوز تعبير FMO3 في الفئران التي تصوغ مقاومة الأنسولين معدلات التعبير تحت تحفيز الجلوكاجون ويوضح أن تثبيط الأنسولين لـ FMO3 يفوق الحث الذي لوحظ في ظل ظروف الجلوكاجون المرتفعة. على العكس من ذلك ، لم يؤثر العلاج بالأنسولين على نشاط FMO1 في الفئران السليمة من النوع البري.

يدعم هذا التناقض في تنظيم الأنسولين لإنتاج TMAO الفرضية القائلة بأن TMAO قد يعمل بشكل مختلف في ظل ظروف صحية مقارنة بالظروف المقاومة للأنسولين.

في الختام ، تُظهر الدراسات الأكثر إقناعاً أن إشارات الأنسولين كافية لإعاقة تعبير FMO3 وإنتاج TMAO التي يسببها الجلوكاجون أثناء حالة الصيام.

تؤكد البيانات السريرية من مرضى مقاومة الأنسولين أن هرمونات التمثيل الغذائي تنظم التعبير عن FMO3.

المرضى الذين يعانون السمنة المفرطة الصائمين قبل جراحة السمنة كان ليهم ارتفاع في مستويات FMO3 مقارنة بمرضى المقارنة. وكان 79٪ من المرضى مصابين بمرض السكر و عولج معظمهم بأدوية زيادة الحساسية على الأنسولين. تؤكد هذه النتائج بقوة أن مقاومة الأنسولين جنباً إلى جنب مع إشارات الجلوكاجون أثناء الصيام تحفز التعبير عن FMO3. ومع ذلك، على عكس الدراسات التي أجريت على الحيوانات، فإن تحسين إشارات الأنسولين بسبب التدخلات الدوائية لا يمكن أن يتغلب على هذه الآثار. تتحدث هذه الدراسة عن الحالة الهرمونية غير المنظمة للـ T2D حيث قد تحد مقاومة الأنسولين من فحص مهم على تعبير FMO3 وتسمح بارتفاع إنتاج TMAO وتراكمه.

المنظم الأخير المعروف لتعبير FMO3 هو مستقبلات farnesoid X (FXR) التي تنشط بحمض الصفراء.

ترتبط تجارب فقدان واكتساب الوظيفة FXR بتنظيم النسخ لـ FMO3 بالمسارات المولدة للدهون.

تزيد BA المرتبطة بـ FXR من تعبير FMO3 بمقدار 17 ضعفاً، كما أن الإفراط في التعبير عن FXR يحفز التعبير عن FMO3 بطريقة تعتمد على الجرعة.

حددت الدراسات عنصر استجابة FXR في محضض FMO3 وتم التخلص من تنظيم FXR عندما تم تحويل هذه المنطقة. تؤكد هذه النتائج أن FXR ترتبط مباشرة بمحفز FMO3 في الحيوانات التي تستهلك أنظمة غذائية تتراوح من الإفراط في التغذية إلى الشواهد الصحية.

تُظهر هذه الدراسات معًا أن إنتاج TMAO الكبدي بواسطة FMO3 يتم التحكم فيه من خلال تنظيم النسخ من قبل BA المرتبط مع FXR جنبًا إلى جنب مع التنظيم الهرموني للأنسولين.

### 3. ترشيح TMAO الكلوي:

تلعب وظيفة الكلى دورًا أخيرًا في تنظيم مستويات TMAO الدموية. في **المواد** الصحية، يتم إفراز TMAO بكفاءة في البول للحفاظ على مستويات المصل أقل من حوالي 10 ميكرومول. ينظم الترشيح الكبيبي والامتصاص ل TMAO الدموية بواسطة الخلايا الأنبوبية القريبة من خلال بروتينات نقل الكاتيونات العضوية ويمنع التراكم الزائد.

في حين يمكن إفراز كميات صغيرة على أنها TMA بعد التحويل العكسي، فإن التعبير الكلوي عن FMO3 و 1 يمثل أكثر من 96 ٪ للإفرازك TMAO.

على الرغم من أن مستويات TMAO في البول ترتبط بمستويات المصل وغالبًا ما يتم تسجيلها في أبحاث TMAO ، فإن أفضل الدراسات تشير إلى مستويات المصل التي تمثل بشكل أفضل تنظيم TMAO المشترك من الميكروبيوم والكبد والكلى.

بالتأكيد، في حالة زيادة تناول البروتين الذي يؤدي إلى ارتفاع إنتاج TMAO، انخفض إفراز الكلى لـ TMAO بشكل غير متوقع بسبب العوامل الفردية بما في ذلك هذه الأنسجة التنظيمية. لذلك، تمثل وظيفة الكلى المناسبة الفحص النهائي لتراكم TMAO في المصل.

عند ضعف وظائف الكلى، كما هو الحال في CKD المرتبط بـ **T2D**، تتراوح مستويات TMAO المرتفعة من 20 ميكرومول إلى أكثر من 100 ميكرومول. يرتبط تطور CKD بمستويات مرتفعة من TMAO حيث أن مرضى المرحلة الرابعة والخامسة من مرضى الكلى المزمن لديهم مستويات مرتفعة بشكل غير متناسب من TMAO في المصل مقارنةً بالمرحلة 1 إلى 3 مرضى CKD.

ترتبط آليات الكلى الضارة بما في ذلك انخفاض معدل الترشيح الكبيبي والتليف وفقدان الوظيفة الأنبوبية بارتفاع TMAO في المصل. أظهرت إحدى الدراسات التي أجريت على مرضى الشريان التاجي وجود علاقة بين مستويات TMAO ومعدل الترشيح الكبيبي. في علاج مرض الكلى المزمن، تؤدي مدرات العروة إلى تفاقم مستويات TMAO المرتفعة بينما تقلل زراعة الكلى المستويات بشكل كبير، مما يبرز أن الترشيح الكلوي المناسب كافٍ للحد من تراكم TMAO.

تُظهر هذه البيانات معًا أنه بعد إنتاج السلائف TMA بواسطة الميكروبيوم المعوي والتحويل الكبدي إلى TMAO بواسطة FMO3 ، فإن الترشيح الكلوي هو المنظم النهائي لمستويات TMAO الدموية.

الاختلافات في أي خطوة من خطوات إنتاج وتراكم TMAO قد تفسر التباين الشديد في مستويات TMAO في الدم التي لوحظت سريريًا. على الرغم من هذا الاختلاف، يمكن أن يؤثر TMAO المتراكم في المصل على وظائف التمثيل الغذائي في الأنسجة في جميع أنحاء الجسم (الشكل 2).

عند ضعف وظائف الكلى، كما هو الحال في CKD المرتبط بـ T2D ، تتراوح مستويات TMAO المرتفعة من 20 ميكرومتر إلى أكبر من 100 ميكرومتر.

ترتبط آليات الكلى الضارة بما في ذلك انخفاض معدل الترشيح الكبيبي والتليف وفقدان الوظيفة الأنبوبية بارتفاع TMAO في المصل.

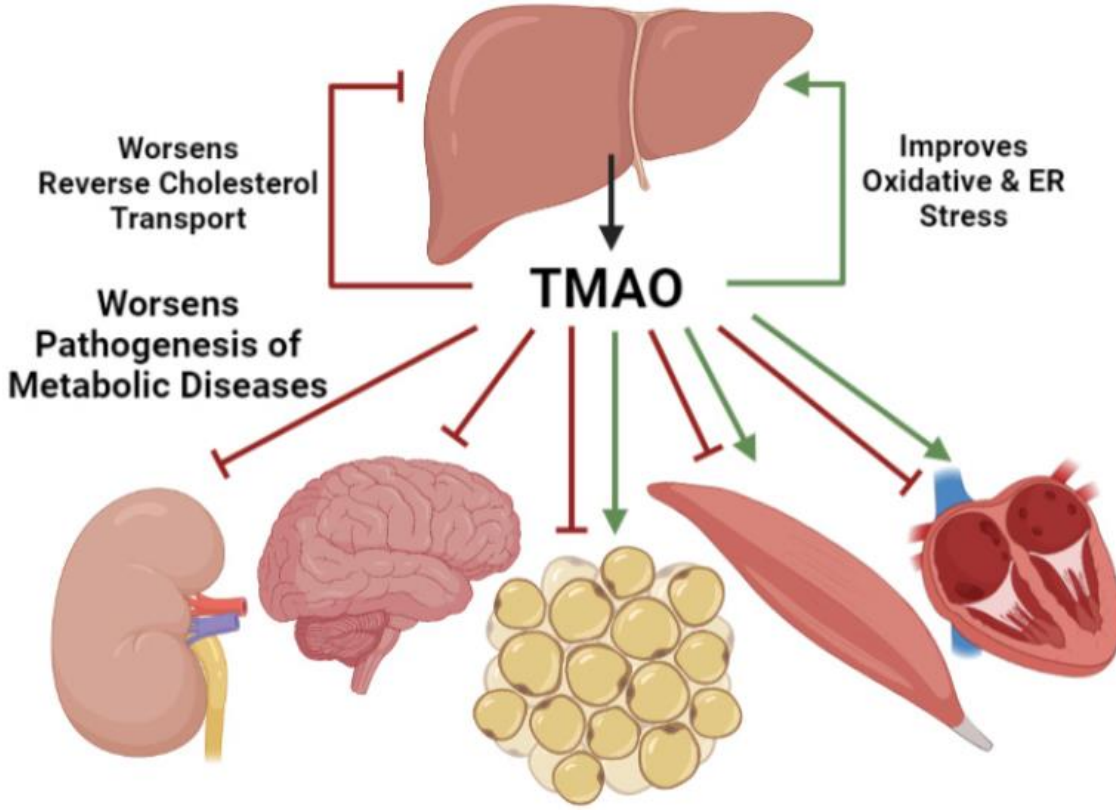
أظهرت إحدى الدراسات التي أجريت على مرضى الشريان التاجي وجود علاقة بين مستويات TMAO ومعدل الترشيح الكبيبي.

في علاج مرض الكلى المزمن ، تؤدي مدرات البول الحلقية إلى تفاقم مستويات TMAO المرتفعة بينما تقلل زراعة الكلى المستويات بشكل كبير ، مما يبرز أن الترشيح الكلوي المناسب كافٍ للحد من تراكم TMAO.

تُظهر هذه البيانات معًا أنه بعد إنتاج السلائف TMA بواسطة الميكروبيوم المعوي والتحويل الكبدي إلى TMAO بواسطة FMO3 ، فإن الترشيح الكلوي هو المنظم النهائي لتدوير مستويات TMAO.

الاختلافات في أي خطوة من خطوات إنتاج وتراكم TMAO قد تفسر التباين الشديد في مستويات TMAO في الدم التي لوحظت سريريًا.

على الرغم من هذا الاختلاف ، يمكن أن يؤثر TMAO في المصل المتراكم على وظائف التمثيل الغذائي في الأنسجة في جميع أنحاء الجسم (الشكل 2).



الشكل (2-3). تأثيرات TMAO على الأنسجة الأستقلابية. يرتبط ارتفاع TMAO في المصل بشكل عام بأمراض التمثيل الغذائي ويتم ملاحظة التأثيرات الجزيئية بشكل أساسي في الظروف المسببة للأمراض وغير الصحية. يتم تحديد تأثيرات TMAO الجزيئية بشكل أفضل في خلايا الكبد حيث تؤدي إلى تفاقم نقل الكوليسترول العكسي وتسبب مرض الكبد غير الكحولي وتكوين حصوات المرارة. ومع ذلك ، فإن TMAO يحسن أيضًا الإجهاد التأكسدي والشبكة السيتوبلاسمية الداخلية (ER) المرتبط بمقاومة الأنسولين الكبدي. في حين أن ضعف وظائف الكلى يؤدي إلى تراكم TMAO ، فإنه يؤدي بدوره إلى تفاقم مرض الكلى المزمن. على الرغم من أن الآليات المباشرة غير واضحة ، يرتبط TMAO بالأمراض الإدراكية بما في ذلك اضطراب طيف التوحد ومرض الزهايمر.

ومن المثير للاهتمام أن TMAO مرتبط مع زيادة الشحوم المرتبطة بالسمنة ومرض السكري من النوع 2 (T2D) ، ولكنه يقلل أيضًا من إجهاد الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية في الخلايا الشحمية .

في أبحاث أمراض القلب والأوعية الدموية ، قد يزيد TMAO أو يقلل من تضخم عضلة القلب المرتبط بفشل القلب.

في العضلات والهيكلي العظمي ، يفيد TMAO حركية الإنزيم ، لكنه موضع جدل لتحفيزه مقاومة الأنسولين. لذلك ، قد تكون تأثيرات TMAO إيجابية أو سلبية اعتمادًا على سياق المرض الاستقلابي والآليات الجزيئية غير مفهومة جيدًا.



## 4.2. تأثيرات TMAO على الأنسجة الأستقلابية

### 1. تأثيرات TMAO على وظائف الكبد:

نظرًا لأن TMAO يتم إنتاجه بواسطة FMO3 الكبدي ، فإن التراكيز الموضعية المرتفعة المحتملة تؤثر على وظائف التمثيل الغذائي للكبد. نظرًا للارتباط بين مستويات TMAO المرتفعة في المصل وأمراض الكبد المختلفة ، تعتبر تأثيرات TMAO بشكل عام ضارة ، ولكن تمت مناقشة TMAO لأدوار مفيدة في بعض السياقات الخلوية. يتميز مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) بتراكم الدهون الكبدية ويرتبط بالسمنة و T2D ومقاومة الأنسولين والتي ترتبط أيضًا بمستويات مرتفعة من TMAO. يُظهر مرضى NAFLD والنماذج الحيوانية التي تتغذى على نظام غذائي عالي الكوليسترول عالي الدهون ارتفاع TMAO مقارنةً بالشواهد الصحية. ترتبط مستويات TMAO الكبدية بعلامات تدل على ضعف وظائف الكبد بما في ذلك التناكس الدهني ، ومستويات حمض الصفراء في الدم ، والالتهابات في المرضى تتدرج حسب شدة المرض. تتضمن حصوات المرارة والتهاب الأقينية الصفراوية المصلب الأولي تكوين الصفراء الكبدية غير المنتظمة وترتبط بزيادة مستويات TMAO في الدم. مرضى التهاب الأقينية الصفراوية الذين تزيد مستويات TMAO في الدم عن 4 ميكرومول لديهم معدلات بقاء أقصر بدون زراعة الكبد . على الرغم من أن هذه الدراسات لا تثبت الدور الميكانيكي لـ TMAO في الكبد ، إلا أنها توفر الأساس المنطقي السريري للبحوث الجزيئية حول تأثيرات TMAO على وظائف الكبد.

نماذج الفئران المرضى بالكبد تربط بشكل مباشر TMAO بوظيفة الكبد المتغيرة. في هذه النماذج ، تحفز التغذية الزائدة أنماطًا ظاهرية للأمراض بما في ذلك زيادة معدلات اصطناع الدهون في الكبد ، والتناكس الدهني ، ومستويات أسبارتات ترانس أميناز أو ألانين ترانس أميناز ، ومقاومة الأنسولين ، والتي ترتبط بارتفاع مستويات TMAO في الدم والبول.

في حين أن معظم الدراسات تستخدم إناث الفئران ، فقد أفاد البعض بتراكم TMAO وتفاقم أمراض الكبد في ذكور الفئران التي من المعروف أن لديها تعبير أساسي أقل من FMO3 الكبدي ومتوسط إنتاج TMAO أقل من الإناث. على الرغم من التثبيط المحتمل لهرمونات الأندروجين في ذكور الفئران ، إلا أن النظام الغذائي عالي الدهون زاد بشكل كبير من مستويات TMAO وزاد التعبير الظاهري عن أمراض الكبد.

ومن المثير للاهتمام أن مكملات TMAO في ذكور الفئران التي تتغذى على الطعام لم تظهر درجات تنكس دهني متغيرة. وبالمثل ، في المرضى المسنات الأصحاء اللاتي يتناولن مكملات الكارنيتين ، لم تكن دهن البلازما وعلامات الالتهاب مرتبطة بتراكم TMAO ، ويفترض أن الكارنيتين هو طلبعة أولية ضعيفة ل TMAO كما هو موضح أعلاه. قد تُظهر هذه الدراسات التي أجريت على شواهد صحية أيضًا أن TMAO قد لا يؤثر على وظائف الكبد في بيئة خالية من الأمراض.

في الفئران المعرضة لحصوات المرارة ، أظهر النظام الغذائي عالي الكوليسترول المولد للحصوات جنبًا إلى جنب مع مكملات TMAO زيادة في تكوين حصوات المرارة. حتى الفئران المقاومة لحصوات المرارة طورت حصوات في المرارة على نفس النظام الغذائي مما أسفر عن 7 ميكرومول من مستويات TMAO في المصل.

ترتبط دراسات نموذج أمراض الكبد المختلفة هذه ارتفاع TMAO مع ضعف وظائف الكبد وتحفز على إلقاء نظرة أعمق على التأثيرات الجزيئية TMAO.

الكبد هو نسيج رئيسي حساس للأنسولين ويساعد في ضبط نسبة الجلوكوز في الدم.

في الظروف الصحية ، تعمل إشارات الأنسولين المناسبة على تنظيم اصطناع الجليكوجين والدهون لتقليل مستويات السكر في الدم. ومع ذلك ، يرتبط TMAO بظروف مقاومة الأنسولين مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات السكر في الدم.

في الفئران التي نمذجت مقاومة الأنسولين الكبدي ، منع تقليل TMAO بخفض شديد ل FMO3 فرط شحميات الدم.

أدت الفئران التي تم تغذيتها على نظام غذائي عالي الدهون من TMAO إلى تقليل اصطناع الجليكوجين ، وزادت الفئران التي خرجت من نظام FMO3 مع انخفاض مستويات TMAO من الصلة التي تربط TMAO بمقاومة الأنسولين الكبدية.

تم تنظيم جينات توليد السكر الجلوكوز 6-فوسفاتاز (G6pase) وفوسفوينول بيروفات كربوكسيكيناز (PEPCK) التي يتم تثبيطها عادةً بواسطة الأنسولين بشكل متزامن في الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية للفئران التي أعطيت مكملات TMAO. علاوة على ذلك ، فإن الإفراط في التعبير عن FMO3 في مزارع الخلايا الكبدية زاد من إفراز الجلوكوز ، والذي يتم تثبيطه أيضًا عن طريق الأنسولين.

أخيرًا ، تم قياس تحريض TMAO لمقاومة الأنسولين بشكل مباشر عن طريق تقليل التعبير عن سلسلة إشارات الأنسولين بما في ذلك ركيزة مستقبلات الأنسولين 2 (IRS2) و PI3K و RAC-سيرين / ثريونين بروتين كيناز (AKT) وناقل الجلوكوز 2 (GLUT2).

توضح هذه الدراسات أن TMAO يحفز مقاومة الأنسولين المرتبطة بـ T2D عن طريق تقليل تنظيم إشارات الأنسولين الكبدية.

## 2. TMAO والنقل العكسي للكوليسترول:

الكبد ضروري لعملية التمثيل الغذائي للدهون وينظم مستويات الكوليسترول. بعد تنقل الدهون الغذائية ، بما في ذلك الكوليسترول ، كبروتينات شحمية لتوصيل ركائز إلى الأنسجة الهدف ، تعود الزيادة الزائدة إلى الكبد من خلال نقل الكوليسترول العكسي (RCT). يتم استقلاب هذا الكوليسترول إلى حمض الصفراء المخزن في المرارة حتى يتم إفرازه من أجل استقلاب وهضم وامتصاص الدهون في الأمعاء. يتم إعادة امتصاص الأحماض الصفراوية إما عن طريق الخلايا المعوية أو تفرز في البراز ، وهو طريق مهم لتدفق الكوليسترول.

يرتبط RCT الضعيف بالأمراض القلبية الوعائية و NAFLD ، كما أن زيادة محتوى الكوليسترول الصفراوي مرتبط بتكوين حصوات المرارة وترتبط مستويات TMAO المرتفعة بكلا المسارين المرضيين.

على العكس من ذلك ، فإن تأثيرات TMAO المعوية المتعلقة بـ RCT مفيدة وستتم مناقشتها بمزيد من التفصيل أدناه. أدى إفراط إفراز FMO3 في القوارض إلى ارتفاع مستويات الكوليسترول في البلازما بنسبة 20٪ ،

كما أدت الخفض الشديد ل FMO3 إلى خفض مستويات الدهون البلازمية و الكبدية التي تدل على الإصابة بداء الكبد الدهني غير الكحولي.

نظرًا لأن تقليل TMAO بواسطة الخفض الشديد ل FMO3 أدى إلى انخفاض محتوى الكوليسترول الصفراوي ، فمن المفترض أن يؤدي ارتفاع TMAO إلى تكوين حصوات المرارة.

تشير معظم النتائج الخاصة بالكبد إلى أن تغيير مستويات TMAO كافٍ لتغيير تدفق الكوليسترول من خلال RCT عن طريق حمض الصفراء واصطناع الكوليسترول.

لذلك ، حددت هذه الدراسات أسبقية استخدام NAFLD ونماذج تكوين حصوات المرارة للتحقيق في المسارات الجزيئية المشاركة في تأثيرات TMAO الكبدية.

يتم التحكم في معدل RCT وتجمع الكوليسترول الكبدية عن طريق ناقلات الكوليسترول وانزيمات الاصطناع ، والتي يتم تغييرها بواسطة TMA

تعد البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة والبروتينات الدهنية عالية الكثافة مصدرًا رئيسيًا لتجمع الكوليسترول في خلايا الكبد ، وتشمل مستقبلاتها مستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDLR) ومستقبلات الكانس من النوع B من النوع 1.(SRB1)

بدلاً من ذلك ، يمكن قبط الكوليسترول والأحماض الصفراوية من خلال ناقلات الصوديوم / تورو كولات النقل المشترك متعدد الببتيد (NTCP) وعديد الببتيدات العضوية التي تنقل الأنيون (Oatp1) و (Oatp4) ، والتي يتم تنظيمها في خلايا الكبد المزروعة باستخدام 250 ميكرومول من TMAO فوق الفسيولوجي.

تم التحقق من صحة هذا التنظيم بواسطة TMAO في الفرنان المعرضة لحصوات المرارة مع 6 ميكرومول من TMAO في المصل وفي مرضى الحصاة الذين يعانون من 3.3-4 ميكرومول TMAO في المصل.

أظهرت إحدى الدراسات التي أجريت على خزعات مرضى NAFLD عدم وجود تغيير في مستويات NTCP. على الرغم من بعض التناقض ، فإن الأدلة التي تدعم أن TMAO تزيد من امتصاص الكوليسترول الكبدية مقنعة لأن النتائج تم التحقق منها في البشر الذين لديهم مستويات مرتفعة للغاية ومرتفعة قليلاً من TMAO .

Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase 1 (HMGCS1) هو الإنزيم الرئيسي المنظم لاصطناع الكوليسترول الداخلي الذي يساهم في تراكم الكوليسترول الضار في الكبد.

الفئران ذات المستويات المنخفضة من TMAO جراء نقص FMO3 أو FMO5 قللت من تنظيم HMGCS1 ، مما يدعم الفرضية القائلة بأن TMAO يزيد من اصطناع الكوليسترول.

وبالمثل ، تمت زيادة اصطناع الغليسيريدات الثلاثية مع فرط إفراز FMO3 وانخفض بالخفض الشديد. علاوة على ذلك ، انخفض إنزيم المالك 1 ، الذي ينتج NADPH المستخدم في التخليق الحيوي للدهون ، في فئران FMO5 بالخفض الشديد. يمكن استقلاب الكوليسترول الكبدي إلى BA . يتم تنظيم تخليق حمض الصفراء بشكل أساسي عن طريق الكوليسترول ألفا هيدروكسيلاز (Cyp7a1) و (Cyp27a1).

ذكور الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الدهون من النوع البري ومرضى NAFLD يظهرون ارتفاع TMAO في المصل ويزيدون من التعبير عن Cyp7a1 . مستويات Cyp7a1 مرتفعة أيضًا في الفئران الأنثوية ولديهم صميم البروتين الشحمي E منخفض في نظام غذائي تشاو مع مكملات الكولين. تعمل هذه الدراسات على توسيع الدور الشحمي لـ TMAO لتشمل إنتاج الكوليسترول الدهني الداخلي ، والدهون الثلاثية ، والأحماض الصفراوية.

لذلك ، يزيد TMAO من تجمع الكوليسترول في الكبد عن طريق تنظيم امتصاص واصطناع الدهون الذي يؤكد تراكم الدهون الكبدية الشديد الذي لوحظ سريريًا.

تُظهر أبحاث الخلايا الزرعية والحيوانات والأبحاث السريرية أن TMAO يغير الكوليسترول القنوي ونقل حمض الصفراء لتحفيز تكوين حصوات المرارة. توجد ناقلات شرائط ربط Mrp2 (ATP) و BSEP و ABCG5 و (ABCG8) في قمة غشاء الخلية الكبدية الغني بالكوليسترول.

يتم تخزين ركائزهم من الستيروول وحمض الصفراء في المرارة حتى يتم إفرازها للمساعدة في هضم الدهون في الأمعاء ويمكن إخراجها في النهاية في البراز.

ينقل ABCG5 و ABCG8 بشكل أساسي الستيروولات ، بما في ذلك الكوليسترول ، بينما ينقل BSEP الأملاح الصفراوية. يتحكم التعبير عن هذه الناقلات في نسبة الكوليسترول إلى نسبة حمض الصفراء في المرارة والتي عند الزيادة تكوين حصوات المرارة.

زادت خلايا الكبد المزروعة مع TMAO من مستويات ABCG5 و ABCG8 ، بينما أدى تقليل TMAO بالخفض الشديد ل FMO3 إلى انخفاض التعبير.

تدعم البيانات المستمدة من نماذج تكوين حصوات المرارة الوراثية أو التي يسببها الإفراط في التغذية هذه النتيجة. وبالمثل ، فإن المرضى الذين يعانون من حصوات المرارة من مستويات ABCG5 و ABCG8 زائد و مستويات BSEP منخفضة .

أظهرت تجارب فقدان أو اكتساب الوظيفة ل FMO3 في الفئران التي تغذت على الكوليسترول أن TMAO يحفز تعبير ABCG5 و ABCG8 ، ويفترض أنه يزيد من محتوى الصفراء من الكوليسترول لتحفيز تكوين حصوات المرارة. توضح هذه البيانات معاً أن TMAO يحفز نقل الكوليسترول في القنيتات بالأفضلية على BAS ويعزز تكوين حصوات المرارة.

على النقيض من تأثيرات TMAO الضارة على خلايا الكبد ، قد يؤدي TMAO إلى تغييرات مفيدة ومثيرة للاهتمام في الأمعاء تتعلق بنقل الكوليسترول العكسي وتدفق الكوليسترول.

يتم امتصاص الكوليسترول الغذائي والأحماض الصفراوية الداخلية في تجويف الأمعاء بواسطة الخلايا المعوية ، وتعبئتها في صميم البروتينات ، وتوصيلها إلى الجهاز اللمفاوي.

يعتبر الناقل niemann-pick C1-like 1 (Npc1l1) بالغ الأهمية لامتناس الكوليسترول في الخلايا المعوية. في حين أن هناك بعض الجدل ، فإن TMAO يقلل بشكل عام من Npc1l1 والذي يفترض أنه يحارب مستويات الكوليسترول المرتفعة في الدم المرتبطة بالأمراض القلبية الوعائية ومرض الكلى المزمن.

خفضت مكملات TMAO في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الكوليسترول مستويات Npc1l1 ومعدلات امتصاص الكوليسترول بنسبة 26٪.

على العكس من ذلك ، يمكن نقل الكوليسترول من الخلايا المعوية إلى التجويف المعوي عبر ABCG5 و ABCG8 للتخلص منه في البراز. كما هو مبين في خلايا الكبد ، زادت مكملات TMAO من تعبير الخلايا المعوية عن ABCG5 و ABCG8 وخفضت TMAO من التعبير غير الحاد ل FMO3.

بينما في خلايا الكبد ، أدى هذا التعبير المرتفع إلى زيادة محتوى الكوليسترول الصفراوي وتحفيز تكوين حصوات المرارة ، في الخلايا المعوية قد يفيد هذا التعبير المرتفع تدفق الكوليسترول.

لذلك ، يمكن أن تقاوم تأثيرات TMAO المعوية الأمراض المزمنة المرتبطة بتراكم الكوليسترول بما في ذلك السمنة ، والأمراض القلبية الوعائية ، و NAFLD ، وتكوين حصوات المرارة.

ومع ذلك ، يجب ملاحظة أنه نظرًا لأن TMAO يتم إنتاجه في الكبد وليس في الأمعاء كما هو موضح أعلاه ، فإن النتائج الخاصة بتغيرات على الخلايا المعوية من دراسات التغذية على TMAO لا تكون ذات صلة من الناحية الفسيولوجية إلا عندما يتم النظر في ارتفاع استهلاك الأسماك أو مرض الأمعاء الالتهابي.

المنظم النهائي لاستقلاب الكوليسترول في الكبد المتأثر بـ TMAO هو FXR والذي يمكن ربطه بمختلف الحموض الصفراوية الشادة أو المعاكسة . نظرًا لأن TMAO يؤثر على تكوين حمض الصفراء ، فإنه يغير كمية FXR المرتبطة مما يؤثر في النهاية على تنظيمه للمسارات المولدة للدهون ، بما في ذلك استقلاب الكوليسترول واصطناع حمض الصفراء.

ينشط عامل إف إكس آر الشاد المرتبط (Agonistbound) شريك مغاير صغير (SHP) الذي يثبط البروتين الرابط المنظم لتكوين الدهون 1 (SREBP1c) لتقليل اصطناع الكوليسترول و حمض الصفراء.

على العكس من ذلك ، فإن FXR المرتبط المعاكس يثبط SHP ، مما يترك اصطناع الكوليسترول وحمض الصفراء نشطًا. تظهر معظم الدراسات أن مادة TMAO تؤدي إلى تثبيط FXR المرتبط بناهض لـ SREBP1c وإنزيم اصطناع حمض الصفراء Cyp7a1

ومع ذلك ، أظهرت إحدى الدراسات التي تستخدم البيانات الخلوية والحيوانية والسرييرية أن TMAO زاد تكوّن الدهون بشكل مشابه لدراسات FXR المرتبطة بالمضادات.

بسبب هذا الالتباس ، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لفك رموز التأثيرات الإيجابية أو السلبية التي يمارسها TMAO على تنظيم FXR من خلال تغيير كمية روابطه.

في سياق استقلاب الكوليسترول في الكبد أثناء الظروف المسببة للأمراض ، تُظهر الدراسات عمومًا أن TMAO ضار بوظائف الكبد. يلعب TMAO دورًا سلبيًا فيما يتعلق بامتصاص واصطناع والنقل داخل القنوات للكوليسترول الكبدي . يؤدي إلى تفاقم مرض الكبد الدهني غير الكحولي عن طريق زيادة محتوى الكوليسترول في الكبد ويؤدي إلى تفاقم تكوين حصوات المرارة عن طريق رفع محتوى الكوليسترول الصفراوي.

كانت هناك نتائج متضاربة في التجارب المحيطة بتخليق حمض الصفراء ونشاط نسخ FXR المرتبط بحمض الصفراء. ومن المثير للاهتمام ، أن نواقل امتصاص وافراز الكوليسترول في الخلايا المعوية يتم تنظيمها بواسطة TMAO في طريقة مماثلة لخلايا الكبد ، ولكن يمكن اعتبار النمط الظاهري مفيدًا.

في حين أن هناك حاجة إلى مزيد من البحث حول نظام RCT لتوضيح بعض التفاصيل ، فإن الدراسات الجزيئية الكبدية تسلط الضوء عادةً على TMAO كمحفز لضعف التمثيل الغذائي للكوليسترول في الكبد مما يؤدي إلى NAFLD وحصوات المرارة.

### 3. TMAO ، الإجهاد التأكسدي ، و إجهاد الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية:

على عكس التقارير السابقة التي تفيد بأن TMAO يؤدي إلى تفاقم أمراض الكبد ، تظهر بعض الدراسات أن TMAO قد يكون مفيدًا في مكافحة الإجهاد الخلوي. هناك علاقة وثيقة بين إجهاد ER والإجهاد التأكسدي الناتج عن ROS الضار. من الواضح أن كلا الإجهاد له علاقة بأمراض الكبد المزمنة.

بالرغم أنه من المعروف أن TMAO يزيد من أكسدة وإجهاد الشبكة السيتوبلاسمية في الأنسجة الشريانية إلا أن الدراسات أظهرت دورا نافعا ل TMAO في الأنسجة الأخرى وخاصة الأنسجة الكبدية.

يلعب TMAO كمنظم اسمولي هام في الأسماك للحفاظ على حجم خلية صحيح خلال الضغط الاسمولي.

تحتوي منطقة المحض لجينات FMO في العديد من أنواع الأسماك على عناصر استجابة تنظيمية افتراضية. عندما تتراكم اليوريا مجهدات ER الأخرى تتسبب في تمسخ البروتين أو سوء الطي ، والذي يكون TMAO وقائيًا ضده.

وبالتالي، يُعرّف TMAO أيضًا على أنه مساعد على طوي البروتين مما يقلل من إجهاد ER والاستجابة البروتينية غير المطوية الناتجة (UPR) التي تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج. تُظهر دراسات الديناميكيات الجزيئية الحديثة أن مادة TMAO تعمل كعامل خافض للتوتر السطحي بين البروتين القابل للطي وبيئته المائية من خلال إعادة تنظيم شبكة رابطة الهيدروجين لتحقيق الاستقرار الانتقائي للبروتينات التي تعاني من التقويض البنيوي.

في الواقع، تستخدم العديد من التجارب الجزيئية التي تبحث في إجهاد ER وUFR الاستجابة الروتينية بفك الطوي، بما في ذلك تلك التي تستخدم الأنسجة البشرية الأولية ، علاجات TMAO كعناصر تحكم تجريبية.



بصفته مساعدًا، يعد TMAO، بالتالي، مرشحًا قويًا لمكافحة الإجهاد التأكسدي ER والاستجابة الروتينية بفك الطوي UFR المتعلق بالعديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك مقاومة الأنسولين.

تثبت الدراسات الخلوية الزراعية والحيوانية هذا التأثير المفيد TMAO في خلايا الكبد التي تشكل أمراضًا أيضية مختلفة. أدت الفئران النموذجية NAFLD المحفزة بالتغذية الزائدة و مكملات TMAO إلى تقليل تلف الكبد كما تم قياسه بواسطة مستويات أسبارتات تترانس أميناز والألانين ترانس أميناز.

يعمل TMAO أيضًا على تحسين استقلاب الكوليسترول عن طريق تقليل مستويات الكوليسترول في الدم والكوليسترول في الدم ومستويات البروتين الدهني منخفض الكثافة في الدم والتي ترتبط بإجهاد ER المنخفض التنظيم، وUFP، وجينات موت الخلايا المبرمج. وبالمثل، تم عكس إجهاد ER المزمن الناجم عن الميتات المرتبط بمقاومة الأنسولين الكبدي عن طريق علاجات TMAO قصيرة وطويلة الأجل.

ومع ذلك، أظهرت دراسة الإجهاد التأكسدي المحفز بالميتات أن تقليل TMAO بالتخفيض الشديد ل FMO3 قلل من مستويات ROS المحفزة بالميتات بنسبة 20٪.

في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الكوليسترول، قللت مكملات TMAO من إجهاد ER والالتهاب. كما نوقش سابقًا، حققت هذه الدراسة في RCT في فئران لديها FMO3 مخفضة بشدة وحددت انخفاضًا في توافر الأوكسيستيرول. نظرًا لأن الأوكسيستيرول عبارة عن رابطة حمض الصفراء لعامل النسخ لمستقبل الكبد (LXR) X، فقد قاموا بقياس تثبيط النسخ LXR المرتبط بحمض الصفراء للالتهاب واستجابة ER للإجهاد في خلايا الكبد.

في غياب TMAO، زاد الالتهاب عن طريق السيتوكينات المسببة للالتهابات المشتقة من البلاعم وجينات الإجهاد ER المرتبطة بالإجهاد الناجم عن الأحماض الدهنية. أدى الإفراط في التعبير عن FMO3 إلى تقليل تنظيم الجينات الضارة ذات الصلة.

على الرغم من بعض الجدل، تُظهر الدراسات في المختبر وفي الجسم الحي عمومًا أن TMAO يحمي من إجهاد ER الكبدي وما يرتبط به من التهاب وموت الخلايا المبرمج على مستوى النسخ.

حددت بعض الدراسات القوية أن TMAO يربط بروتين استجابة ER للإجهاد مباشرة ،والذي يثبت دور TMAO النافع الموصوف باستخدام نماذج حيوانات وخلايا كبدية صحية ومجهدة ER ، أظهرت هذه الدراسة أن TMAO ينظم جينات UPR و apoptosis والتي تم عكسها بتخفيض شديد ل FMO3.

علاوة على ذلك ، تم ترسيب TMAO الموسوم بالأشعة مع بروتين كيناز R الذي يشبه ER كيناز (PERK) مما يشير إلى الارتباط المباشر بين TMAO وعامل النسخ المنظم ل UPR. على ما يبدو ، تتناقض هذه النتائج مع النتائج السابقة التي تظهر أن TMAO يقلل من إجهاد ER ، UPR ، والتعبير الجيني لموت الخلايا المبرمج. ومع ذلك ، فإن تنشيط UPR أثناء إجهاد ER الحاد بواسطة PERK قابل للتكيف. يقلل تنشيط PERK الحاد من أنواع الأكسجين التفاعلية ويحافظ على التوازن البروتيني ، واستتباب الأكسدة والاختزال ، ووظيفة الميتوكوندريا.

في الواقع ، هذه الدراسة هي الأولى التي تحدد تأثير الربط المباشر ل TMAO أثناء ظروف إجهاد ER قصيرة المدى. جنبًا إلى جنب مع دراسات أخرى ، تُظهر هذه النتائج دورًا مفيدًا بشكل فريد ل TMAO في خلايا الكبد الصحية والمرضية.

تعتبر تأثيرات TMAO على ER والإجهاد التأكسدي ذات أهمية خاصة لأبحاث أمراض التمثيل الغذائي. الحد من إجهاد ER كافٍ لجعل الأنماط الظاهرية طبيعية بما في ذلك ارتفاع السكر في الدم وحساسية الأنسولين عن طريق تحسين عمل الأنسولين في الكبد. توضح دراسات خلايا الكبد هذه أن TMAO يقلل من الإجهاد التأكسدي و ER ويحد من UPR وموت الخلايا المبرمج. تشمل الأمراض المزمنة الأخرى التي تسببها هذه الضغوط الخلوية الأمراض القلبية الوعائية ، و NAFLD ، والسمنة ، و T2D ، و CKD ، والأمراض الإدراكية حيث يؤثر TMAO على الأنسجة المختلفة ذات الصلة بكل مرض كما هو موضح أدناه. تقدم الدراسات الجزيئية المذكورة هنا أدلة من خلال دراسات قصيرة وطويلة الأجل بتراكيز منخفضة وعالية من TMAO باستخدام التجارب في الجسم الحي وخارج الجسم الحي وفي التجارب في المختبر.

لذلك ، تدعم الأدلة القوية الفرضية القائلة بأنه ، على غرار آثاره المفيدة في بيولوجيا الخلايا السمكية ، يلعب TMAO دورًا مؤكسداً مفيداً وتخفيف الإجهاد ER في فسيولوجيا الإنسان. ستساعد الأبحاث الإضافية في توضيح الظروف الصحية المختلفة حيث يكون تأثير TMAO المفيد أكثر صلة بالنتائج السريرية.

**4. تأثيرات TMAO على وظائف الكلى:** بينما يمكن أن يتراكم TMAO بسبب سوء الترشيح أثناء CKD ، تشير بعض الدراسات إلى أن TMAO يؤدي إلى تفاقم CKD بدوره. تُستخدم نماذج حيوانية CKD للتحقيق في الآليات المحتملة التي تدعم ارتفاع TMAO إلى فوق ما هو متوقع مع ضعف الكلى أثناء CKD. تتضمن آليات TMAO المتعلقة بـ CKD التأثير المتبادل بين الأنسجة المنتجة لـ TMAO بما في ذلك الميكروبيوم المعوي والكبد والكلى. أدت عمليات زرع البراز من مرض الكلى المزمن أو المرضى الأصحاء إلى الفئران المعالجة بالمضادات الحيوية إلى تغيير الميكروبيوم مع التحيز تجاه الأنواع الانتهازية المنتجة لـ TMA. نماذج الفئران المصابة بـ CKD لديها FMO3 الكبدية منتظمة مما يسلب الضوء على تورط الكبد في CKD. ترتبط أيضًا المتغيرات الأليلية الوراثية الكبدية FMO3 المقابلة لارتفاع إنتاج TMAO بـ CKD. يحتوي FMO3 أيضًا على ألفة أعلى للركيزة في حيوانات CKD ، مما يشير إلى أن المستويات المرتفعة من TMAO في المصل قد تعتمد على وظيفة الكبد بشكل مستقل عن معدلات الترشيح المنخفضة المتوقعة خلال CKD. وجدت الدراسات الحركية FMO3 التي تستخدم مثبطات ومنشطات FMO3 مع CKD أو مصل الشواهد الصحية أن مصل مرضى CKD يحتوي على مركب غير معروف يحفز FMO3. في حين أن TMAO هو مرشح لهذا التأثير التنظيمي ، لم يتم قياس مشاركته بشكل مباشر. تشير هذه الدراسات معًا إلى الإشارات المحتملة بين الأنسجة التي تدفع تراكم TMAO إلى ما يتجاوز المستويات المتوقعة خلال CKD. ولكن يلزم إجراء مزيد من الدراسات لتحديد الإجراءات الجزيئية الخاصة بالكلية لـ TMAO. الدراسات الجزيئية مطلوبة لتوضيح الآليات التي تربط بين تطور TMAO و CKD. تصنف الدراسات السريرية TMAO على أنه سم يوريمي يسبب تغيرات فيزيولوجية مرضية متورطة في CKD. تتنبأ زيادة مستويات TMAO في الخط الأساس الصحي بالتطور المستقبلي لمرض الكلى المزمن ومخاطر الوفاة لمدة 5 سنوات بعد التحكم في عوامل الخطر التقليدية لمرض الكلى المزمن. في الدراسات التي أجريت على الحيوانات التي غذيت بالتغذية الزائدة ، أدت مكملات الكولين أو TMAO إلى رفع مستويات TMAO في المصل والتي تتوافق مع الأنماط الظاهرية لـ CKD بما في ذلك ترسب الكولاجين والتليف الأنبوبي الخلالي وعلامات إصابة الكلى.

قللت مثبطات إنتاج TMA iodomethylcholine و dimethyl-1 butanol 3،3- من مستويات TMAO في نماذج الفئران المصابة ب CKD والسمنة وأدت إلى تحسين وظائف الكلى عن طريق قمع التليف البيني tubulointerstitial وترسب الكولاجين.

في حين أن الدراسات السريرية الأخرى لا تجادل بأي علاقة بين TMAO و CKD ، أو تشير فقط إلى ارتباط ضار ، تبدأ هذه الدراسات الجزيئية في تحديد تأثيرات TMAO الخاصة بالكلى والتي تؤدي إلى تفاقم أمراض CKD.

على عكس تأثيرات TMAO الضارة التي لوحظت في CKD ، يُظهر TMAO تأثيرات إيجابية وسلبية على وظائف الكلى في سياق الأمراض القلبية الوعائية. خلال دراسة استمرت 58 أسبوعًا على الفئران التي تحاكي قصور القلب ، نجت جميع الفئران المكملة بـ TMAO بحوالي 40 ميكرومول من مستويات المصل ، بينما مات 3 من المجموعة غير المكملة من السكتة الدماغية أو الوذمة الرئوية. هذا البقاء على قيد الحياة يقابله زيادة في إدرار البول. على الرغم من تغيير التعبير عن البروتين عبر مسار الرينين - أنجيوتنسين في مجموعة TMAO ، إلا أن هذا لم يؤثر على النقل الأنبوبي للصدويوم أو البوتاسيوم.

لذلك ، يُعزى التأثير المفيد لـ TMAO كمدد البول إلى النشاط التناضحي لـ TMAO الذي قلل من إعادة امتصاص الماء. في الفئران التي تحاكي تصلب الشرايين ، تثبط TMAO يحمي من الأنماط الظاهرية الكلوية السينة ويقترح أن تثبيط إنتاج TMA الجرثومي هو علاج محتمل للتلف الكلوي أثناء الأمراض القلبية الوعائية. ربما تعتمد تأثيرات TMAO المختلطة هذه على النموذج الحيواني المستخدم الذي يسلط الضوء على مدى أهمية الاختيار الدقيق للنماذج الحيوانية للتحقيق في التأثيرات الجزيئية ذات الصلة سريريًا لـ TMAO. توضح هذه الدراسات مجتمعة أن TMAO ضار بشكل عام لمرض الكلى المزمن ، لكن آثاره على تلف الكلى أثناء الأمراض القلبية الوعائية لا تزال غير واضحة.

## 5. تأثيرات TMAO على وظائف الدماغ:

يعبر TMAO الحاجز الدموي الدماغي ، مما يجعله مرشحًا للتأثير على الوظيفة الإدراكية والأمراض العصبية. تكشف الأبحاث التي أجريت على محور الأمعاء والدماغ أن التغيرات في الميكروبيوم تصاحب التغيرات في الجهاز العصبي الودي القلبي والجهاز العصبي المركزي وكيمياء الدماغ. العديد من أنواع البكتيريا ومنتجاتها الاستقلابية تنظم التعبير عن الناقل العصبي المرتبط بالإجهاد الفسيولوجي والنفسي.

تسلط الأبحاث السريرية والحيوانية على الأفراد المسنين الضوء على العلاقة بين الإجهاد التأكسدي أو الالتهابي و TMAO أثناء إعادة تشكيل الميكروبيوم المرتبط بالعمر والنقص الإدراكي.

على العكس من ذلك ، تسبب علاج TMAO في أقسام الحصين في حدوث إجهاد مؤكسد و ER. تظهر الدراسات التي أجريت على إصابات الدماغ الرضحية أن TMAO قلل في التعبير عن إنزيم مضاد للأكسدة وافي في الحصين ، في حين أن العلاجات لتقليل الإصابة قللت من TMAO.

تدعم إحدى الدراسات عمليات زرع البراز كوسيلة لتقليل إنتاج TMA و TMAO لعلاج مرضى السكتة الدماغية.

أفاد دراسات بعدم وجود علاقة بين TMAO والإجهاد التأكسدي في الأشخاص الأصحاء أو الحيوانات ، وبالتالي ، سلطوا الضوء على أن التأثيرات الإدراكية الضارة لـ TMAO قد تعتمد على حالة مرضية بالفعل. ومن المثير للاهتمام أن TMAO خفف من الخلل الوظيفي العصبي عن طريق إلغاء إجهاد ER في نماذج الاعتلال العصبي السكري.

تُظهر دراسات الأمراض الإدراكية زيادة ترادفية في الإجهاد التأكسدي وتركيز TMAO وتشير إلى تأثيرات TMAO الضارة في الدماغ. يرتبط اضطراب طيف التوحد بتغيرات تكوين الميكروبيوم والالتهاب والإجهاد التأكسدي. مرضى طيف التوحد ذوي درجات الخطورة الأعلى لديهم درجات أعلى مستويات TMAO في المصل. تظهر النماذج الحيوانية أن مكملات TMAO تعطل حاجز الدم في الدماغ عن طريق تقليل بروتينات الوصل الضيقة.

إن بروتين الصدمة الحرارية 70 هو منظم تحلل البروتينات التي تضررت بسبب الإجهاد التأكسدي في الخلايا الحاجزة حيث يكون الاضطراب متورطاً في العديد من الأمراض المعرفية. على العكس من ذلك ، قد تمنع قدرة مرافق طي البروتين في TMAO تراكم البروتينات المرتبطة بأمراض التنكس العصبي الأخرى بما في ذلك مرض باركنسون أو الخرف أو مرض الزهايمر. ومع ذلك ، يجب ملاحظة أن الدراسات المخبرية التي تبحث في هذا الاستخدام المحتمل مستويات فوق فسيولوجية من TMAO تتراوح من 100 مم إلى 2 م. وبالتالي ، نظرًا لأن الأهمية السريرية لتأثيرات TMAO المفيدة على الأمراض التنكسية العصبية غير مثبتة جيدًا ، فإن تقليل مستويات TMAO يبدو استراتيجياً واعدة أكثر لإبطاء تقدم الأمراض العصبية.

TMAO هو علامة بيولوجية في مرض الزهايمر والدراسات تحدد الارتباط الجزيئي بين TMAO والإجهاد التأكسدي وضعف صحة الخلايا العصبية.

صنف النموذج الرقمي لمرض الزهايمر TMAO باعتباره المستقلب الرئيسي المرتبط واقترح أنه قد يتراكم مع عوامل وراثية وعصبية أخرى أثناء التسبب في المرض.

ربطت تسعة مسارات جزيئية ارتفاع TMAO ومرض الزهايمر ، بما في ذلك المسارات العصبية المختلفة ، واستقلاب الدهون والبروتين ، والجهاز المناعي ، وإشارات مستقبلات الإيفرين .

مستقبلات إيفرين هي فصيلة فرعية من مستقبلات التيروسين كيناز والتي تعد جزءًا لا يتجزأ من وظيفة الخلايا الإفرازية ، بما في ذلك الخلايا العصبية وخلايا إفراز الأنسولين في البنكرياس. لذلك ، يمكن للتغيرات في الإشارات المتطرفة للإيفرين أن تربط TMAO بمرض الزهايمر ومرض السكري. المصعب ، يتم تثبيط الهدف الميكانيكي لبروتين منظم التمثيل الغذائي للراباميسين كيناز (mTOR) في الخلايا العصبية للفئران المسنة التي تستكمل TMAO. بعد تثبيط mTOR ، تؤدي زيادة الإجهاد التأكسدي والضعف في الميتوكوندريا إلى تلف المشابك في الحُصين والذي بلغ ذروته في انخفاض الذاكرة العاملة المكانية التي تشير إلى النمط الظاهري للنقص المعرفي المرتبط بالعمر.

يتورط مستقبل بيروكسيسوم المنشط للمنشط للبروتين المنظم الاستقلابي (PPAR $\alpha$ ) في AD و T2D و NAFLD. خفض FMO3 للفئران أدى إلى انخفاض التعبير الكبدي PPAR $\alpha$ .

على الرغم من أن هذه الدراسة لم تتحقق من مستويات أنسجة المخ ، إلا أن النتائج الكبدية توسع من تأثيرات TMAO المعروفة على تعبير TFs الاستقلابي.

في حين أن آليات TMAO الاستقلابية المباشرة لم يتم معرفتها بعد في أنسجة المخ ، فإن هذه الدراسات توضح أن TMAO يثبط العمليات العصبية السليمة عن طريق تثبيط عامل النسخ ، والأضرار التأكسدية ، والتغير في استقلاب الدهون ، والذي يبلغ ذروته في تقدم مرض التنكس العصبي المرتبط بالعمر.

## 5. تأثيرات TMAO على الوظيفة الشحمية:

يزيد TMAO المرتفع من السمنة المرتبطة بأمراض التمثيل الغذائي المختلفة بينما يؤدي انخفاض TMAO إلى تغييرات مفيدة في الأنسجة الدهنية. في البشر والفئران ، تزداد مستويات TMAO مع مؤشر كتلة الجسم والسمنة الحشوي. تتنبأ مستويات TMAO التي تزيد عن 8.2 ميكرومتر بمتلازمة التمثيل الغذائي المرتبطة بالسمنة. الفئران البدينة لديها مستويات مرتفعة من TMAO وخفض TMAO بإزالة FMO ينتج فئران أصغر حجماً. تزامن انخفاض السمنة مع زيادة المرونة الاستقلابية في الأنسجة الدهنية البيضاء والتي هي أكثر شيوعاً في الأنسجة الدهنية البنية. علاوة على ذلك ، يمنع إزالة FMO3 السمنة في الفئران التي تغذت على نظام غذائي عالي الدهون ومقاوم للأنسولين وزيادة التعبير الجيني للخلايا الشحمية البنية.

كانت الفئران الخالية من FMO5 أكثر رشاقة بسبب زيادة بنسبة 55 ٪ في أكسدة الأحماض الدهنية مقارنةً بالضوابط. يعزى انخفاض السمنة في فئران أزيل منها FMO1 و 2 و 4 إلى دورة غير مجدبة في تقويض الدهون الثلاثية وإعادة الأسترة. تُظهر هذه النتائج ارتباطاً إيجابياً بين مستويات TMAO والسمنة حيث أتاح إزالة FMO3 نمطاً ظاهرياً مفيداً يستهلك الطاقة.

تشير البيانات إلى أن المستويات المرتفعة من TMAO تعزز مقاومة الأنسولين في الخلايا الشحمية والالتهاب. إشارات الأنسولين الخارجة من الخلايا الشحمية عبر ناقل الجلوكوز GLUT4 و التي تساعد في تنظيم جلوكوز الدم الذي يعوقه TMAO.

أظهرت مكملات TMAO في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي غني بالدهون مقاومة الأنسولين والالتهاب ارتفاع مستويات الأنسولين أثناء الصيام وتقليل التعبير المتتالي للإشارة إلى الأنسولين جنباً إلى جنب مع زيادة علامات الالتهاب.

تضمنت هذه العلامات الأديوكينات المحفزة للالتهابات ، والتي تنظم حساسية الأنسولين في الأنسجة الاستقلابية الأخرى وتزامن مع مقاومة الأنسولين والالتهاب المزمن منخفض الدرجة. تشير هذه النتائج إلى أن ارتفاع TMAO يؤدي بشكل عام إلى تفاقم مقاومة الأنسولين في الخلايا الشحمية ويؤدي إلى الالتهاب أثناء السمنة. على العكس من ذلك ، يرتبط TMAO بتقليل إجهاد ER في الخلايا الشحمية وتحسين حساسية الأنسولين. في إحدى الدراسات ، تنبأت مستويات TMAO في البول قبل التدخل بالسمنة من خلال زيادة الوزن ومؤشر كتلة الجسم والسمنة. ومع ذلك ، بعد 5 أسابيع من اتباع نظام غذائي عالي الدهون ، ارتبطت

زيادة TMAO بانخفاض السمنة. تتوافق هذه النتائج المدهشة مع إجهاد ER منخفض التنظيم ، و الاضطناع الحيوي للدهون ، وإشارات الأنسولين ، وجينات تمايز الخلايا الشحمية. انخفاض مستويات TMAO في الفئران التي أزيلت منها FMO1 و 2 و 4 بنسبة 64 ٪ من تعبير GLUT4 المنخفض مما يشير إلى أن مستويات TMAO مرتبطة بتعبير GLUT4 وقد تفيد في حساسية الأنسولين. نظرًا لعدم ملاحظة هذه التأثيرات في الفئران السليمة ، تدعم هذه الدراسة الفرضية القائلة بأن البيئة الخلوية المجهدة تسبب تأثيرات TMAO التي لا تظهر في الظروف الصحية. على عكس الدراسات السابقة ، توضح هذه الدراسات أن TMAO يمكن أن يحارب بشكل مفيد السمنة التي يسببها النظام الغذائي بنسبة عالية من الدهون عن طريق تحسين حساسية الأنسولين وتقليل إجهاد ER الذي تم توثيقه بشكل أكبر في الأنسجة الأخرى بما في ذلك خلايا الكبد والعضلات والبنكرياس. عندما يتم تجميع دراسات الخلايا الشحمية التي تستخدم نماذج حمية عالية الدهون مماثلة ، فإن الجزء الأكبر يدعم تأثيرات TMAO الضارة ، ولكن هناك القليل من الآثار المفيدة المزعومة. لذلك ، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لتوضيح دور TMAO في وظيفة الخلايا الشحمية.

## 6. تأثيرات TMAO على وظيفة العضلات:

تعد وظيفة العضلات المناسبة أمرًا حيويًا لصحة التمثيل الغذائي وقد يفيد TMAO الأنسجة العضلية تحت الضغط الخلوي. يتم التحقيق في دور البروتين المفيد لـ TMAO في أنسجة العضلات على غرار دراسات خلايا الكبد السابقة. تم تحديد TMAO لأول مرة على أنه مساعد بروتين في الأسماك حيث يتراكم في أنسجة العضلات ويحمي الوظائف الخلوية من تحديات بيئة أعماق البحار بما في ذلك الضغط الاسموزي.

في الدراسات الحركية لإنزيم الأنسجة العضلية الحيوانية ، زاد العلاج بـ TMAO بشكل مفيد من ألفة ركيزة اللاكتات ديهيدروجيناز (LDH). عندما أعاق علاج اليوريا LDH في الأرانب ، استعادته إضافة TMAO للتحكم في المستويات.

كما زاد TMAO من نشاط الموسين Atpase في عضلات الهيكل العظمي للدجاج مرة أخرى ، تم تثبيط نشاط ATPase بواسطة اليوريا وتم استعادته بـ TMAO. تُظهر هذه الدراسات في المختبر أن قدرة مرافق البروتين TMAO مستقلة عن التاريخ التطوري لأن آثارها على استقرار الإنزيم تُلاحظ في الأنواع المختلفة.



نظرًا لأن إجهاد الضغط الهيدروستاتيكي متشابه بين ظروف أعماق البحار وتقلص عضلات القلب أثناء قصور القلب ، فإن تأثيرات TMAO المفيدة على LDH ذات صلة سريريًا. ومع ذلك ، في الفئران المحاكية لقصور القلب ، لم تؤثر مكملات TMAO على البنى الثالثية أو الرابعة من LDH.

في حين أن هذه النتائج في المختبر تسلط الضوء على تأثير TMAO الوقائي المحتمل على نشاط إنزيم العضلات ، قد توفر الدراسات المستقبلية في الجسم الحي اتصالاً أكثر إقناعاً بالظروف الخلوية ذات الصلة سريريًا.

آثار TMAO على عضلة القلب التي تم فحصها في أبحاث أمراض القلب والأوعية الدموية نتائج متغيرة.

في حين أن معظم أبحاث الأمراض القلبية الوعائية تبحث في تأثيرات TMAO على تصلب الشرايين في الأنسجة الوعائية ، فإن بعض الدراسات تبحث في تأثيرات أنسجة عضلة القلب بشكل مستقل عن تلف الأوعية الدموية الذي يتعلق بالصحة الاستقلابية.

تتفاقم الأنماط الظاهرية لوظيفة القلب السيئة بما في ذلك أبعاد جدار البطين المتغيرة ، وقصور القذف ، والقصور الجزئي ، وسماكة الجدار بين البطينين بسبب TMAO.

تضعف وظيفة تقلص واسترخاء عضلة القلب أيضًا بسبب TMAO. تم إطالة انقباض البطين الأيسر وزمن الراحة في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الكربوهيدرات وعالي الدهون.

تم استعادة هذه الأزمنة عن طريق تقليل TMAO عن طريق مثبت إنتاج TMAO المعوي 3،3-ثنائي ميثيل -1-بيوتانول. كان لعضلات القلب الأساسية في الجرذان المزروعة بـ 20 ميكرومتر و 100 ميكرومتر من TMAO أيضًا فترات إعادة إطالة مطولة وقللت القصور الجزئي.

هذه النتائج تربط TMAO بفسل القلب. على العكس من ذلك ، فإن خزعة من الأذينة البشرية المزروعة بتراكيز دوائية من 300 ميكرومول إلى 3 مليمول TMAO زادت من التوتر الانقباضي ومعدل الراحة.

يُعزى هذا الانقباض المحفز إلى زيادة إشارات الكالسيوم في أنسجة القلب الأولية للحيوانات المزروعة بمزيد من TMAO الفسيولوجي 20-100 ميكرومول. علاوة على ذلك ، جمعت الفئران المكملة لـ TMAO TMAO في أنسجة القلب والتي تزامنت مع تحسن استقلاب طاقة الميتوكوندريا . تشير دراسات أخرى إلى أن (TMA) ، وليس TMAO ، ضار بوظيفة القلب ، ولكن لم يتم إثبات تراكم (TMA) في أنسجة القلب. نظرًا لأن هذه

الدراسات تظهر أن TMAO يمكن أن يخفض ويعزز وظيفة الانقباض ، فمن غير الواضح ما إذا كان TMAO مفيدًا أم ضارًا لعضلة القلب. في النماذج الحيوانية ، يغير TMAO الخلايا العضلية القلبية بطرق يحتمل أن تكون مفيدة أو ضارة. يزيد TMAO من تضخم القلب الذي قد يزيد بشكل مفيد من النتاج القلبي ، ولكن يمكن أن يؤدي إلى تفاقم قصور القلب عندما يقترن بالتليف وترسب الكولاجين والالتهاب.

زادت الخلايا الليفية القلبية المزروعة بـ 10 ميكرومول و 50 ميكرومول و 100 ميكرومول من TMAO من التضاعف والحيوية. زادت الحيوانات المدعمة بالـ TMAO والكولين من وزن القلب إلى نسب وزن الجسم وتليف خلايا عضلة القلب. يزيد TMAO أيضًا من خطر الإصابة بفشل القلب عن طريق تغيير استخدام الطاقة في أنسجة القلب. كما أظهرت الخزعات القلبية المأخوذة من الفئران والتي تم تغذيتها على نظام غذائي عالي الدهون عالي الكربوهيدرات بمستويات مرتفعة من TMAO زيادة في التليف وعلامات الالتهاب.

تتوافق علاجات TMAO مع مستويات ROS والالتهاب آت المرتفع في الخلايا المزروعة. في العضلات الملساء الوعائية ، تسببت علاجات TMAO في تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية في الميتوكوندريا وزيادة الالتهاب مع تقليل تنظيم نظام الحماية الداخلي المضاد للأكسدة .

تتناقض دراسات أخرى مع هذه التقارير التي تفيد بأن TMAO يؤدي إلى تدهور صحة القلب من خلال الإبلاغ عن عدم وجود تغيير في خلايا عضلة القلب المعالجة بـ TMAO أو قابلية بقاء خلايا العضلات الملساء أو مستويات ROS.

أخيرًا ، لاحظت إحدى الدراسات آثارًا مفيدة حيث أظهرت خلايا عضلة القلب من الفئران المصابة بارتفاع ضغط الدم المضاف إليها TMAO انخفاض تضخم وتليف.

لذلك ، في حين أن العديد من الدراسات تدعم الفرضية القائلة بأن TMAO يؤدي إلى تضخم القلب الضار من خلال التليف والالتهاب وتراكم ROS ، فقد تم الإبلاغ أيضًا عن تأثيرات TMAO المفيدة المحتملة على خلايا عضلة القلب.

في سياق التمثيل الغذائي ، تساعد وظيفة الأنسجة العضلية الحساسة للأنسولين على تنظيم الكربوهيدرات في الجسم بالكامل وتوازن الطاقة الدهنية. تسلط دراسات مختلفة الضوء على أن TMAO يغير حساسية الأنسولين في العضلات والهيكل العظمي. لكنهم يبلغون عن آثار سلبية وإيجابية. في الفئران التي تمت تغذيتها بنظام TMAO عالي الدهون ، تم تثبيط سلسلة إشارات الأنسولين في الأنسجة العضلية.

تم تنظيم الجينات المولدة للجلوكوز التي يتم تثبيتها عادةً بواسطة الأنسولين في العضلات والأنسجة الاستقلابية الأخرى للفئران المكملة TMAO ، مما يشير إلى وجود صلة بين TMAO ومقاومة الأنسولين.

أدى تقليل TMAO عن إزالة FMO1 و 2 و 4 و 5 إلى إنتاج فئران أصغر حجمًا مع زيادة قدرة التمرين واستراحة إنفاق الطاقة عن طريق زيادة معدلات أكسدة الأحماض الدهنية في العضلات والتي من المفترض أن تربط مستويات TMAO المرتفعة بمقاومة الأنسولين.

على النقيض من ذلك ، في القروء المقاومة للأنسولين الناتجة عن التغذية المفرطة ، تتوافق مستويات TMAO المرتفعة في المصل مع فرط شحميات الدم في العضلات والهيكل العظمي مما يشير إلى أن تكوين الدهون الناجم عن الأنسولين كان وظيفيًا.

حسن TMAO في تراكم الجليكوجين المحفز في خلايا عضلة القلب الأولية للجرذان. على الرغم من بعض الجدل ، فإن غالبية البيانات حول حساسية الأنسولين تظهر أن TMAO يحفز استقلاب كربوهيدرات. ودهون العضلات المرتبط بمقاومة الأنسولين وفشل القلب.

ومع ذلك ، نظرًا لأن تأثيرات الأنسجة العضلية TMAO تتضمن تغييرات مفيدة في نشاط الإنزيم ووظيفة الانقباض ، فهناك جدل حول الدور الرئيسي لـ TMAO ويتطلب مزيدًا من البحث.

## 7. تأثيرات TMAO على إدارة نسبة الجلوكوز في الدم:

يعد سوء تنظيم جلوكوز الدم سمة مميزة لأمراض التمثيل الغذائي. يدير الهرمونات المنظمة هرمون الأنسولين والجلوكاجون وظائف التمثيل الغذائي في جميع أنحاء الجسم لتنظيم مستويات الجلوكوز في الدم. نظرًا لأن TMAO لا يغير مستويات الجلوكاجون ، يركز البحث على آثاره على إفراز الأنسولين وإشاراته (الشكل 3).

تقع خلايا بيتا داخل البنكرياس في جزر لانجرهانس ، خلايا بيتا تطابق إفراز الأنسولين مع مستويات السكر المرتفعة في الدم لتحفيز امتصاص الجلوكوز في الأنسجة المستهدفة سريعة الاستجابة بما في ذلك الخلايا الكبدية والخلايا الدهنية والأنسجة العضلية كما تمت مناقشته.

في T2D ، ينبع ارتفاع نسبة الجلوكوز في الدم من عدم تحمل الجلوكوز في خلايا بيتا ومقاومة الأنسولين في الأنسجة الهدف. لذلك ، يتم فحص هذه الآليات باستخدام مرضى السمنة والحيوانات التي تتغذى على نظام

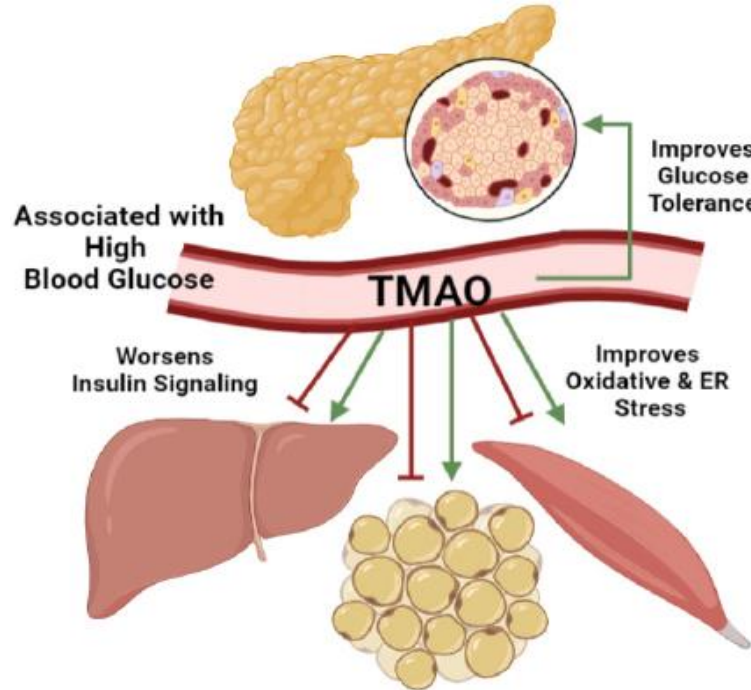
غذائي عالي الدهون والتي تربط TMAO في المصل بأمراض التمثيل الغذائي بما في ذلك السمنة وسكري الحمل و T2D.

في الفئران التي تعاني من السمنة المفرطة بسبب التغذية ، قتل انخفاض TMAO بواسطة إزالة FMO3 ، وزيادة الإفراط في التعبير ، من وزن الجسم ودهون وسادة الدهون.

لوحظ أيضًا هذا الارتباط بين TMAO والسمنة سريريا.

أدى ادخال النظام الغذائي النباتي في مرضى السمنة الذين يعانون من عدم تحمل الجلوكوز إلى خفض مستويات TMAO وتحسين مستويات الجلوكوز في الدم بعد الأكل.

في حين أن هذه الدراسات تربط TMAO بسوء تنظيم جلوكوز الدم النموذجي في أمراض التمثيل الغذائي ، فإن إلقاء نظرة فاحصة على مقاومة الانسجة الهدف للأنسولين وعدم تحمل الجلوكوز في خلايا بيتا ضروري لتحديد آليات TMAO الأساسية.



الشكل (4-2). تأثيرات TMAO على تنظيم جلوكوز الدم. ترتبط المستويات المرتفعة من TMAO في الدم بارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم ، وهي سمة مميزة لأمراض التمثيل الغذائي. يمكن لمقاومة الأنسولين في الأنسجة المستهدفة أو عدم تحمل الجلوكوز في الخلية  $\beta$  أن يفقد هذا

النمط الظاهري. بينما تربط الدراسات الرابطة عمومًا TMAO بتفاقم مقاومة الأنسولين ، فإن الدليل الجزيئي في خلايا الكبد والخلايا الشحمية والعضلات الهيكلية منقسم. تبحث إحدى الدراسات في تأثيرات TMAO على جزر البنكرياس المحتوية على خلية بيتا وتفيد بتحسين تحمل الجلوكوز مما يؤدي إلى خفض نسبة الجلوكوز في الدم بشكل مفيد في حالة T2D.

تظهر الدراسات السريرية والحيوانية تأثيرات متفاوتة لـ TMAO على مقاومة الأنسولين. على الرغم من أن الأنسولين يثبط تعبير FMO3 ، إلا أن تراكم TMAO في ظل ظروف مقاومة الأنسولين قد يغير إشارات الأنسولين بدوره. كما هو موضح سابقًا ، تربط الدراسات الرابطة عمومًا TMAO بتدهور أنماط مقاومة الأنسولين. في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة ، ترتبط زيادة مستويات TMAO بارتفاع مستويات الجلوكوز والأنسولين في الدم أثناء الصيام وزيادة مقاومة الأنسولين وفقًا لتقييم نموذج مماثل محاكي لمقاومة الأنسولين (HOMA-IR) عندما عولج المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة بالتمارين الرياضية واتباع نظام غذائي منخفض السعرات ، انخفضت مستويات TMAO بنسبة 30٪ والتي ارتبطت بتحسين حساسية الأنسولين ومعدلات التخلص من الجلوكوز. هذه العلاقة بين مقاومة الأنسولين السريرية و TMAO تتوافق مع الحيوانات التي تتغذى على نظام غذائي عالي الدهون. عكست مستويات TMAO المنخفضة في فئران مزال أزيل منها FMO3 مقاومة الأنسولين كما تم قياسها بواسطة مستويات الجلوكوز والأنسولين في الدم. في الواقع ، فإن الدراسات الاستقلابية في الفئران البدينة والمقاومة للأنسولين تحدد TMAO و FMO3 كعلامات على التغير في التمثيل الغذائي . لذلك، يرتبط TMAO عمومًا بتدهور مقاومة الأنسولين وارتفاع مستويات السكر في الدم.

ومع ذلك، عندما يتم فحص تأثيرات TMAO على إشارات الأنسولين عن كثب في خلايا الكبد والخلايا الدهنية والعضلات الهيكلية، فإن الدليل الجزيئي متضارب. بينما يتم الإبلاغ عن التأثيرات الإيجابية والسلبية لـ TMAO على إشارات الأنسولين في هذه الأنسجة، فإن أفضل وصف للآليات الجزيئية كان في الدراسات الكبدية. ومن المثير للاهتمام أن TMAO يقلل من تنظيم سلسلة إشارات الأنسولين الكبدي، ولكنه يقلل بشكل مفيد من الإجهاد التأكسدي واجهاد ER المرتبط بمقاومة الأنسولين.

بإمكانكم تشيير دراسات أخرى إلى عدم وجود علاقة بين TMAO والأنسولين. لم يؤثر خفض مستويات TMAO بواسطة إزالة FMO3 و FMO5 في الفئران على مقاومة الأنسولين، ولم يغير إزالة FMO3 الكبدية

من تعبير AKT. لم تكن مستويات TMAO التي يسببها النظام الغذائي في الأشخاص المسنين الأصحاء مرتبطة بقياسات جلوكوز الدم أو الأنسولين أو HOMA-IR أو الهيموغلوبين (HbA1c). تظهر هذه النتيجة أن TMAO قد لا يكون له علاقة سببية بسوء تنظيم جلوكوز الدم أو أن تأثيرات TMAO تختلف في الحالات الصحية مقابل الحالات المرضية. لذلك ، بينما يرتبط TMAO عمومًا بتدهور مقاومة الأنسولين وارتفاع مستويات الجلوكوز في الدم ، هناك دليل جزيئي على تأثيرات TMAO المفيدة والضارة على إشارات الأنسولين في الأنسجة المستهدفة.

يعتمد أيضًا تنظيم جلوكوز الدم في الجسم بالكامل على تحمل الجلوكوز في خلايا البنكرياس وإفراز الأنسولين. كأنسجة تستشعر المغذيات، تعمل خلايا بيتا على ربط إفراز الأنسولين بمستويات مرتفعة من الجلوكوز في الدم. تُعد وظيفة خلية بيتا المعوقة، التي يتم قياسها من خلال اختبارات تحمل الجلوكوز في الجسم الحي أو اختبار إفراز الأنسولين المحفز للجلوكوز في المختبر، سمة مميزة لمرض السكري. في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي عالي الدهون، زادت كمالات TMAO من مستويات المصل إلى 17 ميكرومول وتفاقت نتائج اختبار تحمل الجلوكوز بينما أدى تقليل TMAO بواسطة إزالة FMO3 إلى تحسين الأداء. على الرغم من أن هذه الدراسات تسلط الضوء على العلاقة بين TMAO وسوء تنظيم الجلوكوز في الدم، إلا أنها لا تقيس وظيفة خلية  $\beta$  بشكل مباشر. تشير دراسة واحدة فقط أجريت على الفئران عالية الدهون التي تتغذى على النظام الغذائي باستخدام مضخة الوريد TMAO المستمرة إلى أن TMAO يحسن مستويات الجلوكوز في الدم من خلال تحسين تحمل الجلوكوز في الخلية  $\beta$  ووظيفتها. بالمقارنة مع شواهد محتملة، كان لدى الفئران المعالجة بـ TMAO مستويات أفضل من الجلوكوز والأنسولين في الدم أثناء اختبار تحمل الجلوكوز.

ومن المثير للاهتمام، أن TMAO لم يظهر أي تأثير على تحمل الجلوكوز في الظروف الصحية، ومرة أخرى دعم هذه الظروف المسببة للأمراض أوضح تأثير TMAO الفريد الذي لا ينعكس في السياقات الصحية.

في حين أن هذه الدراسة تقترب من وظيفة إفراز الأنسولين في الفئران T2D ، هناك حاجة إلى تجارب مستقبلية للخلية لقياس تأثيرات TMAO المباشرة.

لذلك، في حين أن TMAO لها تأثيرات متغيرة على تنظيم الجلوكوز في الدم بحيث ترتبط بشكل عام بمقاومة الأنسولين في الأنسجة المستهدفة بينما قد تفيد وظيفة الخلية  $\beta$  في ظل ظروف T2D.

## الفصل الثالث

### TMAO: كيف تساهم جراثيم الأمعاء في فشل القلب

#### 1.3. المقدمة:

فشل القلب (HF) هو المرحلة النهائية لأنواع مختلفة من أمراض القلب والأوعية الدموية (CVDS) وهو سبب شائع للإعاقة والوفاة. على الرغم من التطورات الحديثة في الأدوية الجديدة والاستراتيجيات العلاجية ، فإن الإنذار العام للمرضى الذين يعانون من HF لا يزال ضعيفًا ، وهو ما ينعكس بشكل أساسي في ارتفاع معدل الوفيات.

الآليات الفيزيولوجية المرضية لمرض HF معقدة للغاية ، بما في ذلك ديناميكا الدم غير الطبيعية ، وتفعيل نظام الغدد الصم العصبية ، وإعادة النمذجة القلبية ، والاستجابة الالتهابية ، إلخ.

يُعتقد تقليديًا أن تنشيط مسارات الغدد الصم العصبية الذي يتألف من نظام الرينين - أنجيوتنسين - الألدوستيرون ، والجهاز العصبي الودي ، ونظام الببتيد المدر للصوديوم ، هو السبب الرئيسي لـ HF. سيؤدي ذلك إلى سلسلة من عمليات إعادة تشكيل عضلة القلب المرضية مثل تضخم عضلة القلب ، وموت الخلايا المبرمج ، وترسب البقايا خارج الخلية والتليف الناتج. لذلك ، تعتمد استراتيجيات العلاج الحالية بشكل أساسي على تثبيط الغدد الصم العصبية (كل من الجهاز العصبي والغدد الصماء في الهيكل أو الوظيفة). ومع ذلك ، لا يزال استكشاف الآليات الكامنة وراء تطوير HF وتقدمها جارياً. من المهم بشكل خاص توضيح الآليات الجزيئية التي يتطور من خلالها HF ، وتحديد الوسطاء الأساسيين ، ومواصلة استكشاف أهداف علاجية محتملة جديدة لتقليل المرض والأعباء الاقتصادية المرتبطة بالـ HF. تشير الأدلة الحديثة إلى الأهمية المحتملة لميكروبات الأمعاء ومستقبلاتها في التوسط أو تعديل فيزيولوجيا مرض HF. تشير فرضية القناة الهضمية لـ HF إلى أن انخفاض النتاج القلبي وتغيير الدورة الدموية الجهازية سيسهم في نقص تدفق الدم في الأمعاء ونقص تروية

الغشاء المخاطي. قد يؤدي ضعف حاجز الأمعاء بدوره، إلى زيادة نفوذية القناة الهضمية ، وتسهيل انتقال الكائنات الدقيقة ، والسماح بوجود المستقلبات الميكروبية في الدورة الدموية ، مما يؤدي في النهاية إلى التهاب مزمن منخفض الدرجة في مرضى HF.

أظهر الباحثون لأول مرة- استنادًا إلى التحليل الاستقلابي عام 2013 - أن ثلاثي ميثيل أمين-N وكسيد (TMAO) ، وهو مستقلب جزيئي مشتق من ميكروبيوتا الأمعاء، تنبأ بزيادة خطر الإصابة بأحداث القلب والأوعية الدموية في 4007 من مرضى القلب المستقرين الذين يخضعون لتصوير الأوعية التاجية الاختياري. تلعب بكتيريا الأمعاء دورًا إلزاميًا في تحويل الكولين الغذائي إلى ثلاثي ميثيل أمين (TMA)، والذي يدخل في الدورة الدموية قبل أن يتأكسد لاحقًا إلى TMAO في الكبد. في الأونة الأخيرة، برز TMAO كوسيط مهم، يدل على وجود علاقة وثيقة بين ميكروبيوتا الأمعاء والأمراض القلبية الوعائية المتعددة مثل تصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم والسكري واحتشاء عضلة القلب. من اللافت للنظر أن TMAO هي أيضًا علامة إنذار قوية تشارك في تفاقم HF.

تظهر التجارب قبل السريرية اللاحقة أن TMAO قد يؤثر بشكل مباشر على القلب عن طريق إحداث تضخم وتليف عضلة القلب، والتهاب الخلايا البطانية والأوعية الدموية، بالإضافة إلى اختلال وظائف الميتوكوندريا في القلب مما يؤدي إلى تفاقم HF.



### 2.3.2 اضطراب التمثيل الغذائي المعوي في HF:

يتميز HF بانخفاض النتاج القلبي وعدم كفاية إمدادات الدم لتلبية احتياجات الجسم. والأمعاء هي أحد أعضاء الغدد الصماء التي تتأثر بشكل كبير بهذا الانخفاض في إمدادات الدم. سيؤدي نقص التروية واحتقان الدم الناجم عن نقص إمداد الأكسجين في الأمعاء إلى سلسلة من الاضطرابات الاستقلابية.

### 1.2.3 خلل التنسج الوظيفي للأمعاء:

بشكل عام ، تحتوي القناة الهضمية على ميكروبيوتا شديدة التعقيد تلعب دورًا حيويًا في الحفاظ على الصحة عن طريق هضم العناصر الغذائية وإنتاج الفيتامينات والهرمونات والتدخل في استعمار مسببات الأمراض وتشكيل مناعة مخاطية صحية. تعد الأمعاء غزيرة بالدم حيث تحوي 40% من إجمالي الدم الكلي وهي أول عضو يتعرض لنقص التروية وآخر من يتعافى في HF، حيث تكون الزغابات المعوية (والميكروفيلي) عرضة لنقص الأكسجين الوظيفي. بالإضافة إلى ذلك ، قد يؤدي الاحتقان الوريدي الحشوي الناجم عن HF الأيمن أيضًا إلى انخفاض تدفق الدم إلى الخلايا الظهارية المعوية ، مما يؤدي إلى نقص الأكسجة في الخلايا ، والتمثيل الغذائي اللاهوائي ، والإفراط في التعبير عن مبادل الصوديوم / الهيدروجين ، وبالتالي زيادة نقل الصوديوم وخفض درجة الحموضة في اللمعة.

تساهم كل هذه العوامل في نهاية المطاف في تغير مكونات ميكروبات الأمعاء ، والذي يتجلى بشكل أساسي من خلال انخفاض في البكتيرويد و Bifidobacteria ( البكتيريا المشقوقة) وزيادة في Firmicutes و Proteobacteria. علاوة على ذلك ، تم العثور على تراكيز متزايدة من المبيضات المعوية الممرضة مثل السالمونيلا ، والشيجيلا ، والكامبيلوباكتريا في عينات البراز من مرضى HF المزمن (CHF).

لوحظ أيضًا نموًا مفرطًا للبكتيريا والالتصاق في الغشاء المخاطي للأمعاء المرضى الذين يعانون من HF.

يؤدي ضعف الحاجز المعوي إلى حدوث التهاب مزمن. يُعتبر HF مرضًا التهابيًا جهازيًا مزمنًا ، يتجلى في زيادة كبيرة في مستويات السيتوكينات قبل الإلتهابية المختلفة في البلازما. يعد الالتهاب الذي لم يتم علاجه مكونًا رئيسيًا للأمراض القلبية الوعائية ، لكن مصدره لا يزال غير واضح. تشير الدلائل الحديثة إلى أن

الجراثيم المعوية المضطربة وزيادة نفاذية الأمعاء قد تكون محفزات للالتهاب المزمن ، مما يؤدي إلى مزيد من ضعف وظائف القلب.

من الناحية الهيكلية ، يمكن أن يسبب الاحتقان الجهازى في مرضى HF وذمة في جدار الأمعاء ، مما يؤدي إلى زيادة نفاذية الأمعاء. سيؤدي الحاجز الظهاري المعوي الممزق إلى دخول البكتيريا والمنتجات البكتيرية إلى الدورة الدموية.

المرضى الذين يعانون من الحمض النووي البكتيري في الدم المحيطي لديهم مستويات أعلى بشكل ملحوظ من علامات الالتهاب مثل البروتين التفاعلي C شديد الحساسية والإنترلوكين (IL).

يدخل الليفان الداخلي (عديد السكاريد الدهني: LPS) ، وهو مكون سام ومناعي هام في البكتيريا سالبة الغرام ، الدم أيضاً من خلال جدار الأمعاء المتورم وهو محفز قوي للسيتوكينات المفعلة المحفزة للالتهابات في مرضى HF. يحث LPS على إنتاج العديد من العوامل الالتهابية في خلال العمل مباشرة على الخلايا العضية للقلب ، والخلايا الليفية القلبية ، والبالعات من خلال مستقبلات التعرف على مستقبلات نمط 4 Toll-like.

لقد وجدت الدراسات أن مستويات المصل من السيتوكينات المتعددة مثل IL-1 و IL-6 وعامل النخر الورمي (TNF) مرتفعة في مرضى HF وترتبط بأعراض سريرية شديدة ومعدلات بقاء أسوأ.

وفي الوقت نفسه ، تشارك هذه السيتوكينات أيضاً في عملية موت الخلايا المبرمج في عضلة القلب والتضخم والتليف. ومع ذلك ، فإن المحاولات الحالية لعلاج الاستجابة الالتهابية في مرضى HF عن طريق منع السيتوكينات لم تحقق النجاح. وبالتالي ، تم تجنب المزيد من الاهتمام بدور المستقبلات الميكروبية في HF.

### 2.2.3 التغيرات في المستقبلات الميكروبية: التركيز على TMAO: تشير المزيد من الأدلة إلى أن

الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء قد يكون لها تأثيرات جهازية على المضيف عن طريق توليد مستقبلات فعالة بيولوجياً ، مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة ، والأحماض الصفراوية ، و TMAO. تؤثر هذه المستقبلات على صحة الأمعاء والأنظمة الفيزيولوجية الأخرى ، وخاصة الجهاز الدوراني. على الرغم من أن معظم المستقبلات البكتيرية تعتبر صحية في ظل الظروف العادية ، إلا أن المستقبلات الضارة ستزداد عند اختلال توازن ميكروبيوتا الأمعاء ، وقد يكون هذا مرتبطاً بالعمليات المرضية القلبية المرتبطة بال HF. ثبت أن أحد المستقبلات وهو TMAO مرتبط بتشخيص المرضى الذين يعانون من HF.

### 3.3 الإصطناع الحيوي لل TMAO واستقلابه الغذائي :

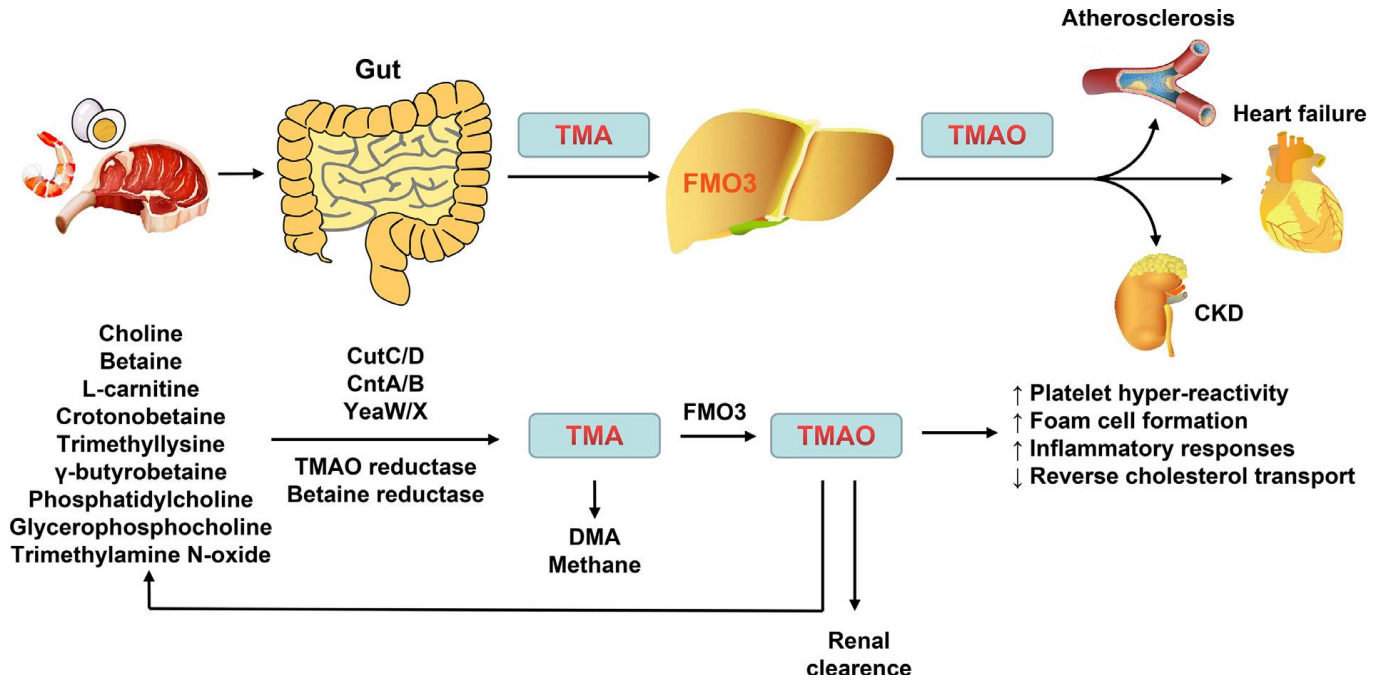
يمكن لميكروبات الأمعاء أن تحول العديد من المغذيات الغذائية إلى ثلاثي ميثيل أمين (TMA).

يدخل معظم ثلاثي ميثيل أمين (TMA) في الدورة الدموية ومن ثم يتأكسد إلى TMAO في الكبد الحاوي على الفلافين أحادي الأكسجين (FMO). يتحلل الفائض مباشرة إلى ثنائي ميثيل أمين (DMA) أو ميثان.

تحتوي عائلة FMO على 5 إنزيمات وظيفية ، و FMO3 هو الإنزيم الرئيسي المحدد للمعدل الذي يشارك في تحويل TMA إلى TMAO ، مع أعلى كفاءة تحويل. تساهم الطفرة الجينية في FMO3 في تقليل أكسدة TMA ، ويتم إفراز TMA المتراكم بشكل مفرط في البول والعرق وعن طريق التنفس ، مما ينتج عنه رائحة "غريبة" قوية. كشفت الدراسات السابقة أن TMAO يمكن أن يتراكم في القلب أو الكلى أو الأنسجة الأخرى ، ويشارك في عمليات بيولوجية مختلفة ، مثل تنشيط تراكم الصفائح الدموية ، وزيادة تكوين الخلايا الرغوية ، وتحفيز الاستجابات الالتهابية ، وتقليل النقل العكسي للكوليسترول. يتم التخلص من غالبية TMAO عن طريق الكلى في معظم الحالات، ويتم اختزال الباقي إلى TMA بواسطة إنزيم اختزال TMAO في القناة الهضمية.

تحتوي اللحوم الحمراء والبيض والأسماك ومنتجات الألبان على السلانف الغذائية لـ TMA بكثرة، مثل الكولين والبيبتين و L-carnitine و crotonobetaine و trimethyllysine و g-butyrobetaine و phosphatidylcholine و glycerophosphocholine و trimethylamine-N-oxide.

يمكن تحويل هذه السلانف إلى TMA عبر إنزيمات ميكروبية معوية معينة. حتى الآن ، تم تحديد 4 أنظمة إنزيمات ميكروبية مختلفة: الكولين- TMA لياز (cutC / D) ، كارنيتين مونوكسيجيناز (cntA / B) ، Betaine reductase ، و TMAO reductase بالإضافة إلى ذلك ، yeaW / X ، وهو متماثل مع cntA / B ويمكنه استخدام مجموعة متنوعة من الركائز ، أيضاً يعزز اصطناع ال TMA (الشكل 1).



الشكل (1-3). التكوّن الحيوي لـ TMAO والتمثيل الغذائي. يتم تحويل المغذيات الغذائية (مثل الكولين) حيويًا إلى TMA بواسطة ليات TMA (أي، cutC / D ، في القناة الهضمية. يدخل معظم (TMA) في الدورة الدموية ويتأكسد بشكل أكبر في TMAO بواسطة FMO3 في الكبد ، ويتحلل الفائض إلى DMA والميثان. يمكن أن يؤدي تعميم TMAO إلى تنشيط فرط تفاعل الصفائح الدموية ، وزيادة تكوين خلايا الرغوة ، وتحفيز الاستجابات الالتهابية ، وتقليل نقل الكوليسترول العكسي. تساهم هذه التأثيرات في تطور تصلب الشرايين أو قصور القلب أو مرض الكلى المزمن. أخيرًا ، يتم التخلص من TMAO بشكل أساسي عن طريق الكلى ، وسيتم تقليل الباقي إلى TMA بواسطة اختزال TMAO.

يمكن أن يؤدي التغيير في تكوين ميكروبيوتا الأمعاء الناتج عن HF إلى تغيير مستويات TMAO الدموية. اكتشف الباحثون 9 سلالات معوية بشرية قادرة على إنتاج TMA ، مثل Firmicutes و Proteobacteria. يتوافق هذا مع نتائج زيادة نسبة سلالات البكتيريا المعوية هذه في مرضى HF ، مما يشير إلى أن التغييرات في ميكروبيوتا الأمعاء قد تؤثر على مستويات TMAO من خلال تنظيم اصطناع TMA المعوي. تجدر الإشارة إلى أن العوامل الوراثية تلعب أيضًا دورًا مهمًا في إنتاج المستقلبات المعوية. كشفت الدراسات أن جينات المضيف تؤثر بشكل مباشر على تكوين ميكروبيوم الأمعاء وتنظم مسارات المناعة والأنماط الظاهرية الاستقلابية.

وجد أن قابلية الإصابة بأمراض مثل السمنة قد ترجع جزئياً إلى الجينات التي يمكن أن تغير ميكروبيوتا الأمعاء. نجح نايتس وآخرون في تحديد الأشكال المتعددة المتعلقة بمرض الأمعاء الالتهابي واقترحوا وجود صلة معقدة بين جينات المضيف والتركييب الميكروبي لهذه الفئة من السكان. في تحليل شامل للجينوم و جينات المضيف، شكلت العوامل الوراثية ما يقرب من 10 ٪ من تباين ميكروبيوم الأمعاء. لذلك ، بناءً على الدور الهام الذي تلعبه الوراثة في تكوين الفلورا المعوية ، من المفترض أنه بالإضافة إلى العوامل البيئية والغذائية والمرضية ، تلعب الوراثة أيضاً دوراً في إنتاج TMAO.

### 4.3 الآليات الامراضية لـ TMAO في HF :

أظهرت العديد من الدراسات التجريبية أن TMAO يؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على القلب ويؤدي إلى تفاقم F (الجدول 1).

**1. تأثير مباشر. يؤثر TMAO على تضخم وتليف عضلة القلب.** الانقباض العرضي المحرض في الابهر لدى الفئران, وهو نموذج راسخ من الفشل الزائد، كانت مستويات TMAO الدموية أعلى بشكل ملحوظ مقارنة بالمجموعات الزائفة المقارنة. أظهر العلماء أنه في الدراسات التي أجريت في الجسم الحي وفي المختبر ، عزز TMAO تضخم عضلة القلب والتليف عبر مسار إشارات Smad3. تم حظر هذا التقدم بواسطة مثبط محدد ل Smad3g هو SIS3. بعد ذلك ، تم العثور على مثبط لإصطناع TMA، 3،3-ثنائي ميثيل-1-بيوتانول (DMB) ليكون قادراً على منع تضخم عضلة القلب والتليف عن طريق تنظيم عامل النمو المحول- p65 Smad3 / (TGF b1) ومسارات إشارات العامل النووي (NF-kB) ، والتي أكدت أيضاً دور TMAO في إعادة نمذجة البطين. بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت الفئران التي تم تغذيتها على TMAO أو الكولين وذمة رئوية أسوأ ، وتمدد البطين الأيسر (LV) ، وتليف قلبي ، ومستويات مرتفعة من الببتيد المدر للصوديوم (BNP) في الدماغ مقارنة بمجموعات الضبط. تم الحصول على نتيجة مماثلة في دراسة أخرى ، حيث أدى TMAO إلى تفاقم التليف الخلالي والتليف حول الأوعية الدموية في عضلة القلب ، بالإضافة إلى تلف المطاوعة والوظيفة القلبية.

**2. يؤدي TMAO إلى استجابة التهابية.** في الفئران التي تم تغذيتها بالكولين ، قام TMAO بتنشيط المسارات الالتهابية مباشرة مثل إشارات NF kB ، مما أدى إلى التهاب خلايا العضلات الملساء الوعائية. علاوة على ذلك ، يمكن أن يعزز تراكم أنواع الأكسجين التفاعلي للميتوكوندريا (mtROS) عن طريق تثبيط

التعبير عن Sirtuin3 (SIRT3) ونشاط سوبروكسيد ديسموتاز 2 (SOD2) ، مما سيؤدي إلى زيادة تنشيط النوكليوتيدات - مجال ربط قليل القلة - مستقبلات تشبه مجال البيرين الذي يحتوي على 3 (NLRP3) جسيمات التهابية. عندما يتم تنشيطها ، فإن الجسيمات الالتهابية NLRP3 تولد IL-1b-18 TIL ، مما يؤدي في النهاية إلى التهاب الخلايا البطانية. بالإضافة إلى ذلك ، أظهر Ma et al أن TMAO نظم التعبير عن جزيء التصاق الخلايا الوعائية 1- (VCAM) عن طريق تنشيط بروتين كيناز NF-kB / (PKC) C ، مما أدى بشكل مباشر إلى خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية يتميز بانخفاض قدرة الشفاء الذاتي وزيادة التصاق الخلية الوحيدة. في دراسة للتحقيق فيما إذا كان تثبيط TMAO يمنع التهاب عضلة القلب ، اكتشف أن TMAO قد يحفز التهاب عضلة القلب عن طريق رفع مستويات TNF-a وخفض مستويات IL-10 ، وبالتالي عكس التأثير الواقي للقلب لممارسة الرياضة على تليف عضلة القلب.

**3. يؤدي TMAO إلى تفاقم الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا.** وجد أنه بعد إطعام الفئران 120 مجم / كجم من TMAO لمدة 8 أسابيع ، أثرت زيادة TMAO في البلازما على استقلاب طاقة القلب ووظيفة الميتوكوندريا من خلال التأثير على أكسدة البيروفات والأحماض الدهنية ، مما أدى في النهاية إلى إعادة تشكيل البطين وتطور HF .

بعد ذلك ، أن TMAO يؤثر على وظيفة الانقباض ومعالجة الكالسيوم داخل الخلايا في خلايا عضلة القلب ، والتي يمكن أن تُعزى إلى تقليل إنتاج الطاقة بسبب خلل الميتوكوندريا الناجم عن TMAO (الشكل 2).

**تأثير غير مباشر.** بالإضافة إلى تلف القلب ، لا ينبغي تجاهل دور وظيفة الكلى في تدهور HF. نظرًا لأن الكلى تلعب دورًا حيويًا في عملية إفراز TMAO ، فإن ضعف وظائف الكلى يرتبط ارتباطًا وثيقًا بمستويات TMAO في البلازما.

أظهرت البيانات المأخوذة من دراسة فرامنغهام للقلب أن زيادة TMAO ساهمت بشكل مباشر في التليف الخلوي الكلوي والخلل الوظيفي ، مما يعزز احتباس الصوديوم والماء. كل هذه الآليات الفيزيولوجية المرضية يمكن أن تتفاعل في حلقة مفرغة تزيد من تفاقم HF. بالنسبة للمسببات ، فإن نقص تروية عضلة القلب أو الاحتشاء هو السبب الرئيسي ل HF.

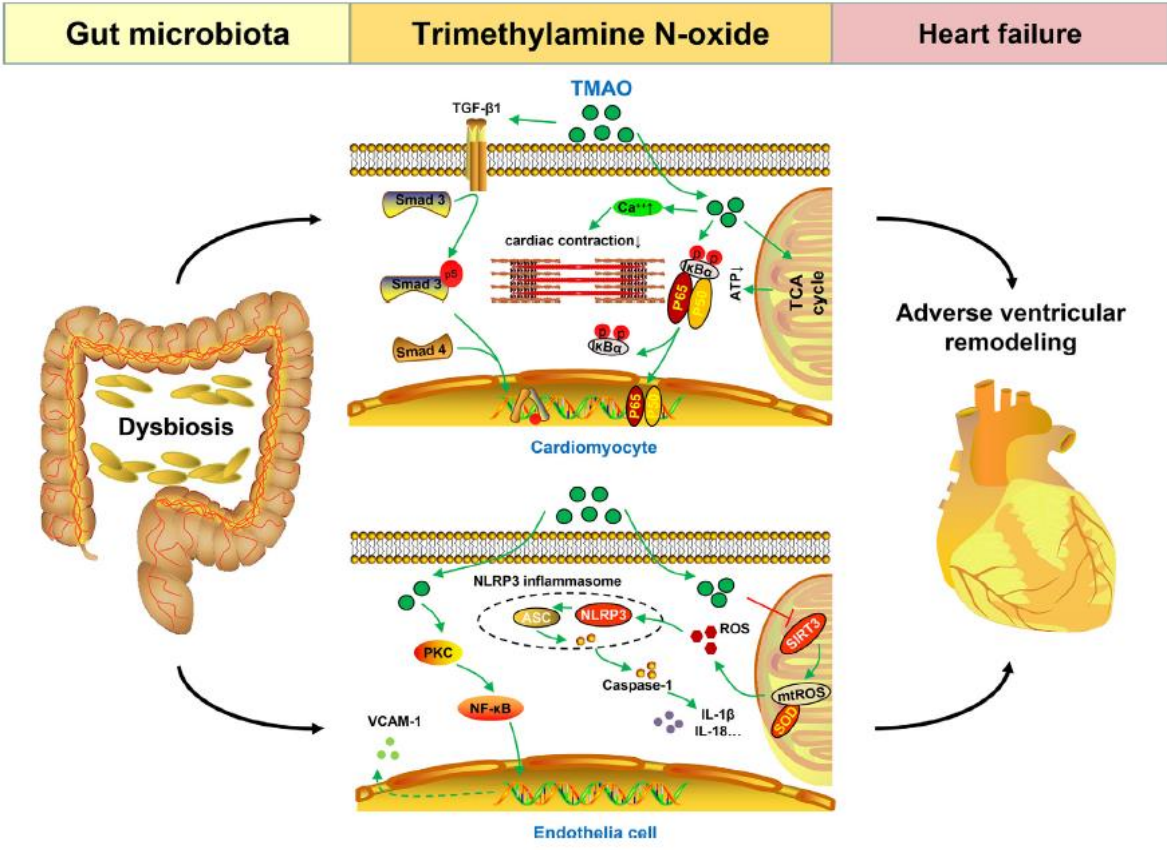
أشارت الدراسات إلى أن TMAO يحفز بشكل كبير فرط تفاعل الصفائح الدموية ويزيد من خطر الإصابة بتجلط الدم ، والذي يمكن أن يؤدي إلى احتشاء الأنسجة. وجد أن TMAO عزز تكوين الخلايا الرغوية وأدى إلى تصلب الشرايين. تشارك جميع العمليات المرضية المذكورة أعلاه في حدوث نقص تروية عضلة القلب أو احتشاء ، مما يؤدي إلى تفاقم نقص التروية HF.

المؤلفون (سنة)	الأنواع / الخلايا	النتائج الرئيسية
التأثير المباشر (2018) Li et al	الجرذان	عزز TMAO تضخم وتليف عضلة القلب عبر مسار إشارات Smad3.
(2020) Wang et al	الفئران	3،3-dimethyl-1-butanol قللت إعادة نمذجة القلب عن طريق تقليل مستويات TMAO في البلازما، والتي نظمت بشكل سلبي إشارات TGF-b1 / Smad3 ومسارات إشارات p65 NF-kB.
Organ et al(2016)	الفئران	أظهرت الفئران التي تم تغذيتها على TMAO أو الكولين اتساعاً مرضياً في البطين الأيسر، وانخفاض نسبة الدققة في البطين الأيسر، وزيادة مستويات BNP الدموية، وحدث وذمة رئوية وتليف عضلة القلب.
Seldin et al(2016)	الفئران	عزز TMAO تجنيد الكريات البيض المفعلة للخلايا البطانية. كان تنشيط إشارات NF-kB ضرورياً لـ TMAO للحث على التعبير الجيني الالتهابي.
Sun et al(2016)	الخلايا البطانية للوريد السري البشري	تسبب TMAO في حدوث التهاب واختلال وظيفي بطاني عن طريق تنشيط الجسيمات الالتهابية ROS-TXNIP .NLRP3.

Chen et al(2017)	الخلايا البطانية للوريد السري البشري والفئران	عزز TMAO التهاب الأوعية الدموية عن طريق تنشيط الجسيمات الإلتهايبية NLRP3، والذي تم التواسط فيه من خلال تنشيط SIRT3-SOD2- مسار الإشارات الميتوكوندرية ROS.
Ma et al(2017)	الخلايا البطانية للوريد السري البشري	كان تأثير TMAO على الخلل البطاني يُعزى جزئياً إلى تنشيط PKC / NF-kB ، مما أدى إلى ارتفاع التعبير عن VCAM-1 والتصاق وحيدات الخلايا.
Makrecka-Kuka et al (2017)	الفئران	قلل تركيز TMAO من أكسدة البيروفات والأحماض الدهنية في الميتوكوندريا القلبية.
Savi et al(2018)	الجرذان	كان لـ TMAO تأثير سلبي مباشر على وظيفة انقباض عضلة القلب والتعامل مع الكالسيوم داخل الخلايا.
Tang et al(2015)	الفئران	عزز TMAO الغذائي التليف والخلل الوظيفي الكلوي.
Zhu et al(2016)	الفئران	زاد TMAO مباشرة من فرط حساسية الصفائح الدموية وتشكيل الجلطة.
Wang et al(2011)	الفئران	عززت المكملات الغذائية للفئران مع TMAO تنظيم العديد من مستقبلات البلاعم الكانسة المرتبطة بتصلب الشرايين.

الجدول (1-3). الآليات الفيزيولوجية المرضية الرئيسية لـ TMAO في قصور القلب: بشكل مباشر وغير مباشر





الشكل (2-3). يسبب TMAO ضررًا مباشرًا للقلب. لقد ثبت أن سوء وظيفة الجراثيم المعوية تحدث مع زيادة مستويات TMAO المنتشرة في خلايا عضلة القلب، ينشط TMAO مسارات إشارات TGF- $\beta$ 1 / Smad3 و p65 NF- $\kappa$ B ويقلل استقلاب الطاقة ووظيفة الميتوكوندريا من خلال التأثير على أكسدة البيروفات والأحماض الدهنية، والتي تشارك في دورة حمض الكربوكسيل (TCA). كما أنه يؤثر سلبيًا على وظيفة انقباض عضلة القلب ومعالجة الكالسيوم داخل الخلايا. في الخلايا البطانية، يحفز TMAO إطلاق IL-1 $\beta$  و IL-18 عن طريق تنشيط مسار SIRT3-SOD2 وتنشيط الجسيمات الإلتهايبية NLRP3. كما أنه يعزز الخلل البطاني عن طريق تنشيط مسار PKC / NF- $\kappa$ B / VCAM-1. مجتمعة، تساهم هذه الآليات في النهاية في تطور HF.

### 4.3 TMAO كعلامة إنذار لـ HF:

تم إثبات أن TMAO علامة واعدة لمخاطر القلب والأوعية الدموية ، وتمثل أداة مستقلة للتنبؤ بالأحداث السيئة في المرضى الذين يعانون من HF.

**AHF و CHF.** قام سوزوكي وآخرون أولاً بتقييم دور TMAO في HF الحاد (AHF) ووجدوا أن TMAO الدموي كان علامة للتنبؤ بالوفاة والموت / HF في غضون سنة واحدة. ومع ذلك ، بعد ضبط علامات وظائف الكلى ، فقد TMAO القدرة على التنبؤ المستقل ، ربما بسبب الارتباطات المهمة بين TMAO وعلامات وظائف الكلى (اليوريا ومعدل الترشيح الكبيبي).

أدى الجمع بين TMAO وخوارزمية المخاطر السريرية الحالية إلى تحسين تصنيف خطر الوفيات داخل المستشفى ، وإضافة (NTproBNP) N-terminal pro BNP إلى هذا النموذج حسن من كفاءة التنبؤ بالوفاة / HF في غضون سنة واحدة. علاوة على ذلك ، حددت هذه الدراسة أيضاً أن المرضى الذين لديهم مستويات متزايدة من كلا الواسمين (TMAO و NT-proBNP) لديهم أعلى مخاطر للوفاة / HF.

في الآونة الأخيرة ، بعد التحقيق حول ما إذا كان الارتباط بين مستويات TMAO ونتائج HF يتأثر بالعرق ، وجد هذا الفريق أن المستويات المرتفعة فقط من TMAO في مرضى القوقاز أظهرت ارتباطاً متزايداً بالنتائج السلبية ، ولكن ليس في المرضى غير القوقازيين. ومع ذلك ، فإن البيانات السريرية حول TMAO في AHF محدودة للغاية ، وهناك حاجة إلى التحقق من الصحة في دراسة أكبر متعددة المراكز مع مجموعة أوسع للحصول على معلومات إضافية وتعزيز فهمنا للتطبيق السريري لـ TMAO في تقييم نتائج ما بعد القبول في مرضى AHF.

الدراسات التي أجريت على TMAO في HF المزمن أكثر تعمقاً. في دراسة أجريت على 720 مريضاً مستقرًا يعانون من قصور القلب الاحتقاني ، تم تحديد العلاقة بين مستويات TMAO المرتفعة والأحداث القلبية الوعائية لأول مرة. بالمقارنة مع الأشخاص المطابقين للعمر والجنس بدون HF ، كان لدى مرضى CHF مستويات أعلى بكثير من TMAO والتي ارتبطت بزيادة خطر الوفيات بمقدار 3.4 أضعاف. حتى بعد تعديل عوامل الخطر التقليدية ومؤشرات القلب الكلوية ، لا يزال من الممكن أن تتنبأ المستويات المرتفعة من TMAO بزيادة خطر الوفاة خلال 5 سنوات. لاحظت دراسة أخرى أنه بالإضافة إلى TMAO ، يبدو أن كل من الكولين

والبيتين يشاركان في تفاقم الخلل الانبساطي للبطين الأيسر LV. ومع ذلك ، أظهرت مستويات TMAO المرتفعة فقط قيمة إنذارية سيئة بعد ضبط المعالم القلبية الرئوية.

تم الإبلاغ عن نتيجة مماثلة لاحقًا في مجموعة نرويجية ، حيث ارتبطت مستويات TMAO الدموية في مرضى CHF بتصنيف جمعية القلب في نيويورك ، و المسببات الإقفارية ، والوفيات ، ومعدل البقاء على قيد الحياة بعد زراعة القلب. استقصت دراسة BIostat-CHF (البحث البيولوجي حول العلاج الشخصي **لقصور القلب الاحتقاني**) أولاً استجابة مستويات TMAO للعلاجات واكتشفت أن الأدوية الحالية القائمة على المبادئ التوجيهية لـ CHF قد لا تؤثر على مستويات TMAO الدموية. أظهر المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من TMAO في الحد الأساسي وما يتبعه نسبة بقاء أعلى ؛ ومع ذلك ، كانت مستويات TMAO المرتفعة المستمرة قبل وبعد العلاج مرتبطة بمعدل وفيات أعلى. كانت هذه المجموعة عبارة عن دراسة متعددة المراكز شملت 11 دولة في أوروبا ، واستكشفت دراسة أخرى تستند إليها تأثير العوامل الجغرافية على مستويات TMAO. لقد وجد أنه حتى بعد التعديل من أجل الالتباس ، اختلفت مستويات TMAO حسب المنطقة وكانت علاقاتها مع نتائج HF مختلفة أيضًا.

**HFrEF و HFpEF**. يتم تصنيف الأنواع الفرعية HF على أنها HF مع جزء قذف محفوظ (HFpEF) و HF مع كسر قذف منخفض (HFrEF) بناءً على الجزء المقذوف من البطين الأيسر (LVEF) LV. ألياتهم الفيزيولوجية المرضية والتشخيص مختلفان تمامًا.

لاستكشاف دور TMAO في كلا النوعين HF ، وجدت دراسة سريرية لـ 823 مريضًا أن المستويات المرتفعة من TMAO تنبأت بأحداث القلب والأوعية الدموية في مرضى HFrEF ، ولكن ليس في مرضى HFpEF.

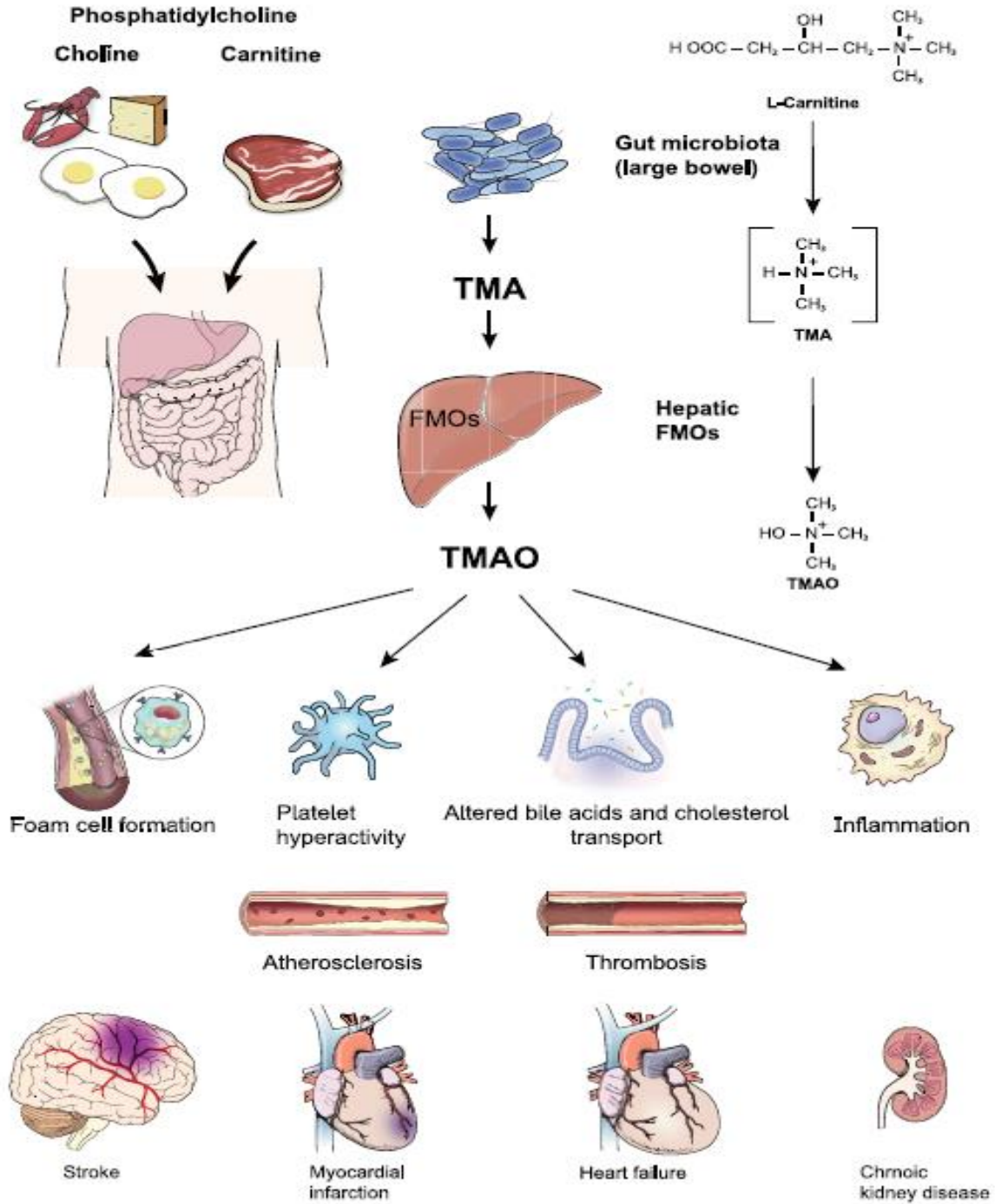
على العكس من ذلك ، في دراسة أخرى تركز على HFpEF ، ساهمت مستويات TMAO في التقسيم الطبقي للمخاطر لمرضى HFpEF ، خاصة عندما لم تكن مستويات BNP عالية. علاوة على ذلك ، اقترح المؤلف أن الجمع بين تركيزات BNP و TMAO سيوفر معلومات تنبؤية أكثر قيمة لمرضى HFpEF. نظرًا لأن نتائج الدراساتين معاكسة ، يلزم إجراء مزيد من التحقيقات لتوضيح القيمة المحددة لـ TMAO في مرضى HFpEF.

### 5.3 قصور قلب متقدم.

قد يمثل المرضى الذين خضعوا لعملية زراعة القلب مجموعة فرعية من السكان الذين يعانون من HF متقدم. في دراسة مزدوجة التعمية متعددة المراكز ومفتوحة التسمية ، تم تقييم المستويات الدموية من Y-butyrobetaine (YBB) و TMAO و carnitine و trimethyllysine (TML) في المرضى الذين تلقوا زراعة القلب ووجدوا أن المستويات المرجعية لـ TMAO ، الكارنيتين و TML في متلقي زراعة القلب كانت أعلى مجموعة الشواهد.

خلال السنوات الثلاث التالية من المتابعة ، ارتبطت مستويات TMAO في البلازما ارتباطاً سلبياً بوظيفة الكلى ؛ ارتبطت زيادة مستويات YBB و TML بالتغيرات في حجم العصيدة الكلي في غضون 3 سنوات ؛ ارتبطت زيادة مستويات YBB والكارنيتين من القيمة المرجعية خلال عام واحد بارتفاع معدل الرفض الحاد خلال عام واحد من الزرع. في الأونة الأخيرة ، استكشفت دراسة مقطعية التغيرات في الجراثيم المعوية والبيئة الالتهابية في مرضى HF المتقدمين بعد جهاز مساعدة البطين الأيسر (LVAD) أو زرع القلب ، ووجدت أن تنوع جراثيم الأمعاء انخفض ، بينما زاد التسمم الداخلي والالتهاب الجهازى.

تشير هذه النتيجة إلى أن استعادة حركية الدم مسؤولة جزئياً فقط عن تحسين الحالة العامة لـ HF ، ومن الضروري الانتباه إلى النوع الجديد من الشراكة الخلل الالتهابي-المعوي.



الشكل (3-3). إنتاج أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO) والارتباط بتصلب الشرايين والتخثر الناتج عن أمراض القلب والأوعية الدموية. يتم إنشاء Trimethylamine (TMA) عن طريق عمل لياز TMA في ميكروبيوتا الأمعاء من العناصر الغذائية المحتوية على TMA (مثل الكولين ، الفوسفاتيديل كولين ، إل-كارنيتين). بعد ذلك ، يتأكسد (TMA) بشكل سريع إلى TMAO عن طريق الكبدي المحتوي على الفلافين monoxygenases (FMOs). يعزز TMAO تكوين خلايا رغوة البلاعم ، وتطوير فرط نشاط الصفائح الدموية ، وتغيير الأحماض الصفراوية ونقل الكوليسترول ، وتفعيل مسار الالتهاب. ترتبط جميع العوامل بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بما في ذلك السكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب وفشل القلب الاحتقاني وأمراض الكلى المزمنة.

## الفصل الرابع

### الاستراتيجية العلاجية

#### 1.4 محور GUT-TMAO-HF كهدف علاجي محتمل لـ HF:

أظهرت الأدلة الناشئة من مجموعات مختلفة والملاحظات السريرية العلاقة بين اضطراب الجراثيم المعوية ، ومستوى TMAO المنتشر ، وقابلية الإصابة ب HF ، مما يشير إلى أن محور القناة الهضمية- TMAO- HF هو هدف علاجي جديد وجذاب لعلاج HF (الجدول 2).

**التدخل الغذائي.** ترتبط مستويات TMAO في البلازما ارتباطاً وثيقاً بالنظام الغذائي ، وكيف أن تأثير الغذاء على مخاطر الأمراض القلبية الوعائية كان منذ فترة طويلة مسألة ذات أهمية في المجتمع العلمي. نظراً لأن تركيبة ميكروبيوم الأمعاء تتقلب بشكل كبير طوال دورة الحياة ، فمن المرجح تعديلها من خلال التدخلات الغذائية ، والتي ستؤدي إلى تغييرات سريعة وكبيرة في مغذيات معينة.

ثبت أن النظام الغذائي الغربي ، الغني بالدهون المشبعة ، والبروتين الحيواني ، والسكريات ، يساهم في سوء وظيفة المكروبات المعوية ، ومستويات TMAO في البلازما المنتظمة، وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. علاوة على ذلك ، فإن الاستهلاك المفرط للبيض والأسماك سيؤدي أيضاً إلى ارتفاع مستويات TMAO في البلازما والبول بشكل ملحوظ. ومع ذلك ، فإن نظام البحر الأبيض المتوسط الغذائي ، الذي يتميز بتناول كميات كبيرة من الفواكه والخضروات والمكسرات والحبوب الكاملة وكميات محدودة من اللحوم والبيض والسكر ، من المرجح أن يعزز حالة الميكروبات المعوية المثلى ويقلل بشكل كبير من حدوث HF. أظهرت مراجعة منهجية وتحليل عشوائي للتجارب مع شواهد (RCTs) أن النظام الغذائي للبحر الأبيض المتوسط قلل من حدوث HF بنسبة 70٪ . وبالمثل ، أظهرت دراسة استذكارية على 3215 امرأة بعد سن اليأس ميلاً لأن ترتبط حمية البحر الأبيض المتوسط بخفض معدل وفيات HF ، وإن لم يكن بدرجة ذات دلالة إحصائية معتبرة. ومع ذلك ، يرتبط النظام الغذائي لوقف ارتفاع ضغط الدم (DASH) ارتباطاً وثيقاً بانخفاض معدل وفيات HF. اقترح تحليلاً آخر أن كلاً من نظام DASH والنظام الغذائي للبحر الأبيض المتوسط قد يؤديان إلى تقليل معدلات الإصابة ب HF وربما يساهمان في الوقاية الثانوية. بالإضافة إلى ذلك ، تم الإبلاغ عن أن اتباع نظام غذائي غني بالألياف منع تطور HF وحسين إعادة نمذجة القلب بشكل فعال.

وجد أنه بالنسبة لمرضى HF ، قد يكون اتباع نظام غذائي نباتي غني بالفواكه والخضروات والفاصوليا والقمح الكامل مفيدًا؛ بينما دور المكسرات ومنتجات الألبان والدواجن مثير للجدل. ومع ذلك ، يبدو أن اللحوم الحمراء أو المصنعة والبيض والكربوهيدرات المكررة ضارة.

في تحليل مقطعي لاحق بعد الوفاة ، أظهر المشاركون الذين كانوا على حمية البحر الأبيض المتوسط مستويات أقل من TMAO في البول. دعمت دراسات أخرى هذه النتيجة ، حيث أظهرت أن تقليل تناول اللحوم الحمراء وتناول الدهون وزيادة استهلاك الألياف يمكن أن يخفض مستويات TMAO في البلازما ويخفف من إعادة نمذجة البطين. اكتشف مؤخرًا أن سحب TMAO من الغذاء يحسن إعادة النمذجة في HF ويحسن وظيفة القلب ، وأن استخدام مثبط الكولين الميكروبي TMA lyase يخفف من قصور القلب الناجم عن نظام الكولين الغذائي ، مما يشير إلى أن استراتيجيات تقليل مستويات TMAO الدموية قد تعاكس الآثار السلبية للكولين الغذائي و TMAO على HF. بشكل عام ، النظام الغذائي الصحي هو الطريقة الأكثر فعالية من حيث التكلفة للوقاية من HF وعلاجه من خلال التأثير الإيجابي على ميكروبيوتا الأمعاء. العلاج الواعد في المستقبل هو إجراء مراقبة مخصصة لـ TMAO وتقديم المشورة الغذائية بناءً على الأفراد وظروفهم.

## 2.4 البروبيوتيك والبريبايوتكس.

البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية مفيدة لصحة الأمعاء. يلعبون دورًا أساسيًا في تغيير تكوين الجراثيم المعوية ، والحفاظ على التوازن المعوي لدى المضيف ، وتحسين صحة الإنسان. هناك المزيد من الأدلة على أن البروبيوتك دورفي تنظيم إعادة نمذجة عضلة القلب في مرضى HF. على سبيل المثال ، يمارس *Lactobacillus plantarum* تأثيرات وقائية للقلب على الفئران أثناء الإصابة بنقص التروية - عن طريق تقليل منطقة احتشاء LV وتحسين استعادة وظائف القلب. تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة أيضًا في بعض أنواع *Lactobacillus* الأخرى ، مثل *Lactobacillus rhamnosus GR-1*. في الفئران المصابة بـ HF التي أعطيت GR-1 ، انخفض تضخم LV بشكل كبير ، ويمكن ملاحظة تحسن كبير في المعالم الانقباضية والانبساطية.

وأظهرت التجارب أن هذه التأثيرات تتحقق عن طريق خفض هرمون اللبتين في الدم وزيادة مستويات التورين في الأنسجة. ربط تانغ وآخرون مؤخرًا ميكروبيوتا الأمعاء بوظيفة القلب بعد احتشاء عضلة القلب.

في نموذج فأر لربط الفرع الأمامي الأيسر النازل ، أدت المضادات الحيوية السيئة الامتصاص فمويا إلى تثبيط الجراثيم المعوية وزادت بشكل كبير من معدل تمزق البطين والوفاة. ومع ذلك ، فإن معالجة الفئران بالمضادات الحيوية مع بروبيوتيك Goodbelly (التي تحتوي على *Lactobacillus plantarum* 299v و *Bifidobacterium lactis* Bi-07) قبل احتشاء عضلة القلب كان لها تأثير وقائي للقلب عن طريق تحويل توازن الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة للمضيف (SCFA) إلى حمض البروبيونيك.

بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت الدراسات الحديثة أن البروبيوتيك قلل من مستويات TMAO ، مما يشير إلى أن آثارها الوقائية على القلب يمكن تحقيقها جزئيًا عن طريق تقليل TMAO في الدورة الدموية. للتحقق مما إذا كان يمكن تطبيق هذه النتيجة سريريًا ، أجرى كوستانزا وآخرون تجربة علاج بروبيوتيك لمدة 3 أشهر في مرضى HF الانقباضي المزمن. مقارنة بمجموعات الدواء الوهمي ، لاحظوا انخفاضًا ملحوظًا في علامات الالتهاب وزيادة الوظيفة الانقباضية للقلب في المجموعات التجريبية التي تم علاجها باستخدام السكارومايس بولاردي. أظهرت النتائج الأولية من RCT آخر مستمر أن الخميرة البطيئة يمكن أن تزيد LVEF بنسبة 5٪ في المرضى الذين يعانون من HF الانقباضي ، ومن المتوقع أن تتحقق النتائج النهائية في عام 2020.

في الختام ، على الرغم من أن دراسات البروبيوتيك في مرضى HF لا تزال نادرة ، فإن استراتيجية العلاج هذه لها احتمالية كبيرة. هناك إستراتيجية أخرى لتنظيم توازن الأمعاء وهي إعطاء البريبايوتكس ، وهي كربوهيدرات غير قابلة للهضم يمكن أن تعدل نشاط الجراثيم وتوفر فوائد صحية للمضيف.

في الفئران البدينة ، اكتشف جيبسون وزملاؤه قدرة البريبايوتكس على تحسين نفوذية الأمعاء ، وتقليل التسمم الداخلي الاستقلابي ، وتقليل الاستجابة الالتهابية. علاوة على ذلك ، لوحظ أن *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 ، وهو نوع من البريبايوتكس يقلل من مستويات TMA المعوية لدى المتطوعين الأصحاء. يمكن أن يحسن الإينولين ، وهو مادة حيوية معروفة جيدًا لتعزيز نمو البكتيريا المفيدة ، تنوع ووظيفة ميكروبيوتا الأمعاء لتعديل الآثار الجانبية للمضادات الحيوية. من المعروف أن الأنسولين يمكن أن يحفز إنتاج SCFA. في دراسة RCT ذات شواهد على المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة ، زاد الأنسولين الغذائي أو مكملات إينولين بروبيونات من إطلاق بروبيونات SCFA من القولون ، مما أدى إلى تحسين حساسية الأنسولين وتقليل علامات الالتهاب الجهازية. وبالمثل ، فإن النظام الغذائي الغني بالإينولين قادر على تعزيز فقدان الوزن لدى مرضى السمنة ويرتبط تأثيره بخصائص الجراثيم المعوية. كما وجدت العديد من الدراسات دور البريبايوتكس في خفض ضغط الدم ، ومنع أكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة



، وتحسين السمعة الحشوية. على الرغم من أن الأدلة العلمية الحالية لا تدعم استخدام البريبايوتكس لعلاج مرضى HF أو تقليل مستويات TMAO في البلازما ، إلا أنه لا يزال من الممكن استخدامها في المزيد من التجارب الخاصة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

العنائق هي مجموعة من الكائنات الحية الدقيقة بدائية النواة التي تعيش في بيئات قاسية وتشبه البكتيريا شكليًا. حاليًا ، تم نشر ما يقرب من 400 جينوم بدائي. وجدت الدراسات أن العنائق يمكن أن تقلل (TMA) المعوي عن طريق تحويلها جزئيًا إلى ميثان ؛ ومع ذلك ، فمن غير الواضح ما إذا كان يمكن تطوير العنائق إلى هدف علاجي في المستقبل ، ولم يتم إجراء الدراسات الأساسية والبشرية ذات الصلة.

أخذ هذه الملاحظات معًا ، نستنتج أنه على الرغم من محدودية البيانات الحالية في هذا القسم ، فإن معظم النتائج تدعم دورها المفيد المحتمل في HF ومن المتوقع إجراء المزيد من الأبحاث في المستقبل.

## 1. مثبطات TMA- لياز الميكروبية.

طور فريق هيزن مثبطين فعالين للقطع C / D : فلوروميثيل كولين (FMC) و iodomethylcholine (IMC) ، والتي عطلت بشكل دائم قطع C / D دون التأثير على جدوى البكتيريا التكافلية. في النماذج الحيوانية ، خفض FMC و IMC بشكل كبير مستويات TMAO النظامية ، وعكس فرط نشاط الصفائح الدموية الناجم عن TMAO وتشكيل الجلطة. بعد ذلك ، في الفئران التي تم تغذيتها بالكولين ، تبين أن DMB يقلل من تراكيزات TMAO الدموية عن طريق تثبيط تكوين DMB.TMA. هو منتج طبيعي موجود في زيت الزيتون البكر الممتاز ، وهو أحد المكونات الأساسية لنظام البحر الأبيض المتوسط الغذائي. لذلك ، قد يوجد رابط ميكانيكي في النظام الغذائي المتوسطي وانخفاض في إنتاج TMAO.

2. المواد الكيميائية النباتية الطبيعية. ثبت أن بعض المواد الكيميائية من النباتات الطبيعية تقلل من مستويات TMAO في البلازما. على سبيل المثال ، يمكن أن يقلل الأليسين الغذائي ، وهو مركب فعال مضاد للبكتيريا في الثوم ، من تكوين TMAO من خلال التأثير على ميكروبيوتا الأمعاء. تم الإبلاغ عن ريسفيراترول ، وهو مضاد سموم نباتي متعدد الفينول له تأثير مضاد للالتهابات ، لإنقاذ تصلب الشرايين الناتج عن TMA عن طريق تغيير تركيبة ميكروبيوتا الأمعاء ، وتقليل مستويات TMAO في البلازما ، وتسريع اصطناع حمض الصفراء في الكبد. كما هو موضح أعلاه ، فإن المنظم الرئيسي في مسار اصطناع TMAO هو FMO3 ، والذي يحول سريعًا (TMA) إلى TMAO. أظهرت المواد الكيميائية النباتية مثل البربرين ، 3،3'-دييندوليل

ميثان (DIM) والإندول-3-كاربينول واعدة في تثبيط نشاط FMO3 وتقليل إنتاج TMAO. ومع ذلك ، قد تؤدي مثبطات FMO3 إلى حدوث التهاب الكبد الحاد والمتلازمة السمكية ، لذا يجب مراعاة آثارها الضارة بعناية قبل التطبيق السريري.

**3. زرع الميكروبات البرازية.** يعتبر زرع الميكروبات في البراز (FMT) نهج آخر يمكن تطبيقه في الأمراض المرتبطة بسوء وظيفة الأمعاء ، والتي تنطوي على زرع الميكروبات من الأفراد الأصحاء في أمعاء المرضى المعرضين لخطر كبير. حاليًا ، ثبت سريريًا أن FMT فعال في علاج الأمراض المعوية ، مثل عدوى المطثية الصعبة ومرض التهاب الأمعاء. يتم أيضًا استكشاف بعض الأمراض اللامعوية ، مثل التوحد والسمنة ومرض السكري من النوع 2. أجرى Vrieze et al علاج FMT على المرضى الذين يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي ، وأشارت النتيجة إلى أن المرضى الذين يتلقون فلورا الأمعاء من متبرع باللبتين أظهروا حساسية محسنة للأنسولين وزيادة إنتاج البوتيرات. تم التحقق من صحة هذه النتيجة في RCT ذات شواهد أخرى ، مما يشير إلى أن FMT قد تكون استراتيجية علاجية محتملة للأمراض المرتبطة بعملية التمثيل الغذائي.

في RCT (تجربة عشوائية متحكم بها) مزدوجة التعمية ، تعتمد التغييرات في مستوى TMAO في البلازما على الجراثيم المحددة مع لياز TMA. حدد رومانو وزملاؤه تسع سلالات معوية كانت قادرة على إنتاج TMA ، ووجدوا أن TMAO قد تراكم في مصل الفئران التي تم زرعها ببكتيريا منتجة لـ TMA.

أظهرت الدراسات اللاحقة أن زرع الميكروبات عالية إنتاج TMA يمكن أن ينقل إمكانية توليد TMAO إلى المتلقين. حتى الآن ، لم يتم استخدام FMT في المرضى الذين يعانون من HF ، ومن المتوقع أن يتم تقليل TMAO عن طريق زرع الفلورا المعوية منخفضة العائد من TMAO ، ولكن لم يتم إجراء مثل هذه الدراسات السريرية.

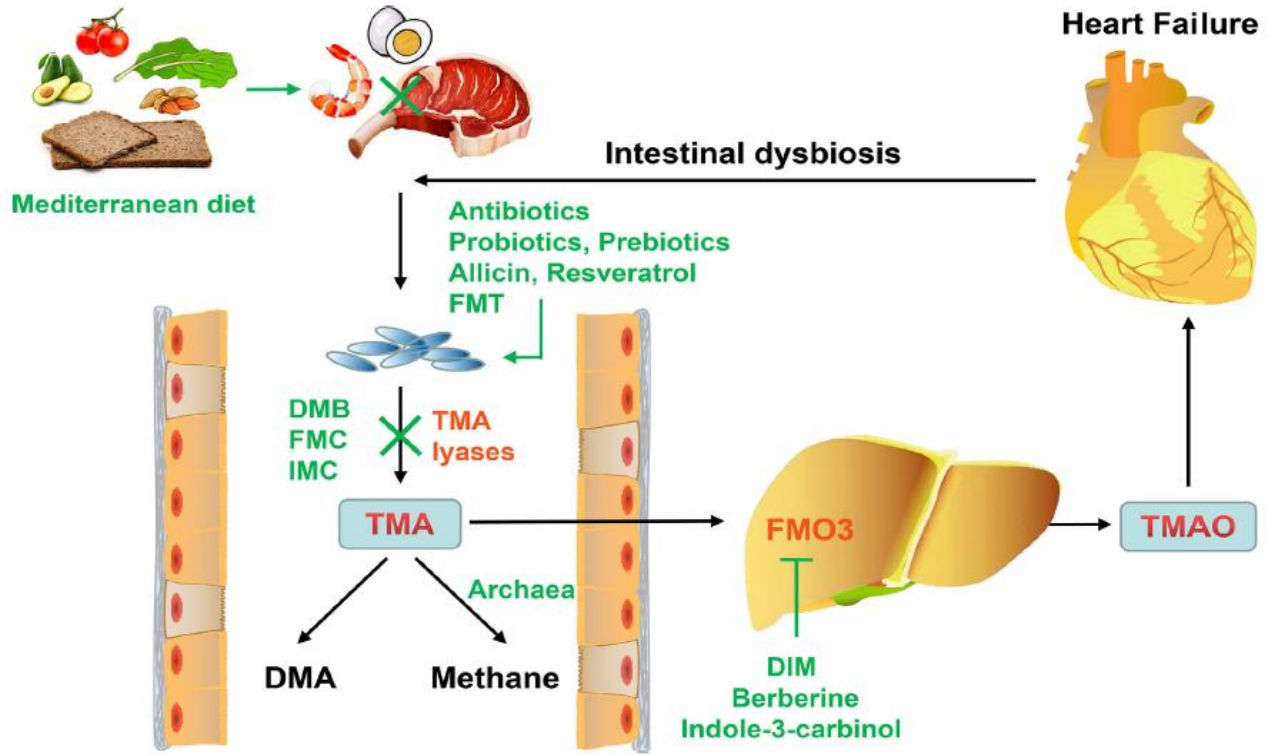
على الرغم من أن البحث الأولي مشجع ، إلا أن القيود الحالية على FMT لا تزال بحاجة إلى معالجة ، وهي المخاطر العالية لكل من العدوى والرفض.

هناك حاجة إلى مزيد من العمل لاختبار الأهمية السريرية لـ FMT في مجال اضطرابات القلب والأوعية الدموية. بالإضافة إلى البراز ، قد يكون زرع أنواع معينة من السلالات البكتيرية بديلاً لـ FMT.

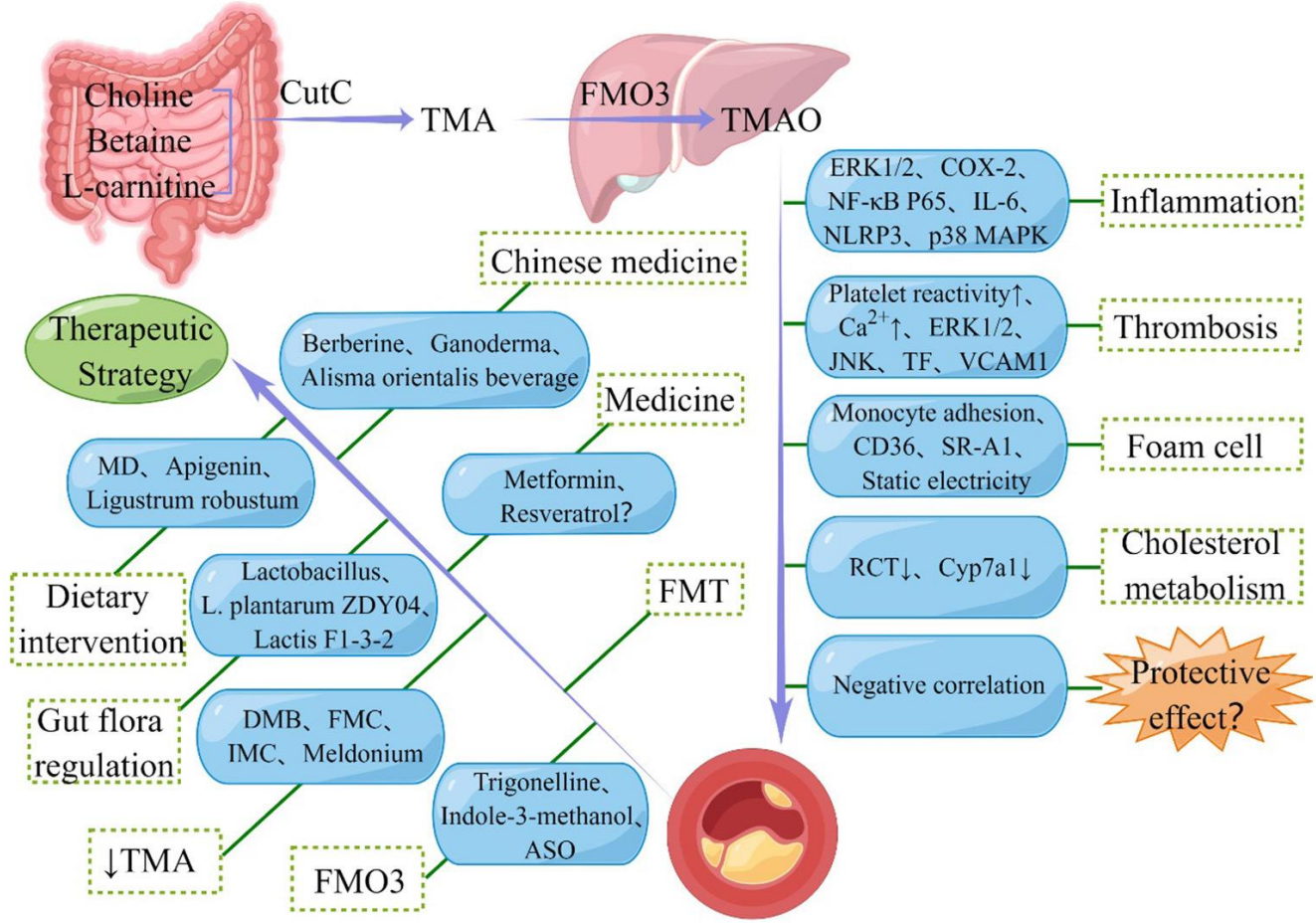
### 3.4 العلاج بالمضادات الحيوية.

يمكن أن تؤثر المضادات الحيوية على المرض الناجم عن الميكروبات عن طريق تغيير كمية أو تكوين المستعمرات الميكروبية في الأمعاء. على سبيل المثال ، أدى تناول الفانكوميسين عن طريق الفم إلى تقليل منطقة احتشاء البطين الأيسر وتحسين وظيفة القلب في الفئران المصابة بنقص تروية عضلة القلب. علاوة على ذلك ، أظهرت المضادات الحيوية منخفضة الامتصاص على المدى القصير تثبيط اصطناع TMAO.

ومع ذلك ، فإن ما إذا كان استخدام المضادات الحيوية له تأثير وقائي لدى مرضى HF أمر مثير للجدل. على الرغم من أن المضاد الحيوي polymyxin B يمكن أن يقلل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية ويحسن الوظيفة البطانية لمرضى HF ، إلا أنه محدود سريريًا بسبب السمية. بالإضافة إلى ذلك ، فإن استخدام المضادات الحيوية لمنع الانتشار المفرط للبكتيريا الضارة قد يؤدي أيضًا إلى وجود ميكروبيوتا مقاومة للأدوية في الأمعاء. لذلك ، يجب على الأطباء أن يزنوا الآثار الجانبية المحتملة للمضادات الحيوية بعناية قبل استخدام هذا الدواء ، وهناك حاجة إلى مزيد من التحقيقات لتقييم ما إذا كان الاستخدام الرشيد للمضادات الحيوية في مواقف معينة سيكون له آثار إيجابية على وظائف القلب وتحسين بقاء المريض HF. في تجربة عشوائية جارية مفتوحة التسمية خاضعة للرقابة تسمى GutHeart ، والتي تبحث في العلاقة المحتملة بين ميكروبيوتا الأمعاء ومسارات الالتهاب في نظام القلب والأوعية الدموية ، تم تعيين مرضى HFREF المستقرين ، بطريقة عمياء ، إلى ريفاكسيمين أو **خميرة بطيئة** أو مجموعات بلا علاج ، ونقطة النهاية الأساسية هي LVEF الذي يتم قياسه بواسطة تخطيط صدى القلب بعد 3 أشهر. تهدف هذه الدراسة إلى الكشف عما إذا كان استهداف جراثيم الأمعاء باستخدام المضادات الحيوية يمكن أن يكون استراتيجية محتملة جديدة لتحسين معدل البقاء على قيد الحياة لمرضى HF (الشكل 4-1).



الشكل (1-4) الأهداف العلاجية المحتملة (الخضراء) في محور القناة الهضمية TMAO-HF. من المرجح أن يؤدي استبدال النظام الغذائي الغربي بحمية البحر الأبيض المتوسط إلى تعزيز الحالة المثلى لميكروبات الأمعاء وتقليل حدوث HF بشكل كبير. لقد ثبت أن استهداف الجراثيم المعوية والمضادات الحيوية والبروبيوتيك والبريبايوتكس و FMT ينظم اضطرابات الأمعاء ، بالإضافة إلى بعض المواد الكيميائية النباتية الطبيعية مثل الأليسين والريسفيراترول. يمكن أن يقلل DMB و FMC و IMC ، كمثبطات لليازات TMA ، من الاصطناع الحيوي لـ TMA. من المتوقع أن تقلل العتائق من مستويات TMA عن طريق استقلالها إلى غاز الميثان. بالإضافة إلى ذلك ، تم إثبات أن مثبطات FMO3 مثل DIM و berberine و indole-3 carbinol تمنع نشاط FMO3 وتقلل من إنتاج TMAO. وبالتالي ، فإن محور القناة الهضمية HF TMAO يوفر طرقاً واعدة لمعالجة HF عبر هذه الآليات الموصوفة.



الشكل (2-4) تمثيل تخطيطي للعلاقة بين أكسيد ثلاثي ميثيل أمين (TMAO) وتصلب الشرايين (AS). يتم تصنيع TMAO عن طريق أكسدة ثلاثي ميثيل أمين (TMA) الذي تنتجه ميكروبات الأمعاء ويعزز تطور AS من خلال مسارات مختلفة. ومع ذلك ، اقترحت بعض الدراسات أيضاً التأثير الوقائي لـ TMAO في AS. بالإضافة إلى ذلك ، تظهر في الشكل سبعة أنواع من الاستراتيجيات العلاجية للتخفيف من حدة استهداف TMAO.

CutC ، الكولين TMA لياز ؛ FMO3 ، monoxygenase-3 المحتوية على الفلافين ؛ ERK1 / 2 ، كيناز منظم بإشارة خارج الخلية 1 و 2 ؛ كوكس-2 ، انزيمات الأكسدة الحلقية 2 ؛ NF-κB ، العامل النووي كابا-B ؛ IL-6 ؛ انترلوكين 6 ؛ NLRP3 ، نطاق قليل القلة المرتبط بالنيوكليوتيدات ، عائلة مستقبلات تشبه مجال pyrin تحتوي على 3 ؛ MAPK ، بروتين كيناز المنشط بالميتوجين ؛ JNK ، Jun N-محطة كيناز ؛ TF ، عامل الأنسجة ؛ VCAM ، جزيء التصاق الخلايا الوعائية ؛ SR-A1 ، فئة مستقبلات الزبال ؛ RCT ، نقل الكوليسترول العكسي ؛ Cyp7a1 ، كولسترول a7-هيدروكسيلاز ؛ زرع الجراثيم البرازية. حمية البحر الأبيض المتوسط DMB ، 3 ، 3-ثنائي ميثيل 1-بيوتانول ؛ FMC ، فلوروميثيل كولين ؛ IMC ، يودوميثيل كولين ؛ ASO ، أليغنوكليوتيد مضاد للحساسية.

#### 4.4 يمنع رانيتيدين وفيناستريد تخليق وإطلاق أكسيد ثلاثي ميثيل أمين ويخفف من تلف القلب والأوعية الدموية والكلوي من خلال تعديل ميكروبيوتا الأمعاء.

يعتمد إنتاج مادة TMAO على التمثيل الغذائي بواسطة ميكروبيوتا الأمعاء وتحفيز إنزيمات معينة في الكبد. لذلك ، فإن الجراثيم المعوية و FMO الكبدي هي أهداف محتملة لاكتشاف الأدوية.

دوائيا ، لا ينبغي أن يتفاعل رانيتيدين وفيناسترايد. الأول هو مناهض قوي لمستقبلات الهستامين H2 التي يمكن أن تمنع بشكل فعال إفراز حمض المعدة الناجم عن الهستامين والبنتاغسترين والكريباكول. يمكن أن يقلل من نشاط حمض المعدة وأنزيمات المعدة ويستخدم في المقام الأول لعلاج فرط الحموضة وحرقة المعدة.

هذا الأخير هو مركب azaindole-4. وهو مثبط محدد للنوع II 5 $\alpha$ -reductase داخل الخلايا ، والذي يشارك في استقلاب التستوستيرون أثناء تكوين ثنائي هيدروتستوستيرون الأكثر فعالية.

يمنع فيناسترايد تحويل هرمون التستوستيرون إلى ثنائي هيدروتستوستيرون ، مما يقلل من حجم البروستاتا ، وبالتالي يحسن الأعراض ، ويزيد من معدل تدفق البول ، ويمنع تطور تضخم البروستاتا الحميد. لم يتم استخدام أي من الأدوية المذكورة أعلاه سابقًا في علاج تصلب الشرايين.

ومع ذلك ، أظهرت الدراسات أن الأدوية مثل رانيتيدين وفيناسترايد كانت ركائز لـ FMO ويمكن أن تتنافس مع TMA لربط FMO ، مما يؤدي إلى تقليل إنتاج TMAO. علاوة على ذلك ، فإن علاج ذكور الفئران بـ 5 $\alpha$  فيناسترايد أنتج تأثيرًا طويل الأمد على السلوك الشبيه بالاكنتاب ، وتكوين الخلايا العصبية في الحصين ، والتهاب الأعصاب ، وتكوين الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء.

ألهمت هذه الدراسات لافتراض أن رانيتيدين وفيناسترايد يمكن أن يحسن بالفعل تخليق TMAO. في مثل هذه الحالة ، من المحتمل أن يمارسوا تأثيرًا تنظيميًا على التوزيع البيئي لميكروبات الأمعاء.

في هذه الدراسة ، عولجت الفئران عالية الدهون التي تم تغذيتها على النظام الغذائي باستخدام الرانيتيدين والفيناسترايد.

أظهرت التحليلات المرضية اللاحقة وخصائص الدهون لـ 4 دهون أن كلا من رانيتيدين وفيناسترايد قلل بشكل كبير من مستويات الكوليسترول وثلاثي الغليسريد وانخفاض ترسبات اللويحات الوعائية وتلف الكلى.

أوضحت هذه النتائج التأثيرات المعدلة للعقارين على الدهون وتأثيرهما العلاجي المحتمل على تصلب الشرايين والأضرار الكلوية. بالإضافة إلى ذلك ، اقترح تحليل HPLC أن رانيتيدين وفيناسترايد قلل أيضًا من مستويات TMAO و TMAO في الكبد.

تشير هذه النتائج بقوة إلى أن رانيتيدين وفيناسترايد يمكنهما تعديل نسبة الدهون في الدم من خلال التنظيم المستهدف لمستويات TMAO مما دفعنا إلى الشك في أن ميكروبيوتا الأمعاء كانت الهدف المباشر للرانيتيدين والفيناسترايد.

كشف تحليل التسلسل عالي الإنتاجية لجين S 16 في الجينوم الميكروبي عن وجود زيادات كبيرة في كميات الميكروبات في العائلات g\_Helicobacter و f\_Desulfovibrionaceae و Mucispirillum\_schaedleri\_ASF457 و g\_Blautia في براز الفئران النسبية والمعالجة بالرانيتيدين. تم تقليل الميكروبات في العائلات Enterobacter\_sp.\_IPC1-8 و g\_Bacteroides بشكل كبير.

تم زيادة انتشار مسارات التمثيل الغذائي المقابلة ، مثل النيوكليوتيدات والعامل المساعد وأيض الفيتامينات بشكل كبير ، في حين تم تقليل انتشار مسارات الإشارات الاستقلابية المتعلقة بالتخليق الحيوي للجليكان والتمثيل الغذائي وأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل كبير.

ومن المعروف أن Blautia يمكن أن تتكاثر تحت تحفيز البريبايوتكس و هي بكتيريا نموذجية مفيدة .

وجد أن Blautia يزداد بشكل ملحوظ في ميكروبيوتا الأمعاء عندما يستهلك الأفراد العاديون البروبيوتيك. أن مستويات TMAO في البلازما كانت أقل بشكل ملحوظ في الأشخاص الذين تناولوا نظامًا غذائيًا كوريًا تقليديًا مقارنة بأولئك الذين تناولوا نظامًا غذائيًا أمريكيًا عالي السكر وعالي الدهون ، كما زاد عدد Blautia في ميكروبيوتا الأمعاء في المجموعة السابقة. بالإضافة إلى ذلك ، أن البكتيريا المرتبطة ب IgA يمكن أن تخفف من تلف حاجز الغشاء المخاطي المعوي الذي يسببه نظام غذائي عالي الدهون وخفض نسبة الدهون في الدم في الفئران ، وذلك بشكل أساسي عن طريق تحفيز زيادة Desulfovibrionaceae في الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء المضيفة.

أظهر هذا أن Desulfovibrionaceae له تأثيرات إيجابية على خفض نسبة الدهون في الدم وإصلاح وظيفة الحاجز المعوي.

وفي الوقت نفسه ، تعد بكتيريا *Enterobacter* و *Bacteroides* من البكتيريا المسببة للأمراض النموذجية. توجد البكتيريا المعوية على نطاق واسع في الطبيعة وهي واحدة من السلالات البكتيرية الطبيعية الموجودة في القناة الهضمية ، ولكنها يمكن أن تعمل أيضًا كمرض انتهازية. يمكن أن ينتج *Enterobacter\_sp.\_IPC1-8* إنزيمات  $\beta$ -lactamase و Amp C ممتدة الطيف ، مما يؤدي إلى اكتساب سريع لمقاومة المضادات الحيوية ، خاصة تجاه المضادات الحيوية  $\beta$ -lactam.

يمكن أن يسبب أيضًا عدوى بكتيرية غالبًا ما تصيب أجهزة أعضاء متعددة ؛ بما في ذلك التهابات الجلد والأنسجة الرخوة والتهابات المسالك البولية والإنتان.

هم مستعمرون طبيعيون للأمعاء وتجويف الفم والجهاز التنفسي العلوي والجهاز التناسلي للإنسان والحيوان. توجد في الغالب في الأمعاء وهي أكثر شيوعًا بنسبة 100 إلى 1000 مرة من الإشريكية القولونية في الأمعاء. توجد عادة في العينات السريرية من التهاب الزائدة الدودية وتعفن الدم. يمكن أن تسبب البكتيريا عدوى داخلية في ظل ظروف مثل الخلل المناعي أو خلل التنسج بسبب الاستخدام طويل الأمد للمضادات الحيوية واسعة النطاق والهرمونات والعوامل المثبطة للمناعة.

وجد أن رانيتيدين وفيناسترايد قلل بشكل كبير من الزيادة غير الطبيعية في كميات *Enterobacter\_sp.\_IPC1-8* و *Bacteroides\_g* في أمعاء الفئران التي تغذت على نظام غذائي غني بالدهون ، مما يشير إلى أن هذين العقارين يمكن أن يقلل بشكل كبير من خطر العدوى.

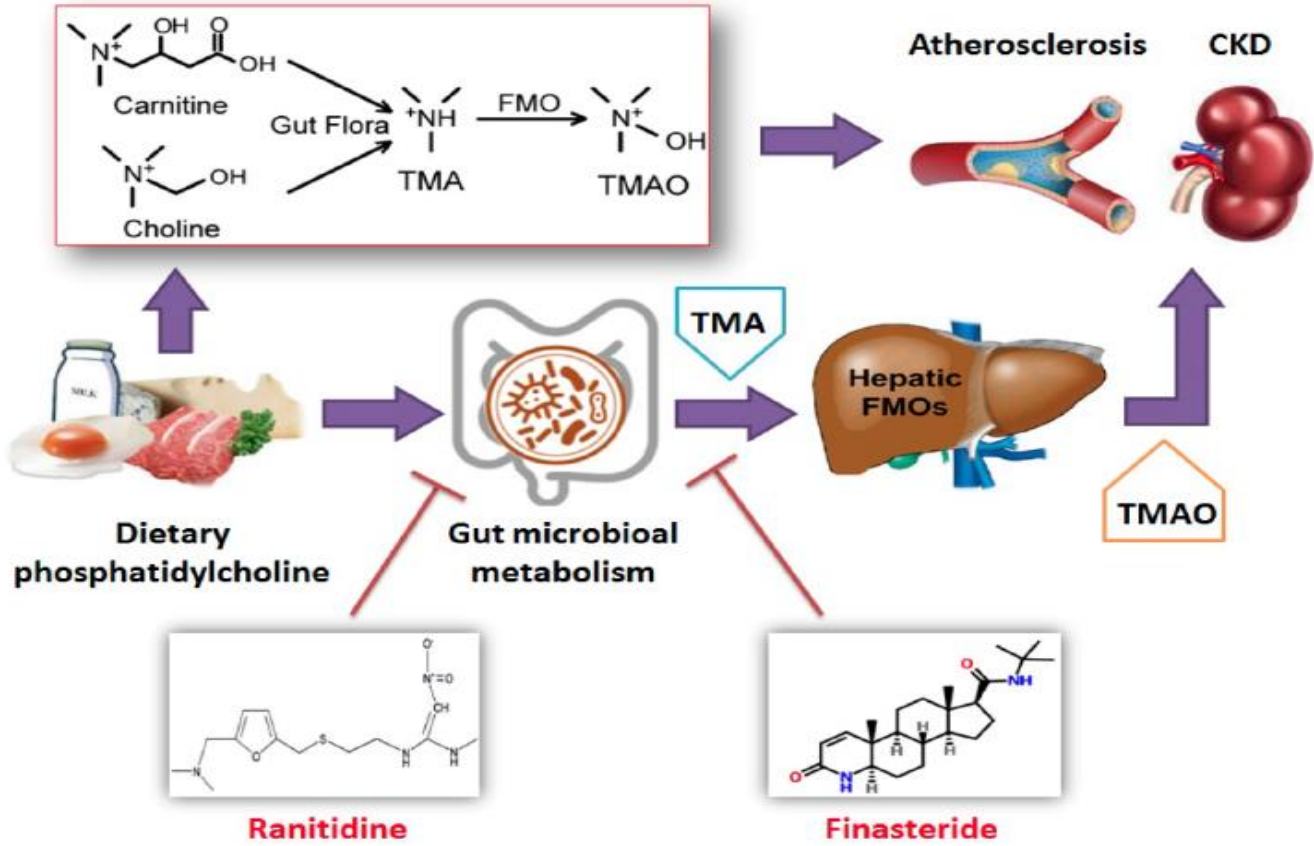
كما أنها حافظت على حاجز الغشاء المخاطي المعوي ووظيفة المناعة المخاطية وكان لها تأثير وقائي كبير على القناة الهضمية.

بالإضافة إلى ذلك ، تم الإبلاغ سابقًا عن أن الميكروبات المعوية للمرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن أظهروا دسباقتريوزًا واضحًا ، حيث زادت نسبة مسببات الأمراض الانتهازية *γ-Proteobacteria* ، بينما كانت نسبة الميكروبات المفيدة ، مثل *Roseburia* و *Coprococcus* و *Ruminococcaceae* ، انخفضت كبيرًا.

إظهار أن التغيرات في المجتمعات الميكروبية في الأمعاء يمكن أن تؤثر بالفعل على أمراض القلب والأوعية الدموية والكلية.



تظهر دراستنا أنه بالإضافة إلى التأثيرات الدوائية المعروفة ، فإن رانيتيدين وفيناستريد يظهران أيضًا تأثيرات وقائية محتملة للقلب والأوعية الدموية والكلية (الشكل 3-4). يمكن أن تمنع تخليق واستقلاب TMAO في الجسم وتأخير ترسب الدهون والسموم الداخلية من خلال تحسين تكوين ميكروبيوتا الأمعاء.



الشكل (3-4). يمنع رانيتيدين وفيناستريد تخليق وإطلاق أكسيد ثلاثي ميثيل أمين ويخفف من تلف القلب والأوعية الدموية والكلوي من خلال تعديل ميكروبيوتا الأمعاء.

#### 5.4. الاستراتيجيات العلاجية:

إن اكتشاف TMAO كمستقلب ينتج عن ميكروبات الأمعاء ويتم استقلابه في الكبد والذي يلعب دورًا في الالتهاب الجهازى وتصلب الشرايين واختلال الأوعية الدموية ، قد زاد من إمكانية علاج هذه الأمراض عن طريق استهداف ميكروبيوتا الأمعاء ومستقلباتها (الجدول 5).

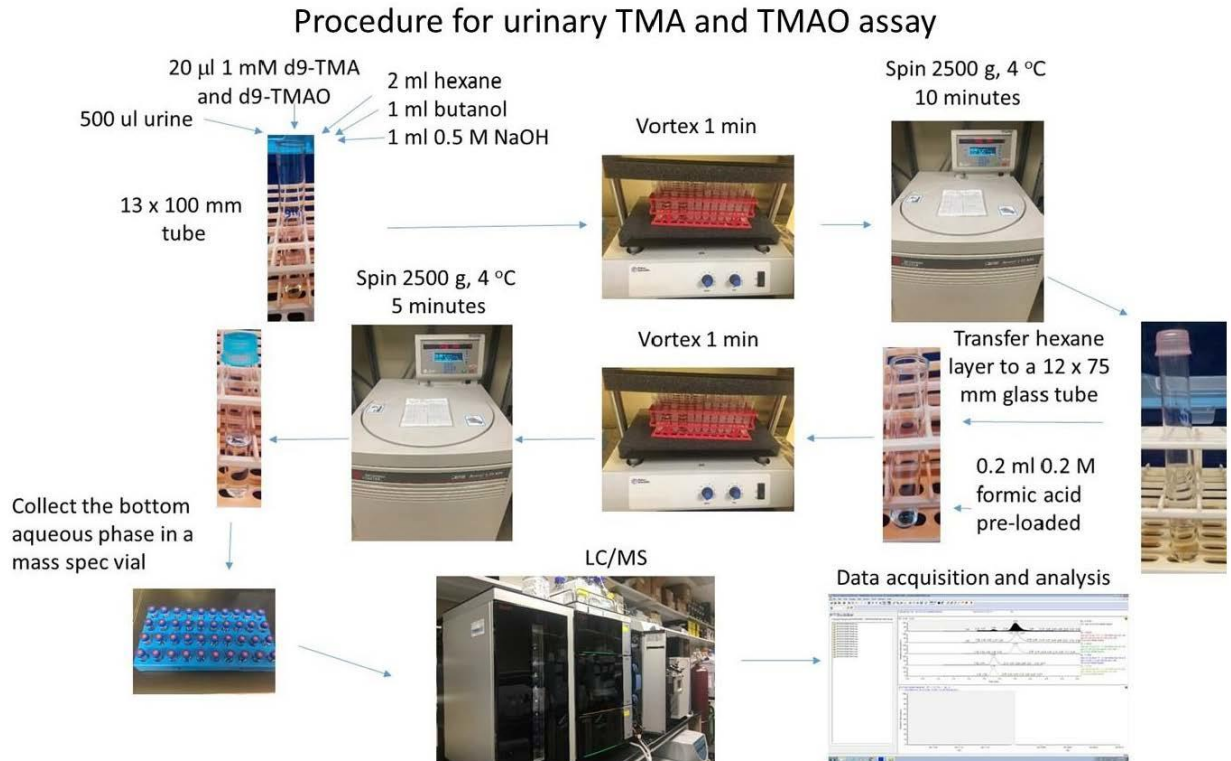
مُعَالَجَة	تأثيرات	الملاحظات والقضايا
البريبايوتكس	استنبت تأثيرًا إيجابيًا على تكوين ميكروبيوتا الأمعاء لتقليل تكوين TMA في الأمعاء.	تأثيرات غير واضحة على البشر. هناك عدة عوامل تؤثر على تكوين ميكروبيوتا الأمعاء.
البروبيوتيك (I): البكتيريا غير قادرة على تحويل السلانف إلى TMA	تقليل تكوين (TMA) في القناة الهضمية	آثار مفيدة على الفئران. ومع ذلك ، فإن الآثار ليست واضحة على البشر
البروبيوتيك (II): بكتيريا مولدة للميتان	استنفاد TMA و TMAO	السلامة والرسوخ لا يزالان غير واضحين في البشر
مضادات حيوية	القضاء على الجراثيم المكونة لـ TMAO في البلازما	غير نوعية. كما يتم القضاء على البكتيريا المفيدة. الاستخدام المزمن غير قابل للتطبيق. من المحتمل إعادة التكاثر والسلالات البكتيرية المقاومة.
مواد رابطة عن طريق الفم غير ماصة	قم بإزالة TMAO أو سلانفه في القناة الهضمية	النهج افتراضي. لم يتم اكتشاف المركب الذي يزيل TMAO على وجه التحديد.
تثبيط إنزيم FMO3	يمنع أكسدة (TMA) إلى TMAO	ينتج عن تراكم مادة (TMA) بيلة تري ميثيل أمين ، الذي يتميز برائحة غريبة ، ويمكن أن يسبب التهابًا. يقوم FMO3 أيضًا باستقلاب الجزيئات الأخرى.
جينوستيما بنتافيلوم	يقلل من مستويات TMAO في البلازما ويزيد من مستويات الليسيثين.	لم يتم دراسة تأثير هذا النبات في السلانف الأخرى. الدراسات التي أجريت على الفئران.

لا يقلل من مستويات TMAO عند تناوله بمفرده. الدراسات التي أجريت على الفئران.	يتجنب الزيادة في مستويات TMAO عند تناول Fuzi بشكل مشترك.	Gancao
تزايد Lactobacillus و Bifidobacterium لا توجد آثار عند استخدام المضادات الحيوية. الدراسات أجريت على الفئران.	يعدل تكوين ميكروبيوتا الأمعاء. ينقص إنتاج TMA و TMAO	ريسفيراترول
غير قادر على منع تحويل γ-butyrobetaine إلى TMA. الدراسات أجريت على الفئران والجرذان	يمنع تحول الكولين والكارنيتين والكروتونوبيتين إلى TMA من خلال تثبيط TMA لياز الميكروبية.	3,3-ثنائي ميثيل دي ميثيل 1-بيوتانول (DMB)
غير قادر على تقليل تكوين TMAO من مادة الكولين. قد يزيد من إفراز المسالك البولية ل TMAO عند البشر.	يقلل من الاضطراب الحيوي TMAO من L-carnitine (يمنع تحويل GBB إلى L-carnitine)	ميلدونيوم
آلية غير معروفة. الدراسات أجريت على الفئران. لا يؤثر على إنتاج (TMA) أو تكوين بكتيريا الأمعاء.	يزيد من إفراز TMAO في البول	إنالابريل

## الفصل الخامس

### كشف وقياس TMAO

1. القياس المتزامن لثلاثي ميثيل أمين البولي (TMA) و ثلاثي ميثيل أمين N-Oxide (TMAO) باستخدام مطياف الكتلة الكروماتوغرافي السائل (LC-MS)



## 1.5 مقدمة:

في معظم الدراسات ، يتم قياس TMAO في عينات البول والبلازما على الرغم من أنه يتم قياسه أحياناً في عينات المصل أيضاً.

تشمل الطرق التي يتم استخدامها غالباً مطياف الكتلة الكروماتوغرافي السائل (LC-MS) ، كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء لتخفيف النظائر المستقرة بشكل أساسي مع مقياس الطيف الكتلي الترادفي للتأين بالرش الكهربائي (DIS-HPLC-SM / SM) ، مطياف الرنين المغناطيسي النووي البروتوني (H-NMR1) ، الكروماتوغرافيا الغازية (GC) وامتصاص الليزر بمساعدة القالب / التأين مطياف الكتلة وقت الرحلة (MALDI-TOF-MS).

علاوة على ذلك ، في بعض الدراسات ، تم قياس TMAO في مياه الكبد والبراز باستخدام H-NMR ولكن تم قياسه أيضاً في أنسجة أخرى مثل الدماغ أو العضلات أو الكلى أو الأمعاء باستخدام طريقة الاختزال من TMAO إلى TMA بمزيج من كبريتات الحديد و EDTA. بالإضافة إلى ذلك ، في دراسة حديثة ، تم اكتشاف TMAO وقياسه في السائل النخاعي باستخدام LC-MS.

يعمل TMAO كواسم حيوي مرشح ممتاز لمجموعة متنوعة من الاضطرابات الالتهابية المزمنة. تشير العلاقة الإيجابية للغاية بين TMAO في البلازما و TMAO في البول إلى أن TMAO في البول لديه القدرة على العمل كمؤشر حيوي أقل توغلاً للأمراض المزمنة مقارنةً بـ TMAO في البلازما.

في هذه الدراسة ، قمنا بالتحقق من صحة طريقة لقياس تركيزات TMA و TMAO في البول في وقت واحد عن طريق التحليل اللوني (LC / MS). يمكن استخراج البول TMA و TMAO بواسطة الهكسان / البوتانول تحت درجة الحموضة القلوية ونقلها إلى الطور المائي بعد التحميص لتقدير LC / MS. الأهم من ذلك ، أثناء معالجة العينة .تحميض البول يمنع زيادة TMA بعد التخزين لفترات طويلة كما لوحظ في البول غير المحمض.

أخيراً ، أن TMAO يمكن أن يتحلل تلقائياً إلى TMA بمعدل بطيء جداً.

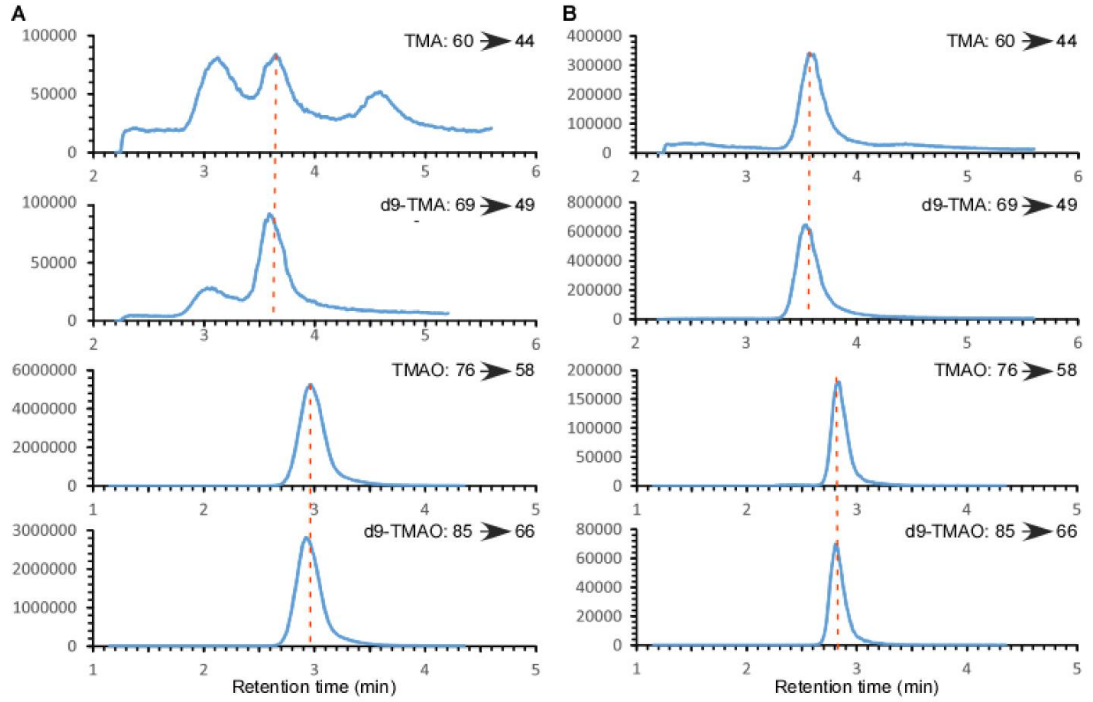
حتى الآن ، تم الإبلاغ عن القليل عن الصلة السريرية لـ (TMA) بسبب التركيزات غير القابلة للاكتشاف تقريبًا في البلازما ، باستثناء المرضى الذين يعانون من متلازمة رائحة السمك الناتجة عن نقص في الكبد أحادي أوكسجين الفلافين 3. TMA غير القابل للاكتشاف في الضوابط الصحية قد يكون ناتجًا عن الأكسدة السريعة لـ TMA في الكبد أو الإفراز عن طريق البول وقد تم الإبلاغ عن أن أكثر من 90 ٪ من TMA المنتج من النظام الغذائي يمكن أن يتأكسد مثل TMAO. أظهرنا هنا أنه يمكن اكتشاف (TMA) في البول البشري ، وهو اكتشاف لا يقتصر على مرضى متلازمة رائحة السمك.

## 2.5 النتائج:

### 1.2.5. التحقق من صحة الكميات LC / MS / MS لـ TMA و TMAO في البول:

يمكن قياس TMAO في البلازما / المصل والبول في وقت واحد مع المستقلبات الأخرى ذات الصلة بـ TMA مثل الكولين والكارنيتين وبيتا بيوتيروبيتين وكروتونوبيتين بواسطة LC / MS / MS بعد ترسيب البروتين مع الميثانول. باستخدام نفس الطريقة ، أسفر TMAO البولي عن  $S / N > 10$  ، ومع ذلك كانت ذروة TMA غير مقبولة بسبب خط الأساس العالي والقمم المتعددة في نفس القناة (الشكل 1 أ).

استخدمت طريقة لاستخراج TMAO و TMA باستخدام الهكسان / البوتانول تحت درجة الحموضة القلوية متبوعًا بالتحميص للانتقال إلى المرحلة المائية. سمح هذا النهج بالقياس المتزامن لـ TMAO و TMA في البول بواسطة LC / MS / MS (الشكل 1 ب) ، حيث لوحظت قممًا مقبولة لكل من TMAO و TMA.

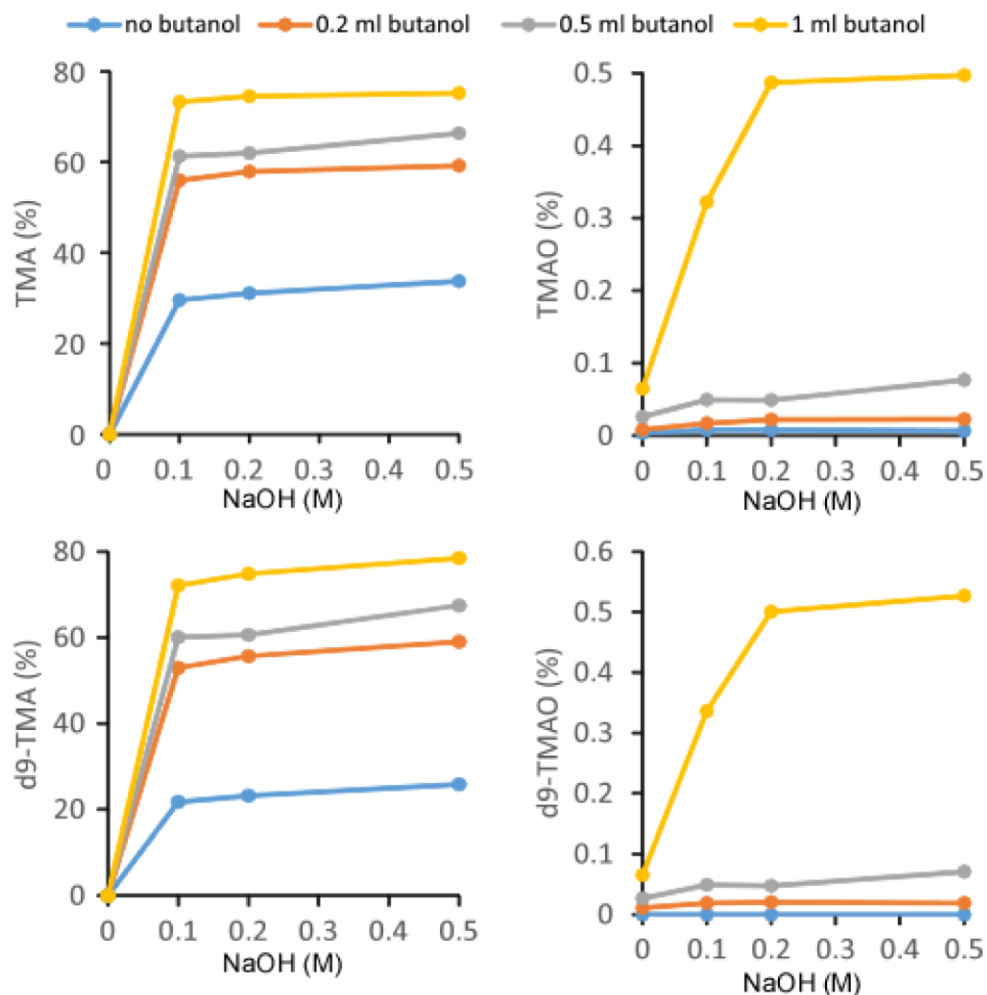


الشكل (1-5). كروماتوجرام الأيون LC المستخرج من مراقبة التفاعل المتعدد (MRM) في وضع الأيونات الموجبة لثلاثي ميثيل أمين (TMA) و ثلاثي ميثيل أمين منزوع الدهن (d9-TMA) و تراي ميثيل أمين أكسيد النيتروجين (TMAO) و ثلاثي ميثيل أمين-N- أكسيد (d9-TMAO) في عينة بول بشرية نموذجية بطريقتين مختلفتين للمعالجة. (أ): مختلط مع 4 أحجام من الميثانول والمعايير الداخلية d9-TMAO و TMAO ؛ (ب): مستخلص مع الهكسان / البوتانول بعد الضرب بالمعايير الداخلية d9-TMA و d9-TMAO ، تحت درجة الحموضة القلوية متبوعاً بالتحميض للانتقال إلى المرحلة المائية. بعد ذلك ، تم حقن عينة 5 ميكرو لتر على عمود سيليكيا متبوعاً بشطف مذيب كما هو موضح في الطرق. تمت مراقبة الشذبة من أجل TMA و TMAO و d9-TMA و d9-TMAO في مطياف الكتلة Thermo Quantiva. كانت انتقالات السلانف إلى المنتج هي  $m/z 60 \rightarrow 44$  و  $m/z 69 \rightarrow 49$  و  $m/z 76 \rightarrow 58$  و  $m/z 85 \rightarrow 66$ . تم قياس تركيزات TMAO و TMA في عينة البول هذه بطريقة استخلاص الهكسان / البوتانول كـ 314 ميكرومتر و 2.37 ميكرومتر على التوالي. تم الحصول على البيانات في مطياف الكتلة Thermo Quantiva باستخدام نظام أخذ العينات التلقائي Vanquish ونظام مضخة LC.

في محاولة لتحسين معدل الاسترداد ، تم استخراج TMA ، و d9-TMA ، و TMAO ، و d9-TMAO ، بتركيز 100 ميكرومتر لكل منهما ، من خلال الإجراء الموصوف أعلاه بأحجام متغيرة من البيوتانول وتركيزات متغيرة من 1 مل هيدروكسيد الصوديوم ( الشكل 2).

كان لتغيير تركيز هيدروكسيد الصوديوم من 0.1 م إلى 0.5 م تأثير ضئيل على معدل الاسترداد بينما أدت إضافة البيوتانول إلى تحسين معدل استرداد TMA و d9-TMA بشكل كبير. بالنسبة إلى TMAO و d9-TMAO ، أدت إضافة 0.2 مولار هيدروكسيد الصوديوم إلى تحسن كبير في معدل الاسترداد كما فعلت إضافة 1 مل من البيوتانول. استنادًا إلى منحنيات الاسترداد لـ TMA و d9-TMA و TMAO و d9-TMAO ، لوحظ أن إضافة البيوتانول حسنت معدل الاسترداد بشكل موحد. ومع ذلك ، نظرًا لارتفاع درجة غليان البيوتانول (درجة حرارة 116 درجة مئوية) ، قد لا يكون البيوتانول متوافقًا مع مقياس الطيف الكتلي. علاوة على ذلك ، فإن قابلية الذوبان العالية نسبيًا للبيوتانول في الماء مقارنة بالهكسان قد تؤدي إلى ضغوط عالية جدًا في نظام كروماتوجرافيا السائل اللاحق (LC). ومع ذلك ، قمنا بإعداد عينات بول بشرية بإضافة 1 مل بيوتانول و 1 مل 0.5 مولار هيدروكسيد الصوديوم لتقدير البول TMA و TMAO. في ظل هذه الظروف ، كانت معدلات استرداد TMA و d9-TMA و TMAO و 75.3% d9-TMAO و 78.5% و 0.50% و 0.53% على التوالي. كانت نسبة معدل استرداد TMA إلى TMAO 150 ، مما أدى إلى تطبيع فرق التركيز بين المستويات الداخلية من TMAO البولي و TMAO. كانت النتيجة النهائية عبارة عن عينة بول مستخرجة جاهزة لتحليل LC / MS للتأين بالرش الكهربائي (ESI) بتركيزات TMA و TMAO من نفس الحجم.



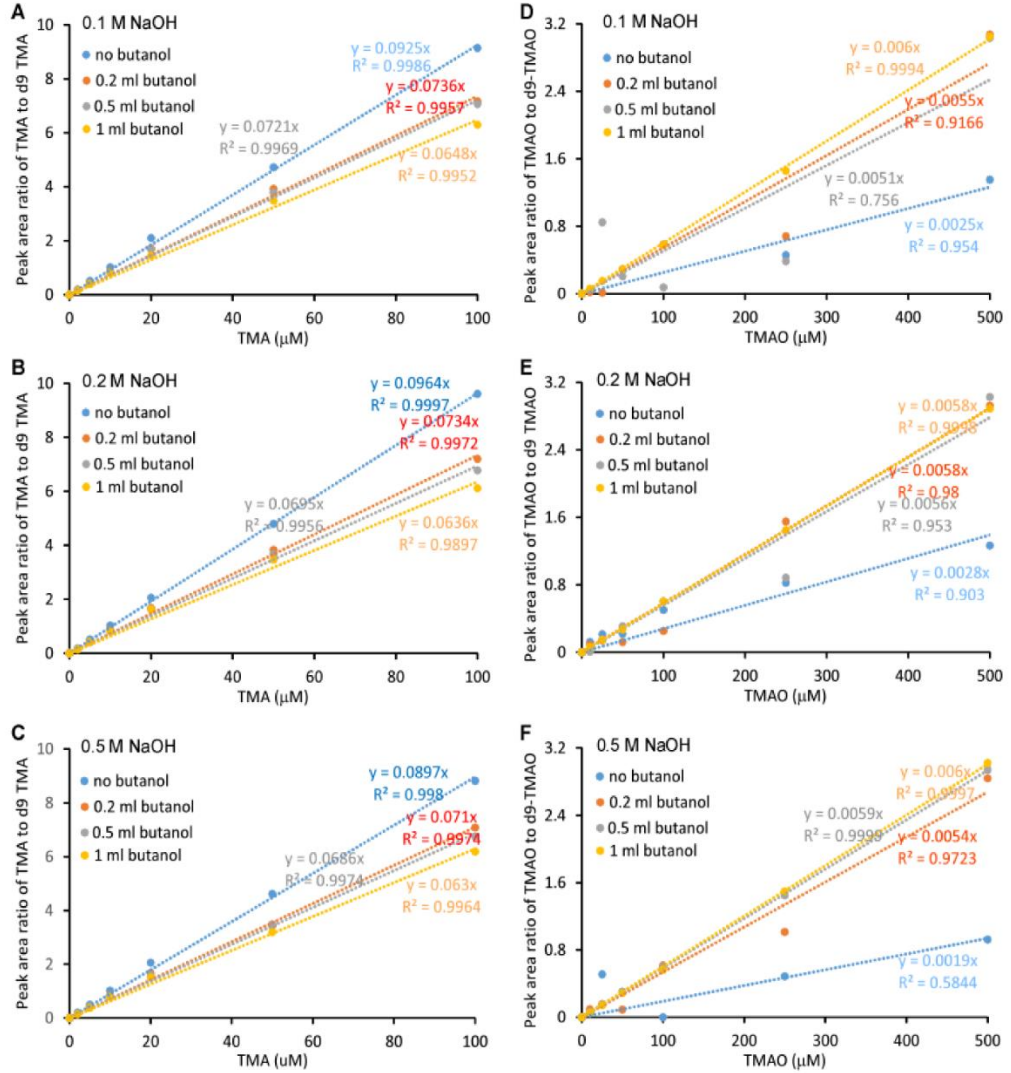


الشكل (2-5). معدلات استرداد TMA و TMAO و d9-TMA و d9-TMAO. هنا ، تم خلط 500 ميكرو لتر من 40 ميكرو متر (TMA + TMAO) مع 20 ميكرو لتر من 1 مم (d9-TMA + d9-TMAO) واستخلصها باستخدام 2 مل من الهكسان وأحجام مختلفة من البيوتانول في وجود 1 مل هيدروكسيد الصوديوم بتركيزات مختلفة. تتبع هذه الخطوة النقل إلى الطور المائي بإضافة 0.2 مل من 0.2 نيتروجين حمض الفورميك. بعد ذلك ، تم حقن 5 ميكرو لتر في الكروماتوجرافيا السائلة - قياس الطيف الكتلي (LC / MS). تم حساب معدل الاسترداد (%) من خلال منطقة الذروة للمعيار بعد تحضير الاستخراج مقسومة على منطقة الذروة للمعيار ، 100 ميكرو متر (TMA + TMAO + d9-TMA + d9-TMAO) ، دون الخضوع للاستخراج. تم الحصول على البيانات في مطياف الكتلة Thermo Quantiva مع جهاز أخذ العينات التلقائي Vanquish ونظام مضخة LC

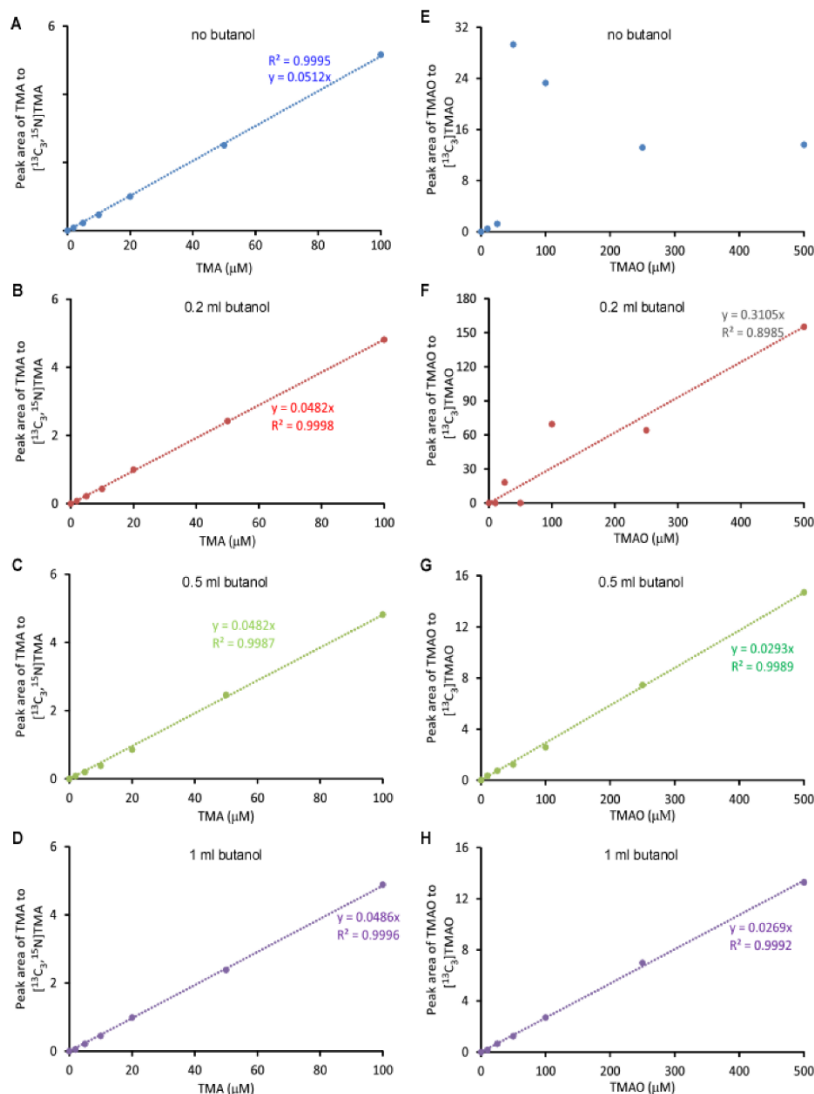
الخطية للمنحنى القياسي ، الذي كان مخططاً لنسبة مساحة الذروة لـ TMA إلى d9-TMA و TMAO إلى d9-TMAO ، مقابل تركيزات TMA و TMAO ، على التوالي ، كان مرتبطاً بحجم البيوتانول و NaOH المضاف. علاوة على ذلك ، كان الخطي أكثر حساسية للبيوتانول من هيدروكسيد الصوديوم (الشكل A-F3). كانت المنحنيات القياسية لـ TMA خطية بشكل موحد مع  $r > 0.99$  إلا عند الاستخلاص باستخدام 1 مل من

البيوتانول و 1 مل 0.2 N هيدروكسيد الصوديوم ( $r = 0.9897$ ). كانت المنحدرات مختلفة جدًا فيما يتعلق بحجم البيوتانول المضاف وتركيز هيدروكسيد الصوديوم مع معامل تباين (CV) بنسبة 13.8%. إذا تم تجاهل تأثيرات البيوتانول وهيدروكسيد الصوديوم (الشكل 3 أ-ج). بالنسبة إلى TMAO (الشكل D-F3)، فإن إضافة 0.2 مل من البيوتانول أو عدم وجود البيوتانول لم ينتج عنها منحنى خطي ( $r^2 < 0.99$ )، والذي كان بسبب معدل الاسترداد المنخفض. تأثر الخطي إلى حد كبير بإضافة 1 مل من البيوتانول، إلا أن إضافة هيدروكسيد الصوديوم بتركيزات مختلفة لم تغير بشكل كبير من خطية TMA أو TMAO - مما يشير إلى أن البيوتانول أظهر تمييزًا في معدلات الاسترداد بين TMA أو TMAO الأصلي والمسمى الديوتيريوم TMA / TMAO، على التوالي. تم تأكيد هذه النتيجة بشكل أكبر من خلال مقارنة معدل الاسترداد (الشكل 2). عادةً ما يكون للمعيار المسمى بالنظائر نفس الخصائص الفيزيائية والكيميائية مثل المعيار غير المسمى، والذي يستخدم على نطاق واسع لتحديد المستقلبات عن طريق قياس الطيف الكتلي بدقة عالية جدًا. هنا، لاحظنا فرقًا متواضعًا بين TMA و TMAO ومعاييرهما المسمى الديوتيريوم، d9-TMA و d9-TMAO. بالمقارنة مع المركبات التي تحمل علامات الديوتيريوم، يجب أن تكون المركبات التي تحمل علامة C13 أو N15 أكثر تشابهًا مع المركب المتوفر بشكل طبيعي من حيث خصائصها الفيزيائية والكيميائية. لتأكيد ذلك، قمنا بإعداد منحنيات قياسية باستخدام TMA [13C3،15N] و TMAO [13C3] كمعايير داخلية. وتجدر الإشارة إلى أن اختلاف المنحدر مع إضافة الحجم المختلف من البيوتانول لا يزال يُلاحظ (الشكل 4)، ولكن مع CV% تافه بنسبة 2.9% لـ TMA و 6.0% لـ TMAO. وبالتالي، تم تجاهل تأثيرات حجم البيوتانول أثناء القياس الكمي لأن CV% كانت أصغر بشكل كبير من CV% التي لوحظت باستخدام d9-TMA و d9-TMAO كمعايير داخلية. ومع ذلك، نظرًا للتكلفة، تم استخدام المركبات التي تحمل علامة الديوتيريوم d9-TMA و d9-TMAO كمعايير داخلية في الدراسة اللاحقة مع التحكم الصارم في حجم البيوتانول وتركيز هيدروكسيد الصوديوم المضاف. باستخدام تركيزات مختلفة معروفة لمعايير TMA و TMAO لزيادة البول، كان لمنحدرات المنحنيات القياسية المرتفعة CV% من 0.8% و 1.2% لـ TMA و TMAO، على التوالي (الشكل 5). كان منحدر (TMA) مختلفًا بنسبة 9.2% عن المنحنى القياسي غير المتدرج وكان الفرق أقل من 1.5% بالنسبة لـ TMAO (الشكل 5). على هذا النحو، فإن استخدام منحنى قياسي مرتفع يمثل طريقة موثوقة لقياس (TMA) في البول، بينما يمكن استخدام منحنى قياسي مرتفع أو منحنى غير متصاعد لقياس TMAO في البول. كان لمنحنيات TMA و TMAO القياسية نطاق واسع من الخطية، مع تركيزات تمتد إلى 100

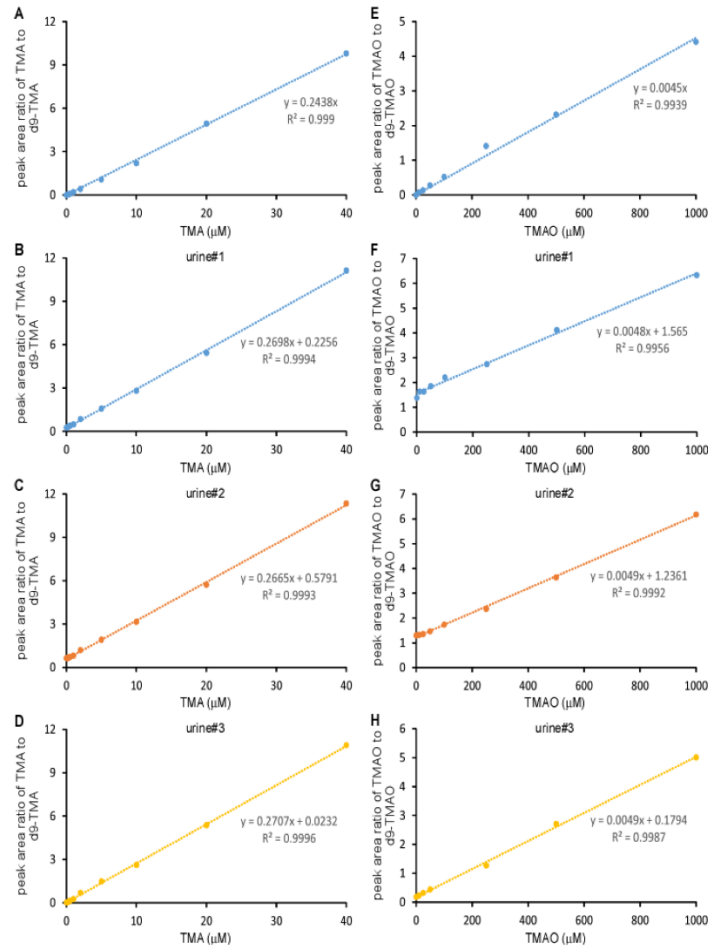
ميكرومتر لـ TMA و 10000 ميكرومتر لـ TMAO ؛ مع الحفاظ على المنحدرات الخطية مع اختلاف أقل من 3٪ (البيانات غير معروضة).



الشكل (3-5) المنحنيات القياسية لتحليل التحليل الطيفي الكتلي للتأين الترادفي بالرش الكهربائي السائل (LC / ESI / MS / MS) لتحليل (TMA) و TMAO. هنا ، تم خلط 500 ميكرومتر من تراكيزات متفاوتة من TMA و TMAO مع 20 ميكرومتر من 1 مم (+ d9-TMA) واستخلصها مع 2 مل من الهكسان وأحجام مختلفة من البيوتانول في وجود 1 مل هيدروكسيد الصوديوم بتركيزات مختلفة (أ ، د) ، 0.1 م ؛ (ب ، هـ) ، 0.2 م ؛ (ج ، ف) ، 0.5 م). بعد ذلك ، تم نقل المواد التحليلية إلى الطور المائي بإضافة 0.2 مل من 0.2 مولار حمض الفورميك. تم رسم المنحنيات على أنها نسبة منطقة الذروة لـ TMA إلى TMAO (A-C) و d9-TMA (D- إلى d9-TMAO (F) مقابل التركيز. تم الحصول على البيانات في مطياف الكتلة QTRAP5500 مع جهاز أخذ العينات التلقائي Shimadzu ونظام مضخة LC.



الشكل (4-5) المنحنيات القياسية لتحليل LC / ESI / MS / MS لـ TMA و TMAO مع  $[^{13}\text{C}_3,^{15}\text{N}]\text{TMA}$  و  $[^{13}\text{C}_3]\text{TMAO}$  كمعيارين داخليين ، على التوالي. هنا ، تم خلط 500 ميكرو لتر من تركيزات مختلفة من TMA و TMAO مع 20 ميكرو لتر من  $[^{13}\text{C}_3,^{15}\text{N}]\text{TMA}$  و  $[^{13}\text{C}_3]\text{TMAO}$  مع 1 ميكرو لتر من  $[^{13}\text{C}_3,^{15}\text{N}]\text{TMA}$  و  $[^{13}\text{C}_3]\text{TMAO}$  واستخلاصها مع 2 مل من الهكسان وأحجام مختلفة من البيوتانول (لا بيوتانول (A)، (E، 0.2 مل بيوتانول (B)، (F، 0.5 مل بيوتانول (C)، (G، 1 مل بيوتانول (D)، (H) في وجود 1 مل 0.5 مولار هيدروكسيد الصوديوم. بعد ذلك ، تم نقل المواد التحليلية إلى الطور المائي بإضافة 0.2 مل من 0.2 مولار حمض الفورميك. تم إجراء التحليل باستخدام التأين بالرش الكهربائي في وضع الأيونات الموجبة مع مراقبة تفاعلات متعددة للسلائف وأيونات المنتج المميزة. كانت التحولات التي تمت مراقبتها هي نسبة الكتلة إلى الشحنة  $(m/z)$ :  $m/z \rightarrow 44$  ،  $m/z \rightarrow 47$  ،  $m/z \rightarrow 58$  ،  $m/z \rightarrow 61$  و  $m/z \rightarrow 79$  لـ TMA ،  $[^{13}\text{C}_3]$  ،  $[^{13}\text{C}_3,^{15}\text{N}]\text{TMA}$  و TMAO و  $[^{13}\text{C}_3]\text{TMAO}$  على التوالي. تم رسم المنحنيات على أنها نسبة منطقة الذروة لـ TMA إلى  $[^{13}\text{C}_3]$  ،  $[^{13}\text{C}_3,^{15}\text{N}]\text{TMA}$  (A-D) و  $[^{13}\text{C}_3]\text{TMAO}$  (E-H) مقابل التركيز. تم الحصول على البيانات في Thermo Quantiva المتفاعل مع نظام Vanquish LC مع حقن 0.5 ميكرو لتر في العمود.



الشكل (5-5) المنحنيات القياسية لتحليل LC / ESI / MS / MS لتحليل TMA و TMAO ارتفعت في التحكم في البول أو غير البول باستخدام d9-TMA و d9-TMAO كمعيارين داخليين ، على التوالي. تم زيادة التركيزات المتفاوتة لمعايير TMA و TMAO إلى 3 عينات بول أو ماء. بعد ذلك ، تم خلط 500 ميكرو لتر لكل منها مع 20 ميكرو لتر من 1 mM د9-TMA و 1 mM د9-TMAO ، مستخلص مع 2 مل من الهكسان و 1 مل من البيوتانول في وجود 1 مل 0.5 N هيدروكسيد الصوديوم ، ونقلها إلى المرحلة المائية عن طريق الإضافة 0.2 مل 0.2 ن حمض الفورميك. تم رسم المنحنيات على أنها نسبة منطقة الذروة لـ TMA إلى d9-TMA (A-D) و TMAO إلى d9-TMAO (E-H) مقابل التركيز. تم الحصول على البيانات في Shimadzu 8050 LC / MS / MS مع 2 ميكرو لتر تم حقنها في العمود.

يرتبط حد الكشف بالأداة المستخدمة وحجم الحقن. بالنسبة لـ Shimadzu 8050 LC / MS بحقن 2 ميكرو لتر ، كان حد الكشف لـ TMA 0.26 ميكرومتر و 0.57 ميكرومتر لـ TMAO. كان حد التقدير الكمي لـ TMA 0.40 ميكرومتر و 5.0 ميكرومتر لـ TMAO. تم سرد دقة قياسات TMA و TMAO في الجدول 1 ، حيث يمكننا أن نرى أن الدقة قريبة جداً من 100٪ ، مع الحفاظ على دقة 96.2٪ و 98.4٪ عند تركيز قريب جداً من الحد الأدنى لتقدير التحليل الكمي TMA و TMAO ، على التوالي.

Characteristic	TMA		TMAO	
LLOD	0.26 $\mu$ M		0.57 $\mu$ M	
LLOQ	0.40 $\mu$ M		5.0 $\mu$ M	
ULOQ	>50 $\mu$ M		>10 mM	
Accuracy (%)	0.5 $\mu$ M	96.2	10 $\mu$ M	98.4
	2 $\mu$ M	97.0	50 $\mu$ M	102.8
	5 $\mu$ M	101.1	100 $\mu$ M	102.1
	10 $\mu$ M	102.0	250 $\mu$ M	102.1
	20 $\mu$ M	102.3	500 $\mu$ M	100.6
	40 $\mu$ M	101.3	2000 $\mu$ M	101.3

الجدول (1-5) خصائص طريقة TMAO وتحديد TMA بواسطة LC / MS / MS. تم تقدير الحد الأدنى للكشف (LLOD) والحد الأدنى للتقدير (LLOQ) من خلال نهج المعايرة كما هو موضح في الطرق. الحد الأعلى للكميات (ULOQ) = أكبر من أعلى معيار تم فحصه. الدقة = نسبة تراكيز TMA و TMAO المقاسة إلى تراكيزات TMA و TMAO المضافة إلى الماء متنوعة بنفس الإجراء مثل عينات البول لقياس TMAO و TMA ، على التوالي.

لفحص دقة الفحص ، تم قياس TMA و TMAO في ست عينات بول بشرية مختلفة على مدى أكثر من 10 أيام. كما هو موضح في الجدول 2 ، يمكننا أن نرى أن CV % s خلال اليوم لـ TMA و TMAO أقل من 4.0٪ و 9.0٪ على التوالي ، وأن CV % s بين اليوم أعلى من CV % s خلال اليوم. فقط عينة البول بتركيز TMA منخفض نسبياً قدره 0.99 ميكرومتر أعطت CV % أكبر من 15٪ بينما أعطت جميع العينات الأخرى CV % s أقل من 15٪ لكل من TMA و TMAO.

Urine	TMA			TMAO		
	Mean ± SD	Intraday CV%	Interday CV%	Mean ± SD	Intraday CV%	Interday CV%
1	0.99 ± 0.09	3.4	17.6	305.6 ± 22.7	5.2	12.4
2	2.41 ± 0.10	2.2	8.6	236.8 ± 15.9	5.1	10.5
3	2.28 ± 0.14	2.1	12.3	303.3 ± 11.8	2.9	6.1
4	4.60 ± 0.18	2.5	7.0	393.3 ± 30.3	8.5	2.3
5	19.54 ± 0.65	2.1	6.2	825.2 ± 68.1	7.8	10.1
6	9.96 ± 0.34	2.5	5.9	1215.2 ± 47.3	2.6	7.3

الجدول (2-5) تم قياس دقة تراكيز TMA و TMAO (بالميكرومتر) في 6 عينات بول بمستويات مختلفة على مدى أكثر من 10 أيام. تم إعطاء المتوسط الحسابي و SD و CV% خلال اليوم و CV% بين اليوم. لكل من عينات البول الست المختلفة ، يتم تقديم مجموعة من 4 قرارات حيث تم تشغيلها في أربعة أيام منفصلة. السيرة الذاتية ، معامل التباين.

يمكن أن تعمل المركبات التي تحتوي على جزء هيكلي من (TMA) كركائز لإنتاج (TMA) عن طريق الانقسام الأنزيمي الجرثومي المعوي. من أجل اختبار ما إذا كانت هذه الركائز يمكن أن تتحلل تلقائيًا لتشكيل (TMA) أثناء معالجة العينات في طريقتنا ، قمنا بزيادة 100 ميكرومتر d9-choline و d9-betaine و d9-TMAO و d9-carnitine و d9-γ-butyrobetaine و d9-crotonobetaine إلى خمس عينات بول بشرية تم اختيارها عشوائيًا (500 ميكرو لتر لكل منها) ، بشكل منفصل ، يليها إضافة 2 مل من الهكسان / 1 مل من البيوتانول و 1 مل 0.5 مولار هيدروكسيد الصوديوم. بعد أن يتم تدويرها وتدويرها ، تم تحميض طبقة الهكسان باستخدام 0.2 مل من حمض الفورميك 0.2 مل لتجميع الطور المائي. بواسطة LC / MS / MS ، فشلنا في اكتشاف أي d9-TMA ، مما يشير إلى عدم حدوث إنتاج اصطناعي لـ TMA أثناء معالجة العينة.

## 2. النطاق الطبيعي من TMA و TMAO البولي في الأشخاص الأصحاء

لتحديد النطاق الطبيعي لمستويات TMA و TMAO البولي ، تم فحص موضوعات بشرية سليمة على ما يبدو (n = 29) تخضع لفحص روتيني صحي في المجتمع. يوضح الجدول 3 توزيع TMA و TMAO البولي. يحتوي TMAO البولي على نطاق تركيز أكبر نسبيًا مقارنة بـ TMA ، مع نسبة من الحد الأقصى إلى الحد الأدنى لتركيز TMAO عند 22 و 6 لـ TMA. كانت تراكيز TMA و TMAO الدنيا 0.70 و 52.0 ميكرومتر ، على التوالي ، والتي كانت أعلى من LLOQs. كما هو موضح هنا ، يمكننا أن نرى أن تراكيز TMAO في البول كانت أكبر بكثير من TMA ، مع احتواء نصف العينات البشرية على TMAO بتركيز <

200 ضعف أعلى من TMA. علاوة على ذلك ، كان TMAO البولي و TMA مرتبطين بشكل كبير ببعضهما البعض (  $p = 0.004$  ،  $r^2 = 0.27$  ).

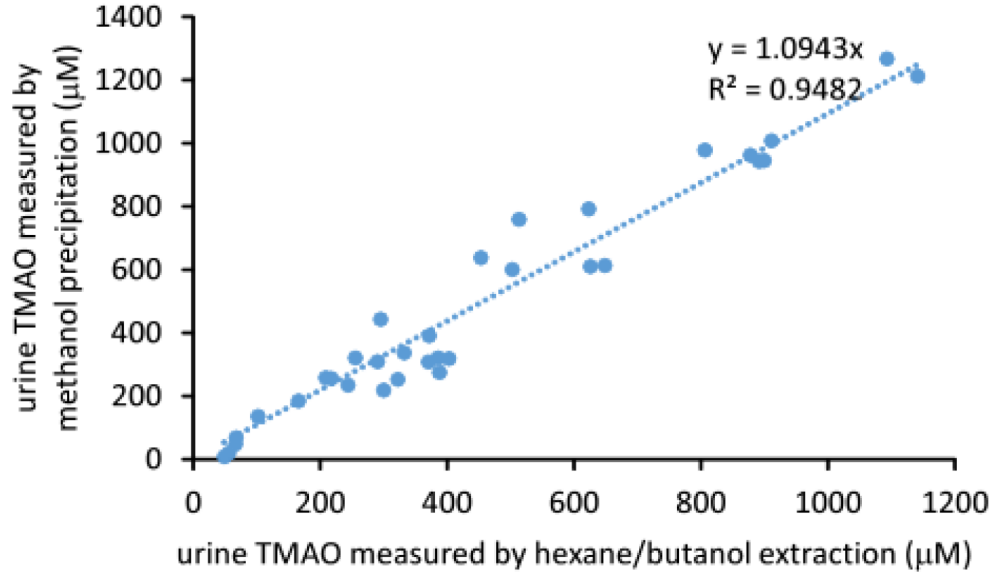
	0%	25%	50%	75%	100%
TMA ( $\mu\text{M}$ )	0.70	1.37	2.07	2.62	4.39
TMAO ( $\mu\text{M}$ )	52.0	243.7	379.0	648.1	1141.0
TMAO/TMA (mol/mol)	66	132	208	315	506
TMA/creatinine (mmol/mol)	0.05	0.09	0.13	0.23	1.43
TMAO/creatinine (mmol/mol)	11.3	22.5	33.8	45.6	106.4

الجدول 3. التوزيع الكمي لـ TMA و TMAO البولية. تم جمع تسعة وعشرين عينة بول من البشر الأصحاء لقياس TMA و TMAO. تم قياس الكرياتينين في البول بواسطة LC / MS باتباع البروتوكول كما ورد سابقاً.

### 3. مقارنة نتائج TMAO المقاسة بطريقتين مختلفتين:

يمكن قياس TMAO في البول مباشرة عن طريق الخلط مع المعيار الداخلي المذاب في الميثانول. بعد الترسيب وإزالة البروتين بالطرد المركزي ، يمكن حقن المادة الطافية في نظام LC / MS كما هو موضح أعلاه. قارنا هذه الطريقة مع طريقة استخراج الهكسان / البوتانول لتقدير كمية البول TMAO. تظهر النتائج في الشكل 6 ، حيث لاحظنا وجود خطية بين تركيز البول TMAO المكتسبة بطريقتين مختلفتين (  $r^2 = 0.948$  ، المنحدر =  $1.094$  ،  $CV = 14.3\%$  ). تشير هذه البيانات إلى أن النتائج المحددة بأي من الطريقتين قابلة للمقارنة وموثوقة.

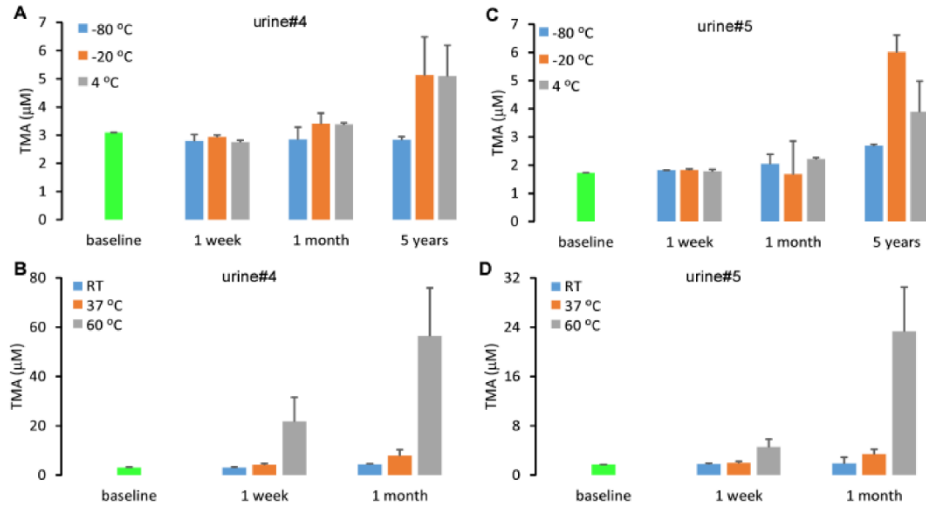




الشكل 6. الارتباط بين الطريقتين المختلفتين لقياس TMAO في البول. تم إجراء استخلاص الهكسان / البيوتانول كما هو موضح في الشكل 5. بالنسبة لطريقة ترسيب الميثانول ، تم تخفيف البول 20 مرة أولاً ، ثم خلطه بـ 4 أحجام من الميثانول التي تحتوي على 10 ميكرومتر من d9-TMAO كمعيار داخلي يتبع طريقة تحديد البلازما TMAO.

#### 4. استقرار (TMA) في البول:

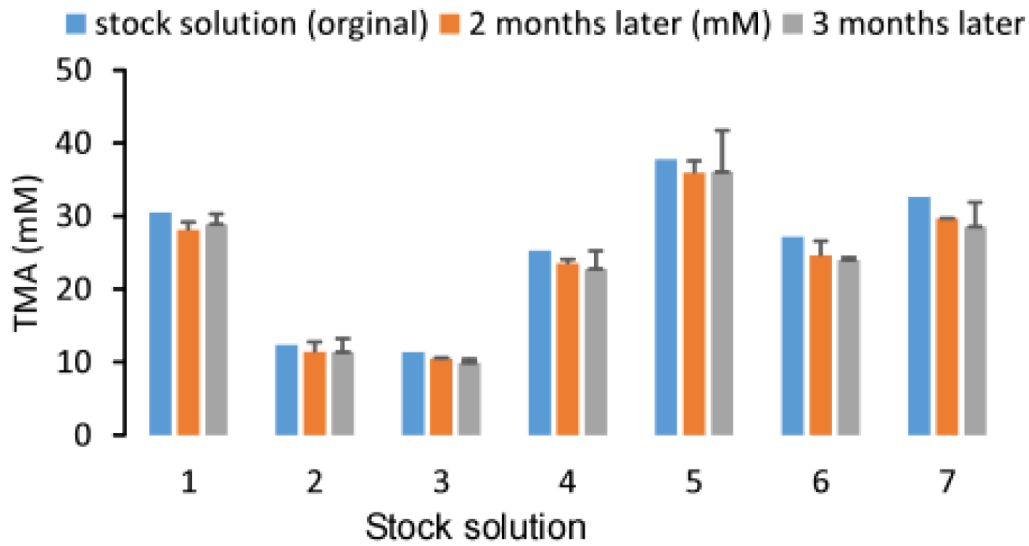
بالنظر إلى أن سلائف (TMA) الجزيئية ، الكولين ، البيتين ، الكارنيتين ، بينا بيوتيروبيتين وكروتونوبيتين متوفرة بكثرة في البول ، قد تزداد تركيزات (TMA) بمرور الوقت بسبب التمثيل الغذائي بواسطة الإنزيمات الميكروبية. نختار عينتين من البول ونراقب تركيز (TMA) أثناء التخزين عند -80 درجة مئوية و -20 درجة مئوية و 4 درجات مئوية لأن التركيز يختلف عن خط الأساس بأقل من 15%. ومع ذلك ، بعد التخزين المطول لمدة تصل إلى خمس سنوات ، لوحظت زيادة كبيرة في TMA في البول (الشكل 7). سيؤدي التخزين في درجة حرارة الغرفة ، 37 درجة مئوية و 60 درجة مئوية إلى زيادة سريعة في تركيز (TMA) في البول.



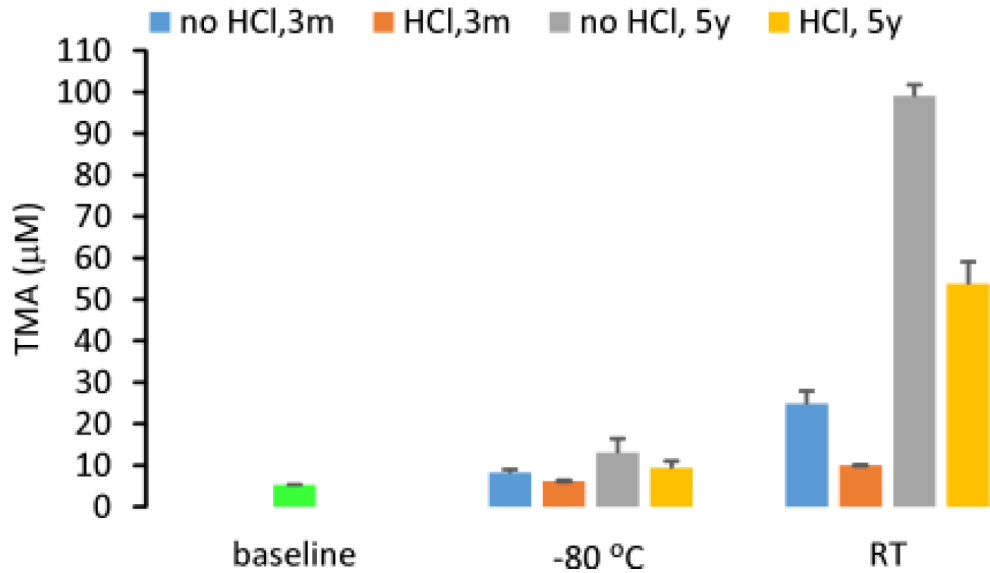
الشكل 7. يتغير تركيز (TMA) في البول أثناء التخزين. تم تخزين عينتين من البول في درجات حرارة مختلفة ، 80 درجة مئوية ، 20 درجة مئوية 4 درجات مئوية (A ، C) ، درجة حرارة الغرفة (RT) ، 37 درجة مئوية و 60 درجة مئوية لأوقات مختلفة (B ، D). تم استخراج البول TMA باستخدام الهكسان / البيوتانول تحت درجة الحموضة القلوية باستخدام d9-TMA كمعيار داخلي ويتم قياسه بواسطة LC / MS / MS. تم تقديم البيانات على أنها متوسط  $\pm$  SD من نسختين.

بالإضافة إلى ذلك ، نظرًا لخصائصه الغازية ، فقد يكون (TMA) متطاير أثناء التخزين. لتأكيد ذلك ، قمنا باختبار ثبات محلول مخزون TMA في الماء المعقم بتركيزات تتراوح من 10 إلى 40 mM أثناء التخزين في درجة حرارة الغرفة مع الحفاظ على درجة حموضة قريبة من 7.0. بعد شهرين وثلاثة أشهر من التخزين ، لم يكن هناك فرق ملحوظ في تركيز (TMA) كما يتضح من انحراف أقل من 15% عن خط الأساس و CV بنسبة 12.0% عبر ثلاث نقاط زمنية مختلفة لحلول المخزون السبعة. تشير هذه البيانات إلى أن (TMA) في الماء المعقم مستقر وأن الخصائص الغازية لـ TMA لا تؤثر على ثباته في الماء أثناء التخزين عند درجة حموضة محايدة (الشكل 8). ومع ذلك ، فإن محلول المخزون الموضح هنا يحتوي على تركيز ~ 1000 مرة أعلى مما هو موجود في عينات البول البشرية. وبالتالي ، لا تزال هناك احتمالية بأن تقلب (TMA) قد يظل يساهم في عدم الاستقرار عند التركيزات الفسيولوجية. في بعض الأوراق ، تم اقتراح تحمض البول للتخزين لتقدير (TMA) (TMA). في دراستنا ، قمنا بمقارنة تغيرات تركيز TMA في البول بين العينات مع إضافة 60 mM حمض الهيدروكلوريك مقابل العينات بدون إضافة حمض الهيدروكلوريك. لقد قررنا أن حمض الهيدروكلوريك يمكن أن يخفف بشكل كبير من الزيادة في TMA في البول ( $p < 0.05$ ) أثناء التخزين لمدة

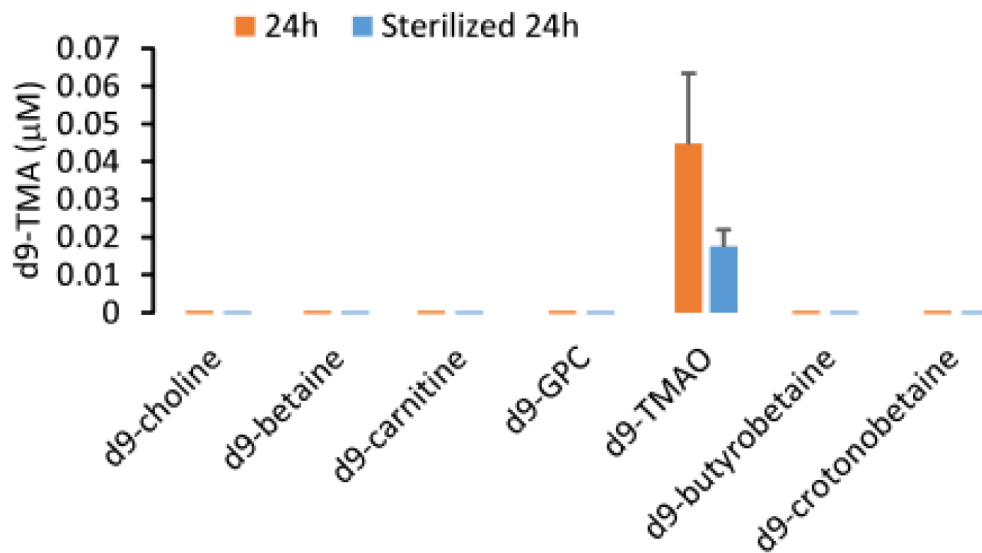
ثلاثة أشهر أو خمس سنوات إما عند -80 درجة مئوية أو درجة حرارة الغرفة (الشكل 9). منحت ، مقارنة بخط الأساس ، أن البول مع إضافة حمض الهيدروكلوريك لا يزال يظهر زيادة في تركيز TMA بعد 5 سنوات ، مما يشير إلى أن TMA البولي يتولد باستمرار أثناء التخزين ولكن التحمض يمكن أن يؤخر هذا الإنتاج التلقائي. قد تكون الزيادة الملحوظة في TMA البولي أثناء التخزين مرتبطة بوجود بكتيريا الجهاز البولي التناسلي. من أجل اختبار ذلك ، قمنا بتعقيم البول باستخدام مرشح حقنة (0.22 ميكرومتر ، ميليبور) واحتضان البول المعقم بمركبات تحتوي على مادة الديوتيريوم المحتوية على TMA. أبلغنا هنا أنه يمكن استقلاب d9-TMAO تدريجيًا إلى d9-TMA في البول غير المعقم وأن البول المعقم أقل ملاءمة لتقويض TMAO إلى TMA (الشكل 10). تشير هذه البيانات إلى أن اختزال TMAO البكتيرية قد تساهم في زيادة TMA التي لوحظت أثناء التخزين.



الشكل 8. استقرار محلول مخزون TMA أثناء التخزين في درجة حرارة الغرفة. تم تخزين تركيزات مختلفة من معايير TMA في الماء المعقم في قوارير زجاجية وحفظها في درجة حرارة الغرفة. تم قياس التركيزات بعد شهرين و 3 أشهر من التخزين بواسطة LC / MS / MS. تم تخفيف كل محلول مخزون إلى 10-50 ميكرومتر ومعايرته بمنحنيات قياسية بعد التصعيد بكمية ثابتة من d9-TMA كمعيار داخلي. تم تقديم البيانات على أنها متوسط  $\pm$  SD من ثلاث مكررات.



الشكل 9. يتغير تركيز (TMA) في البول أثناء التخزين بعد التحميص عند -80 درجة مئوية أو في درجة حرارة الغرفة (RT). تركيز نهائي حمض الهيدروكلوريك المضاف إلى البول 60 ملي مولار. تم تقديم البيانات على أنها متوسط  $\pm$  SD من نسختين.



الشكل 10. رصد d9-TMA في البول بعد الحضانة بمركبات مختلفة ذات علامات نظيرية مستقرة تحتوي على جزء (d9-TMA) TMA. هنا ، تم رفع 100 ميكرومتر d9-choline و d9-betaine و d9-carnitine و d9-glycerophosphocholine (GPC) و d9-TMAO و d9-butyrobetaine و d9-crotonobetaine بشكل منفصل في عينة بول مجمعة تم اختيارها عشوائيًا من 5 أشخاص بشريين. تم استخدام البول المصفى من خلال مرشح 0.22 ميكرومتر كبول معقم. بعد ذلك ، تم وضع 500 ميكرو لتر من البول غير المعقم أو البول المعقم في أنبوب زجاجي وحضنت عند 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة لتحديد d9-TMA. بالإضافة إلى ذلك ، تمت إضافة 20

ميكرو لتر من 100 ميكرو متر [13C3]، TMA15 [N إلى عينة البول كمعيار داخلي متبوعًا بإضافة 2 مل من الهكسان / 1 مل من البيوتانول و 1 مل من 0.5 N هيدروكسيد الصوديوم للاستخراج. تم نقل TMA المستخلص إلى الطور المائي بإضافة 0.2 مل من 0.2 مولار حمض الفورميك. تم استخدام التخفيف التسلسلي لـ D9-TMA في 500 ميكرو لتر من الماء الممزوج بـ 20 ميكرو لتر من 100 ميكرو متر [13C3]، TMA15 [N متبوعًا بنفس الإجراء الذي تم استخدامه لتحديد تركيز TMA في البول لتحضير منحى معايرة بواسطة LC / MS / MS. كانت انتقالات السلانف إلى المنتج في مراقبة وضع MRM الإيجابي بواسطة قياس الطيف الكتلي هي  $m/z \rightarrow 69$  و 49  $m/z \rightarrow 64$  لـ d9-TMA و TMA [13C3،15N] ، على التوالي. تم تقديم البيانات على أنها متوسط  $\pm SD$  من نسختين.

### 3.5. مناقشة:

تم تقديم طريقة LC / MS / MS للقياس المتزامن لـ TMA و TMAO في البول بدقة و مضبوطة عالية. أدى استخراج الهكسان / البيوتانول تحت الحالة القلوية ثم النقل اللاحق إلى الطور المائي بعد التحميض إلى الحصول على عينة مناسبة لتحليل مقياس الطيف الكتلي. تضمنت طريقة تحضير العينة هذه أن مصدر MS خالي من التلوث واختصرت نافذة الحصول على البيانات بسبب إزالة المركبات ذات الصيغة الهيكلية التي تحتوي على جزء TMA. تعوض معدلات الاسترداد المختلفة لـ TMAO و TMA عن طريق تحضير العينة فرق التركيز أثناء تشغيل LC / MS / MS ويمكن تمديد الخطية لقياس TMAO البولي إلى أكثر من 10 mm من 5 ميكرو متر. لوحظ أن دقة قياس TMA و TMAO في البول تأثرت بشكل كبير بحجم البيوتانول المضاف إلى نظام الاستخراج. هذه طريقة عالية الإنتاجية ، حيث يمكن حقن العينات المحضرة باستخدام نظام أخذ العينات الآلي ويمكن عمل LC / MS في 9.5 دقيقة لكل حقنة. باستخدام نظام عمود LC ، يمكن إكمال حقنة واحدة في 5 دقائق.

يكون (TMA) البولي غير مستقر أثناء التخزين و سيزداد التركيز بمرور الوقت ودرجة حرارة التخزين. كان من المتوقع أن يؤدي تحمض البول إلى تقليل تطاير TMA ولكن في غضون ذلك تم تحديده للعب دور في تثبيط إنتاج TMA من المركبات الأخرى المحتوية على TMA ، مثل TMAO. قد يتم استقلاب TMAO تلقائيًا إلى TMA وقد تسرع الفلورا البكتيرية البولية التناسلية عملية التحويل هذه. بالمقارنة مع (TMA) ، تكون تركيزات TMAO البولي أعلى بكثير ، وبالتالي فإن التحويل البطيء لن يؤدي إلى تغيير كبير في تركيز TMAO في البول.

إن الارتباط الإيجابي للغاية بين TMAO في البول و TMAO في البلازما ، والأهمية السريرية لـ TMAO ،  
يمنح الاستخدام العملي لقياس TMAO في البول. يمكن أن تكون مراقبة TMAO في البول بمثابة علامة  
بيولوجية لتفاعلات ميكروبيوتا النظام الغذائي والأمعاء.

من السلائف الغذائية إلى TMAO ، هناك خطوتان: الخطوة الأولى هي الانقسام الأنزيمي الجرثومي المعوي  
لإنتاج (TMA) ، وهي خطوة تحديد المعدل. على هذا النحو ، فإن تثبيط هذه الخطوة الأولى يصبح استراتيجية  
علاجية لتخفيف تصلب الشرايين والتخثر. باستخدام الطريقة الحالية لقياس (TMA) في البول ، يمكننا إنشاء  
شاشة عالية الإنتاجية من المثبطات لمركبات معينة تحتوي على TMA عن طريق الحضانة باستخدام  
الإنزيمات البكتيرية المنقاة ، أو المحللة البكتيرية ، أو الخلايا البكتيرية السليمة ، أو عينات البراز البشرية.  
يمكن أيضًا استخدام استخراج الهكسان / البوتانول تحت درجة الحموضة القلوية لقياس محتوى TMA في  
عينات البراز بعد التجانس في الماء البارد.

## 4.5 الخلافات الراهنة:

على الرغم من وصف TMAO الدموي المرتفع كعامل خطر لـ HF ويشترك بشكل مباشر في العمليات الامراضية ل HF ، يبدو أن بعض الدراسات تتعارض مع هذا الاستنتاج ، و تشير إلى أن TMAO قد يكون مفيدًا لنظام القلب والأوعية الدموية.

جرعة TMAO المزمنا المنخفضة خفضت بشكل كبير تركيزات NT-proBNP و vasopressin في البلازما ، والضغط الانبساطي للبطين الايسر LV ، وتليف عضلة القلب في الفئران المصابة بارتفاع ضغط الدم. وبالمثل ، ظهر أنه في الفئران ApoE (- / -) التي تم تغذيتها بجرعة عالية من L carnitine ، ارتبطت المستويات المرتفعة من TMAO سلبيًا بحجم آفة الأبهر دون تغيير محتوى الكوليسترول ، مما يشير إلى أن TMAO قد يؤخر تشكيل الآفات الأبهرية ولها تأثير وقائي ضد حدوث تصلب الشرايين.

في البحث السريري لمرضى اعتلال الدماغ الإقفاري ، أن الأمراض القلبية الوعائية مرتبطة بميكروبات الأمعاء غير المتوازنة بشكل كبير وانخفاض مستويات TMAO في البلازما. ومع ذلك ، فإن أولئك الذين يعانون من تصلب الشرايين بدون أعراض لم يكن لديهم أي تغييرات في مجهرية الأمعاء أو في مستويات TMAO. يبدو أن جميع الدراسات قبل السريرية والسريية المذكورة أعلاه تشير إلى أن الزيادة المتواضعة في مستويات TMAO في البلازما يبدو أنه ليس لها أي تأثير سلبي على الدورة الدموية. ومع ذلك ، لا يمكن تجاهل قيود هذه الدراسات. فمثلا ، كانت مستويات TMAO الدموية في مجموعة L-carnitine أقل بكثير من المستويات المقدره في المرضى ، ولم تكن العلاقة بين مستوى TMAO وحجم آفة الأبهر واضحة.

قد يكون لكل من المرض والعلاج تأثيرات كبيرة على مستويات TMAO. على سبيل المثال ، يحتاج مرضى السكتة الدماغية إلى التحكم في مدخولهم الغذائي ، مما قد يقلل من مستويات TMAO. بالإضافة إلى ذلك ، الأسبرين هو دواء روتيني لعلاج السكتة الدماغية ، وقد ثبت أنه يقلل من مستويات TMAO في البلازما.

تؤثر الشبكة السيتوبلاسمية (ER) في تكوين الخلايا الرغوية وتطور تصلب الشرايين. في دراسات على القوارض ، كان TMAO بمثابة مرافقة جزيئية صغيرة تمنع استجابات ER. ومع ذلك ، ثبت في الفئران أن TMAO يعزز تصلب الشرايين عن طريق تنشيط الزيادة في التعبير عن CD36 والمستقبل كانس الفضلات A في البلاعم. التفسير المعقول لهذه المفارقة هو أن TMAO قد يكون لها تأثيرات ضارة محددة على خلايا الرغوة ، والتي تفوق فوائدها في تثبيط إجهاد ER.

بالإضافة إلى ذلك ، يعتبر TMAO أيضًا مادة تناضحية تلعب دورًا حيويًا في تكيف الخلايا مع الضغط التناضحي والهيدروستاتيكي. على سبيل المثال ، لوحظ أنه حفظ توازن بنية مناطق الببتيد ، وبالتالي حماية البروتين من التلف الناتج عن الماء. ومن الأمثلة على ذلك أسماك أعماق البحار ، التي يمكنها استخدام TMAO لدعم استقرار البروتين من الضغط الاسموزي والهيدروستاتيكي. لذلك ، يبدو أن TMAO يعمل كقرين بروتين لدعم استقرار بنية البروتين. بالنظر إلى التأثيرات المفيدة لـ TMAO في الخلايا ، تقترح فرضية أن المستويات المرتفعة من TMAO هي نتيجة استجابة تعويضية لـ HF ، على غرار BNP. عند التحميل الزائد بالحجم والضغط ، فإن القلب القاصر سيطلق BNP للتخفيف من الحمل الزائد عن طريق زيادة إدرار البول.

لذلك ، يُفترض أن الزيادة في مستويات TMAO خلال HF هي نتيجة لدورها المفيد في حماية البروتينات من الضغط الاسموزي والهيدروستاتيكي.

يرتكز جدل آخر حول TMAO على الأسماك ، وخاصة أسماك أعماق البحار ، التي تحتوي على 1.7 جرام أو أكثر من TMAO لكل رطل. أظهرت دراسة أن التعرض TMAO من رطل واحد من الأسماك قد يكون من حيث الحجم أكثر مقارنة مع رطل واحد من اللحوم الحمراء.

ومع ذلك ، أشارت الدراسات الوبائية إلى أن ارتفاع استهلاك الأسماك مرتبط بشكل كبير بانخفاض عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. التفسير المعقول هو أن أحماض أوميغا 3 الدهنية الموجودة في بعض الأسماك يمكن أن تحمي نظام القلب والأوعية الدموية ، والفوائد المحتملة تفوق مخاطر TMAO.

نظرًا للجدل حول ما إذا كان TMAO مفيدًا أو ضارًا للكائنات ، يعتقد بعض العلماء أن TMA ، طليعة TMAO ، لها تأثيرات بيولوجية ضارة على الدورة الدموية. في ظل ظروف فيزيولوجية يكون مستوى (TMA) في البلازما أعلى بـ 5-7 مرات مقارنة بـ (TMAO). في وقت مبكر من عام 1981 ، تم اكتشاف أن (TMA) عبارة عن سم بولي في الدم له تأثير سام للخلايا. كان عاليًا لدى مرضى القلب والأوعية الدموية ومرتبط سلبًا بمعدل التصفية الكلوية. لذلك ، يعتبر بعض العلماء أن (TMA) ، وليس TMAO ، هو ما يهيم المرضى الذين يعانون من مخاطر أعلى لأمراض القلب والأوعية الدموية ، ويجب أن تقوم الدراسات المستقبلية بتقييم كل من TMAO و TMA.



## 5.5 اتجاهات المستقبل:

أشارت العديد من الدراسات السريرية البشرية إلى العلاقة العميقة بين تكوين ميكروبيوتا الأمعاء أو نواتجها الاستقلابية و HF. ومع ذلك ، فإن هذه الدراسات هي دراسات ارتباط نموذجية ، ولا يزال من الصعب تحديد ما إذا كانت التغييرات في الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء هي سبب أو نتيجة ل HF. لذلك ، من الضروري إنشاء مجموعة بحثية مستقبلية ، والجمع بين بيانات omics ، والبيانات السريرية الشاملة ، والعوامل الغذائية لربط تكوين ميكروبيوتا الأمعاء مع تطور المرض ، وبالتالي استكشاف ما إذا كانت هناك علاقة سببية بين ميكروبيوتا الأمعاء و HF.

بشكل عام ، يحتوي TMAO على قيمتين في HF: (1) كعلامة تنبؤية. يقع TMAO في مسار مرضي جديد ل HF ويمثل درجة سوء وظيفة الأمعاء. يرتبط ارتباطاً وثيقاً بانخفاض البقاء على قيد الحياة لمرضى HF . مما يساعد الأطباء على اختيار المجموعات المعرضة لخطر كبير وإيلاء المزيد من الاهتمام لمراقبتهم بالإضافة إلى تعزيز العلاجات المرتبطة بال HF. ومع ذلك، فإن المشكلة تكمن في أن موضوعات البحث السريرية الحالية هي في الأساس مرضى قوقاز وهناك نقص في التنوع. لذلك، يلزم إجراء المزيد من الدراسات الجماعية على مرضى من أعراق أخرى لإثبات ما إذا كان يمكن أن يكون TMAO علامة تنبؤية مستخدمة على نطاق واسع ل HF ؛ و (2) كهدف علاجي محتمل. بناءً على الدراسات السابقة، من المتوقع أن يؤدي تقليل مستويات TMAO في البلازما عن طريق تدخلات محددة إلى تقليل الوفيات في مرضى HF. ومع ذلك، فإن آليات تدخل TMAO في HF ليست واضحة، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث للكشف عن العملية المرضية الأساسية. بالإضافة إلى ذلك ، لا يوجد دليل يوضح أن تقليل مستويات TMAO في البلازما مفيد ، لذلك هناك حاجة ماسة لدراسات مستقبلية للتحقق فيما إذا كان خفض مستويات TMAO يحسن تشخيص مرضى HF. على الرغم من أن تسلسل الجينوم الجرثومي المعوي أصبح بشكل متزايد جزءاً من الدراسات البحثية ، فلا يزال هناك طريق طويل لنقطعه قبل أن يمكن استخدامه في الممارسة السريرية. بدلاً من ذلك ، فإن قياس المستقبلات المشتقة من ميكروبات الأمعاء في الدم أو البول لتوجيه التدخلات المستهدفة سيكون له قيمة ترجمة إكلينيكية أعلى.

## 6.5 الاستنتاجات:

على مدى السنوات القليلة الماضية ، أثبتت دراسات متعددة ارتباطاً مباشراً بين ميكروبيوتا الأمعاء والأمراض القلبية الوعائية. نحن ندرك الآن أن TMAO ، وهو مستقلب تنتجه بكتيريا الأمعاء ، قد يوفر رؤى جديدة حول كيفية مساهمة ميكروبيوتا الأمعاء في HF. توفر هذه النتائج فرصة ممتازة لتطوير التدخلات التي تستهدف ميكروبيوتا الأمعاء لعلاج HF ، مثل التدخلات الغذائية الشخصية ، والبروبيوتيك ، والبريبايوتكس ، و FMT. من المتوقع أيضاً أن توفر المواد الكيميائية النباتية التي تستهدف استقلاب TMAO ، مثل DMB ، قيمة علاجية محتملة. ومع ذلك ، يمكن أن تساهم مجموعة متنوعة من المستقلبات في الإصابة بأمراض القلب ، وقد يمثل TMAO قمة جبل الجليد. في المستقبل ، من المحتمل أن يكون لتنظيم تكوين ميكروبيوتا الأمعاء واستهداف محور القناة الهضمية TMAO-HF تأثير عميق على بقاء المريض HF.

## References

1. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2019; **16**: 137–154.
2. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005; **26**:2368–2374.
3. Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, Israr MZ, Bernieh D, Wong M, Suzuki T. The gut axis involvement in heart failure: focus on trimethylamine N-oxide. *Heart Fail Clin* 2020; **16**: 23–31.
4. Marra AM, Arcopinto M, Salzano A, Bobbio E, Milano S, Misiano G, Ferrara F, Vrizz O, Napoli R, Triggiani V, Perrone-Filardi P, Saccà F, Giallauria F, Isidori AM, Vigorito C, Bossone E, Cittadini A. Detectable interleukin-9 plasma levels are associated with impaired cardiopulmonary functional capacity and all-cause mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; **209**: 114–117.
5. Yixin Zhang 1 2, Yuan Wang 1 2, Bingbing Ke 1 2, Jie Du 1 2 TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure.
6. Tang WHW, Backhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**:2089–105.
7. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* 2017; **120**:1183–96.
8. Chioncel O, Ambrosy AP. Trimethylamine N-oxide and risk of heart failure progression: marker or mediator of disease. *Eur J Heart Fail* 2019; **21**:887–90.

9. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57–63.
10. Hernandez D, Janmohamed A, Chandan P, Phillips IR, Shephard EA. Organization and evolution of the flavin-containing monooxygenase genes of human and mouse: identification of novel gene and pseudogene clusters. *Pharmacogenetics* 2004;14:117–30.
11. Ivashkin VT, Kashukh YA. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. *Vopr Pitan* 2019;88:25–33.
12. Ge X, Zheng L, Zhuang R, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Adv Nutr* 2020;11:66–76.
13. Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chem*.
14. Senthong V, Wang Z, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Trimethylamine N-oxide and mortality risk in patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004237.

