

Diet-Microbiota Interactions: A New Approach to Personalized Nutrition

Hanieh Malmir¹,
Shirin Hasani-Ranjbar²,
Ahmad-Reza Soroush²,
Mandana Hasanzad^{3,4},
Ahmad Esmailzadeh⁵,
Hanieh-Sadat Ejtahed^{6,7},
Bagher Larijani⁸

¹ MSc in Nutrition, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Medical Genomics Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁵ Professor, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Assistant Professor, Obesity and Eating Habits Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁸ Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received October 27, 2020 ; Accepted December 16, 2020)

Abstract

Personalized nutrition is a new approach in medical sciences that is based on genetic profile, individual needs, and environmental conditions considering health status and chronic diseases of every person. Studies have shown that genetic differences cannot solely justify various responses to medications and diets, and other important factors including gut microbiota are also involved. Human body hosts an active and dynamic ecosystem composed of a large number of microorganisms consisting of genes about ten times more than the human genome. Gut microbiota interacts with the human body through releasing metabolites such as short-chain fatty acids and secondary bile acids and fermentation products such as kynurenine, indoles and indole derivatives, tryptophan, serotonin, histamine, and dopamine. Body weight, metabolic rate, and health and diseases are formed as a result of these interactions.

Keywords: personalized nutrition, microbiota, diet

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (193): 140-151 (Persian).

* **Corresponding Author: Hanieh-Sadat Ejtahed** - Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: haniejtahed@yahoo.com)

تعاملات رژیم غذایی-میکروبیوتا: رویکردی نوین به تغذیه فرد محور

هانیه مالمیر¹
شیرین حسنی رنجبر²
احمد رضا سروش²
ماندانا حسن زاد^{3,4}
احمد اسماعیل زاده⁵
هانیه السادات اجتهد^{6,7}
باقر لاریجانی⁸

چکیده

تغذیه فرد محور، رویکرد نوینی در علوم پزشکی می باشد که براساس پروفایل ژنتیکی، نیازهای فردی، شرایط زندگی فرد و متناسب با وضعیت سلامتی و بیماری های زمینه ای آنان است. مطالعات نشان داده اند که تنها تفاوت های ژنتیکی افراد توجیه کننده پاسخ های متفاوت افراد نسبت به درمان های دارویی و رژیم های تجویزی نمی تواند باشد و عوامل مهم دیگری از جمله میکروبیوتای روده در این امر دخیل اند. بدن انسان میزبان اکوسیستمی فعال و پویا تشکیل شده از تعداد بسیار زیادی میکرواورگانیسم می باشد که ژنومی در حدود ده برابر ژنوم انسانی را تشکیل می دهند و با بدن انسان از طریق متابولیت های ترشحی از جمله اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و اسیدهای صفراوی ثانویه و محصولات حاصل از تخمیر مانند کینورین، اندول و مشتقات اندولی، تریتوفان، سروتونین، هسیتامین و دوپامین تعامل دارند. وزن و میزان متابولیسم بدن و وضعیت سلامت و بیماری فرد در نتیجه ی این تعاملات شکل می گیرد.

واژه های کلیدی: تغذیه فرد محور، میکروبیوتا، رژیم غذایی

مقدمه

پزشکی فرد محور، مجموعه ای از فعالیت ها و رویکردهای پزشکی، تشخیصی و درمانی است که افراد را بر اساس ویژگی ژنوم خویش طبقه بندی می کند و اقدامات درمانی را متناسب با آن ارائه می دهد. افراد، ژنوم متفاوت دارند، در محیط متفاوتی زندگی می کنند و پاسخ بدنی آن ها به عوامل بیماری زا و درمان ها متفاوت است. از همین رو شیوه های درمانی یکسان در افراد

مختلف نتایج متفاوتی را نشان می دهند (1). اگرچه این شاخه در حال گسترش از پزشکی، قدمت چند هزار ساله دارد و گفته می شود به زمان بقراط باز می گردد، اما در سال های اخیر به تدریج گسترش یافته است (2). رویکردهای پزشکی فرد محور بر شخصی سازی استوار است. منحصر به فردترین ویژگی هر فرد، ویژگی ژنتیکی وی می باشد و سایر تفاوت ها

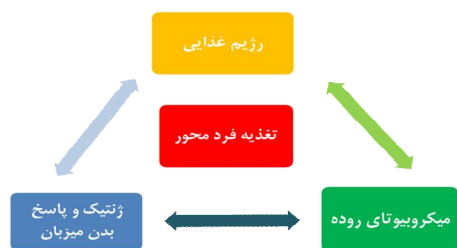
مؤلف مسئول: هانیه السادات اجتهد - تهران، خیابان کارگر شمالی، جنب بیمارستان دکتر شریعتی، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم E-mail: haniejtahed@yahoo.com

1. کارشناس ارشد تغذیه، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 2. استاد، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 3. دانشیار، مرکز تحقیقات پزشکی فردی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 4. مرکز تحقیقات ژنومیکس پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 5. استاد، گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 6. استادیار، مرکز تحقیقات چاقی و عادات غذایی، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 7. مرکز تحقیقات علوم غدد و متابولیسم، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 8. استاد، مرکز تحقیقات علوم غدد و متابولیسم، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- تاریخ دریافت: 1399/8/6 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/9/2 تاریخ تصویب: 1399/9/26

ناشی از این ویژگی است.

بنابراین پایه و ستون اصلی پزشکی فردمحور، شناسایی و سپس طبقه‌بندی افراد تا انتخاب روش‌های درمانی، بر اساس ویژگی ژنتیکی آن‌ها بوده است و لذا به بیان دیگر می‌توان گفت که پزشکی فردمحور بر اساس خصوصیات ژنومیک می‌باشد (3). محور و پایه اصلی پزشکی فردمحور بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی و ژنومیک می‌باشد، اما ویژگی‌های دیگری نیز در طبقه‌بندی افراد مورد استفاده قرار می‌گیرند. فاکتورهای محیطی، تغییرات بیومارکرها، تعاملات اپیدمیولوژیک و اطلاعات بالینی عواملی هستند که علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی و خصوصیات ژنومیک مورد بررسی قرار می‌گیرند (4). اگر چه بیشتر این تفاوت‌ها و تنوع‌ها در بین افراد تأثیری بر سلامت معمول افراد یا بیماری‌زایی در آن‌ها ندارد، اما این تنوع می‌تواند همراه با تأثیرات متقابل بر محیط و مواد پیرامون و نیز داروها و سایر عوامل بر سلامت فردی و پاسخ به درمان‌های خاص و یا سرنوشت فرد در طول دوران زندگی تأثیرگذار باشد (5). برای افتراق افراد از یکدیگر به ویژگی‌های آن‌ها در سطح DNA یا RNA یا پروتئین توجه می‌شود. اگرچه سرچشمه تعیین‌کننده ویژگی هر فرد DNA می‌باشد، اما بررسی وضعیت RNA در بسیاری از موارد اطلاعات دقیق‌تری به ما می‌دهد؛ به‌خصوص آن که توالی و سطح این ملکول نشان‌دهنده تعامل سلول و بافت در ارتباط با محیط اطراف نیز می‌باشد (6-8). پروژه تعیین توالی ژنوم انسانی از سال 1990 میلادی آغاز شد و پایه‌گذار ایجاد پزشکی فردمحور قرار گرفت. این پروژه به مدت 13 سال ادامه داشت و به‌طور رسمی در سال 2003 به اتمام رسید. هدف اصلی این پروژه تخمین کل بیست هزار تا بیست و پنج هزار ژن انسانی و در دسترس قرار گرفتن این ژنوم جهت مطالعات بیشتر بیولوژیکی بود (9). با پیشرفت علم ژنتیک و امکان تعیین توالی DNA بعد از پیشبرد پروژه تعیین توالی ژنوم انسانی، پروژه تعیین توالی میکروبیوتای انسانی در سال

2007 پایه‌گذاری شد. این پروژه بر شناسایی و توصیف میکروبیوتای انسانی متمرکز بود (10). شناسایی و تعیین میکروبیوتای انسانی به پیشبرد پزشکی فردمحور کمک قابل توجهی می‌کند. در ادامه بررسی عوامل موثر بر پزشکی فردمحور، تغذیه فردمحور بیش از پیش مورد توجه قرار گرفت. تفاوت در اطلاعات متابولیک، ژنتیک، میکروبیوتا و عوامل محیطی زندگی افراد موجب می‌شود که افراد میزان نیاز متفاوتی به یک ماده مغذی داشته باشند. تعابیر متفاوتی برای تغذیه فردمحور ذکر شده مانند تغذیه دقیق، تغذیه منحصربه‌فرد و یا تغذیه بر اساس ژنومیک که همگی یک موضوع را بیان می‌کنند: تغذیه بر اساس نیازهای فردی و شرایط زندگی فرد و متناسب با وضعیت سلامتی و بیماری‌های زمینه‌ای فرد. تغذیه فردمحور از حوالی سال 2004 میلادی مورد توجه قرار گرفت (11). همان‌طور که در مورد پزشکی فردمحور نیز صحبت شد، چالش برانگیزترین بخش تغذیه فردمحور تعامل میکروبیوتا، میزان و رژیم غذایی می‌باشد. میکروبیوتا مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها است که در قسمت‌های مختلفی از بدن از جمله دستگاه گوارش ساکن هستند و شامل انواع باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و انگل‌ها می‌شوند. میکروبیوتای هر فرد منحصر به خودش می‌باشد و تحت تأثیر ژنتیک فرد و شرایط محیطی از جمله سبک زندگی و دریافت‌های غذایی قرار دارد. از طرف دیگر، میکروبیوتا در پاسخ‌دهی متفاوت افراد به رژیم غذایی موثر است (12). در این مقاله، تعاملات میکروبیوتا و تغذیه فردمحور مورد بررسی قرار خواهد گرفت (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: ارتباط متقابل رژیم غذایی، میکروبیوتا و میزبان

اثر عوامل زمینه ای بر میکروبیوتای روده

اگرچه مطالعات ژنتیکی متعددی مانند مطالعات دوقلوها اثرات ژنتیک بر میکروبیوتای روده را نشان داده‌اند (12)، اما نمی‌توان نقش عوامل محیطی و رژیم غذایی را بر شکل‌گیری میکروبیوتای روده نادیده گرفت. مطالعات متعددی در این زمینه انجام گرفته است. به عنوان مثال تغییرات آب و هوایی محیط زندگی ما با تغییر نوع غذای مصرفی منجر به تغییر میکروفلور روده‌ای می‌شود (12). مصرف میوه‌ها و سبزیجات در فصل تابستان بیش‌تر است؛ در حالی که استفاده از غذاهای منجمد و کنسروی در زمستان رواج بیش‌تری دارد. همین امر منجر به متفاوت بودن باکتری‌های غالب در مدفوع افراد در این فصول می‌شود (13). مسئله مهم دیگر در این زمینه، محل سکونت افراد است. فرهنگ غذایی متفاوت در روستا و شهر باعث تغییر رژیم غذایی افراد می‌شود و این مسئله بر میکروفلور روده‌ای افراد مؤثر است (14). عوامل متعددی مانند سن، قومیت، داروهای مصرفی، مواجهه با سموم و آلودگی‌های محیطی نیز بر ترکیب میکروبیوتای روده مؤثر هستند (15-19). بعد از 60 سالگی، تنوع میکروبیوتای روده‌ای به شدت کاهش می‌یابد. با افزایش سن، میزان باکتری‌هایی مانند *Proteobacteria* و *Bacilli* افزایش می‌یابد و باکتری‌هایی مانند *Faecalibacterium prauznitzii* و *Clostridium cluster XIVa bacteria* کاهش می‌یابند. همچنین مشاهده شده است که باکتری‌هایی مانند *Enterobacteriaceae* و *Bifidobacterium* در سالمندان افزایش یافته‌اند و سویه‌های *Clostridium* کاهش یافته‌اند (19، 20). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که میکروبیوتای روده‌ای در افراد با قومیت‌های مختلف با هم تفاوت دارند (16). همچنین قرار گرفتن در معرض داروها، خصوصاً آنتی‌بیوتیک‌ها و سموم و آلودگی‌های متفاوت می‌تواند بر ترکیب میکروبیوتای روده‌ای افراد مؤثر باشد (17، 18).

اثر درشت مغذی‌ها بر ترکیب میکروبیوتا

رژیم غذایی نیز یک عامل مهم و مؤثر بر ترکیب و تنوع میکروبیوتا می‌باشد. تغییرات کوتاه مدت و طولانی مدت در رژیم غذایی منجر به تغییرات قابل ملاحظه در ترکیب و تنوع میکروبیوتای روده می‌شود (21). تغییرات رژیم غذایی را می‌توان از دید ترکیب درشت مغذی‌ها و سایر اجزای رژیم غذایی بررسی کرد.

درشت مغذی‌ها: ترکیب درشت مغذی‌های رژیم غذایی بر ترکیب میکروفلور روده مؤثر است. چربی‌های غذایی به شدت بر ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده تاثیر گذار هستند. رژیم غذایی با میزان چربی اشباع بالا و فیبر کم باعث کاهش *Bacteroidetes* و افزایش *Firmicutes* و *Proteobacteria* می‌شود (22-24). افزایش درصد چربی بدن با چربی رژیمی بالا با گونه‌های *Lactococcus* و *Allobaculum* مرتبط هستند (25). مطالعات قبلی نشان داده شده است که دریافت رژیم غذایی پر چرب یا کم چرب با انرژی یکسان منجر به تغییرات متعددی در میکروبیوتای روده‌ای و پروفایل متابولیکی افراد می‌شود. رژیم غذایی کم چرب با افزایش گونه‌های *Blautia* و *Faecalibacterium* همراه است و رژیم غذایی پر چرب با افزایش *Alistipes* و *Bacteroides* و کاهش *Faecalibacterium* همراه است که باعث اختلال متابولیکی و افزایش میزان فاکتورهای التهابی در بدن می‌شود. درحالی که رژیم غذایی کم چرب اغلب با بهبود سطح چربی‌های پلاسما و کاهش وزن و کاهش فاکتورهای التهابی همراه بوده است (26، 27). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع مانند امگا 3 منجر به افزایش باکتری‌های تولید کننده بوتیرات می‌شود و اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی را به همراه دارد (28). تاثیر چربی‌های رژیمی دیگر به میزان کافی بررسی نشده است اما به طور کلی به نظر می‌رسد چربی‌های مفید مانند اسیدهای چرب امگا 3 یا اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (برخی از محصولات

لبنی) اثرات سودمندتری بر نوع و ترکیب میکروبیوتای روده دارند و با تولید بیش تر بوتیرات و کاهش فاکتورهای التهابی به سلامت افراد منجر می شوند در حالی که چربی های اشباع یا اسیدهای چرب امگا 6 با افزایش التهاب و بیماری ها مرتبط باشند. هر چند نیاز به مطالعات بیش تر در این زمینه جهت شفاف سازی مسئله احساس می شود.

پروئین های غذایی نیز همانند چربی ها بر میکروبیوتای روده اثر گذارند. منبع پروئین های غذایی اهمیت زیادی دارد. رژیم های غذایی با پروئین های حیوانی بالا منجر به افزایش *Bacteroides* می شوند. مصرف پروئین های گیاهی (حبوبات) باعث افزایش سطح *Lactobacilli* و *Bifidobacteria* می شود (29-31). همچنین سطح اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را در روده افزایش می دهد که اثرات متعددی دارد مانند: کاهش چربی خون، افزایش خورسانی، تقویت سیستم ایمنی و... (29). در مورد کربوهیدرات های رژیم غذایی نیز اثرات متعددی گزارش شده است. مصرف طولانی مدت کربوهیدرات های پیچیده با افزایش سطح *Prevotella* همراه است (30). فیبر رژیم غذایی بر ترکیب میکروبیوتای روده بسیار مؤثر است. برخی از گونه های باکتریایی مانند گونه های *Prevotella* و *Bifidobacteria* با دریافت فیبر غذایی رشد بیش تری خواهند داشت (31،32). اثرات متعدد کربوهیدرات های غذایی بر میکروبیوتا به علت وجود فیبرهای غذایی، نشاسته مقاوم و پرهیوتیک ها می باشد (35-33). در همین راستا مطالعات نشان داده اند که دریافت رژیم غذایی کاهش وزن با فیبر بیش تر منجر به کاهش بیش تری در وزن افراد در مقایسه با رژیم غذایی کاهش وزن با فیبر پایین می شود و این اثرگذاری به علت تغییرات در میکروبیوتای روده ای می باشد. افراد با میزان بالاتر از باکتری *Prevotella* با دریافت فیبر رژیمی کاهش وزن بیش تری نشان داده اند و این مسئله به علت تخمیر بیش تر کربوهیدرات ها و تولید بیش تر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می باشد (36-38).

اثر مواد افزودنی بر ترکیب میکروبیوتا

مواد افزودنی به غذاها مانند امولسیون کننده ها، شیرین کننده های مصنوعی، ادویه ها و پرهیوتیک ها همگی بر ترکیب میکروبیوتای روده اثر گذار هستند. امولسیون کننده ها باعث افزایش *Ruminococcus* و کاهش *Bacterioidetes* می شوند (39). همچنین شیرین کننده های مصنوعی مانند ساخارین، سوکرالوز و آسپارتام بر ترکیب میکروبیوتای روده مؤثر هستند. اگرچه اغلب این شیرین کننده های مصنوعی بدون اثر مضر شناخته شده اند اما با تغییراتی که بر میکروبیوتای روده اعمال می کنند می توانند اثرات مضری برای بدن داشته باشند (40). پرهیوتیک ها اغلب باعث رشد باکتری های مفید دستگاه گوارش می شوند و از این طریق ترکیب میکروبیوتای روده را تغییر می دهند. استفاده از پرهیوتیک ها بعد از درمان طولانی مدت با آنتی بیوتیک ها می تواند سلامت از دست رفته افراد را بازگرداند (41). منابع پرهیوتیک ها شامل مواد غذایی مانند سیر، پیاز، سویا، کاسنی، حبوبات، قارچ، عسل، موز، کنگر، جو دوسر و ... می باشد (42). پروبیوتیک ها باکتری های مفید برای دستگاه گوارش هستند که به صورت مکمل تجویز می شوند و یا به برخی از مواد غذایی مانند لبنیات افزوده می شوند. پروبیوتیک ها نیز در صورت مصرف به میزان کافی می توانند اثرات سودمندی بر وضعیت سلامتی بدن انسان بگذارند. *Bifidobacteria* و *Lactobacillus* دو نوع از پروبیوتیک های شناخته شده و مفید برای دستگاه گوارش هستند (43). ترکیب پروبیوتیک ها و پرهیوتیک ها، سین بیوتیک نامیده می شود که به علت همراهی باکتری های مفید با مواد غذایی مورد نیازشان جهت بقا و رشد و فعالیت اثرات ماندگارتر و مفیدتری را ارائه می دهند (44).

اثر میکروبیوتای روده بر هضم و جذب رژیم غذایی

شواهد نشان می دهند که تغییرات حاصل از مداخلات رژیم غذایی علاوه بر ژنتیک به میکروبیوتای افراد نیز

وابسته است. سطح یک گونه‌ی خاص باکتریایی می‌تواند پاسخ بدن افراد به یک رژیم غذایی خاص را نشان دهد. به عنوان مثال افرادی که با مصرف نان جو متابولیسم گلوکز بهتری دارند اغلب دارای سطوح بالاتری از *Prevotella* هستند (32). همچنین مصرف نان کامل در افراد مختلف به علت سطوح متفاوت *E. coli* رکتال اثرات متفاوتی را نشان می‌دهد (45). سطوح بالاتر *Akkermansia muciniphila* با پاسخ گلاسیمی بهتر و متابولیسم بهتر چربی‌ها همراه بوده است (46، 47). افرادی که به الیگوساکاریدها، مونوساکاریدها و پلی ساکاریدها پاسخ می‌دهند اغلب سطوح بالاتری از *Bacteroidaceae* و *Erysipelotrichaceae* و *Clostridiales* دارند. در مقابل افرادی که به این مواد غذایی به خوبی پاسخ نمی‌دهند سطوح بالاتری از *Turicibacter* دارند (48). مطالعات نشان داده‌اند که نوع و ترکیب میکروبیوتای روده‌ای افراد بر پاسخ‌های رژیمی مؤثرند و باید در رویکردهای تغذیه‌ای بدن امر توجه شود. همچنین پزشکی فرد محور با در نظر گرفتن میکروفلور روده‌ای می‌تواند اثر گذارتر بوده و نتایج بهتری را به ارمان بیاورد. هضم و جذب مواد غذایی می‌تواند تحت تاثیر میکروبیوتا قرار بگیرد. هضم پلی ساکاریدهای غیرقابل هضم توسط آنزیم‌های گوارشی انسان می‌تواند تا حدود 10 درصد از نیازهای انرژی افراد را تامین کند (49). همچنین تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مانند پروپیونات، بوتیرات، استات و لاکتات سوخت سلول‌های کولون را فراهم می‌کند (50). میکروبیوتای روده‌ای با افزایش تولید هورمون آزاد کننده انسولین بر متابولیسم گلوکز و تعادل سطح گلوکز خون و مقاومت انسولینی مؤثر هستند (51-53). ترکیب میکروبیوتای روده با تغییر در سطح لیپوپلی ساکاریدها بر متابولیسم لیپیدها اثر گذار است. همچنین از همین طریق می‌تواند میزان التهاب بدن را کاهش دهد (51، 54).

میکروبیوتای روده ویتامین‌های گروه B مانند تیامین، ریبوفلاوین، نیکوتینیک اسید، پنتوتنیک اسید، پیریدوکسین، فولات، بیوتین، کوبالامین و همچنین ویتامین کاس را تولید می‌کند (55-57). اگرچه بیشترین میزان جذب ویتامین‌ها در طول روده باریک رخ می‌دهد، اما بخشی از ویتامین‌های تولید شده توسط میکروفلور روده بزرگ نیز جذب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که *Bifidobacterium* در تولید فولات نقش دارند (55). همچنین گونه‌ای از *Lactobacillus* باعث تولید کوبالامین و ریبوفلاوین می‌شوند (58). میکروبیوتای روده‌ای با تولید ویتامین K بر متابولیسم این ویتامین نیز اثر گذار است. گونه‌های مطرح در این زمینه شامل *Bacteroides*، *Eubacterium* و *Lactobacillus* هستند (59). این مسئله در مورد ویتامین D و کلسیم نیز مطرح است. میکروبیوتای روده‌ای با تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و محصولات حاصل از هضم و جذب سایر مواد غذایی، بر گیرنده‌های ویتامین D و کلسیم اثر گذارند و بدین ترتیب می‌توانند جذب کلسیم و ویتامین D را افزایش دهند (60-62).

متابولیت‌ها؛ حلقه اتصال رژیم غذایی، میکروبیوتا و بدن انسان

میکروبیوتای روده‌ای متابولیت‌های متعددی را بر اثر فرآیندهای تخمیر مواد غذایی تولید می‌کنند و از این طریق بر متابولیسم بدن انسان اثر گذارند. متابولیت‌های مختلف اثرات متفاوتی بر متابولیسم بدن و سیستم‌های کنترل کننده هموستاز بدن دارند و از همین رو رژیم غذایی یکسان به علت متفاوت بودن میکروبیوتای ساکن در روده و در نتیجه متابولیت‌های مختلف اثرات متفاوتی را به همراه دارد. متابولیت‌ها حلقه اتصال ارتباط میکروبیوتا و رژیم غذایی هستند (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 2: متابولیت های مترشحه از میکروبیوتای روده

هستامین، دوپامین، p-cerosole، فنیل استیل گلوتامین و فنیل استیل گلايسين نیز می شود (67). تخمیر پروتئین ها منجر به تولید ترکیبات بالقوه سمی مانند ترکیبات آمینی و اندولی می شود که برای بدن مضر هستند و عوارض متعددی برای فرد به همراه دارند. این ترکیبات قادر به اتصال به گیرنده هیدروکربن آریل هستند که ترکیب مهمی در رونویسی است و در تنظیم غدد درون ریز، سیگنالینگ سیتوکین ها، گسترش سرطان و پیشرفت بیماری های اعصاب و روان نقش دارد. ترکیبات اندولی می توانند شرایط پیش التهابی ایجاد کنند و باعث ایجاد و پیشرفت بیماری های متابولیک شوند. نسبت باکتری های ساکارولیتیک و پروتئولیتیک عامل مهمی در سلامتی افراد است. افزایش نسبت باکتری های پروتئولیتیک با افزایش تولید ترکیبات اندولی، آمینی و گوگردی، منجر به بروز عوارض متعدد (افزایش التهاب، تغییر تنظیمات سیستم غدد درون ریز، پیشرفت بیماری های التهابی، متابولیسم و عصبی) می شود در حالی که افزایش نسبت باکتری های ساکارولیتیک با افزایش تولید محصولات حاصل از تخمیر فیبرها مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر باعث کاهش التهاب و بهبود عملکرد دستگاه گوارش و غدد و همچنین ارتقا سلامتی افراد می شود (68).

متابولیت تولید شده بعدی اسیدهای صفراوی ثانویه هستند. اسیدهای صفراوی مولکول های آمفی پاتیکی هستند که توسط سلول های کبدی از کلسترول سنتز می شوند و در لوله دستگاه گوارش آزاد می شوند تا به هضم و جذب چربی ها کمک کنند. میکروبیوتای روده مستقیماً بر این اسیدهای صفراوی اثر می گذارند و باعث تغییر ساختار آن ها و تولید اسیدهای صفراوی ثانویه می شوند. اسیدهای صفراوی ثانویه آبگریز تر هستند. فعالیت هیدرولازهای نمک های صفراوی بین گونه های مختلف باکتریایی متفاوت است. باکتری های دو فیلم *Firmicutes* و *Actinobacteria* قادر به متابولیزه کردن همه انواع نمک های صفراوی هستند در حالی که باکتری های *Bacteroidetes* بیشتر فعالیت هیدرولازی بر

بیشترین متابولیت تولید شده از تخمیر فیبرهای محلول شامل پکتین و الیگوساکاریدها، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر می باشد (63). این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر شامل استات، پروپیونات و بوتیرات هستند که به با نسبت 3:1:1 تولید می شوند (64). اسیدهای چرب شاخه دار مانند ایزوبوتیرات، 2- متیل بوتیرات، ایزوالرات و واسطه های پروپیونات (لاکتات و سوکسینات) نیز به میزان کم تر تولید می شوند. سرنوشت این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با هم متفاوت است. استات به راحتی جذب گردش خون می شود؛ پروپیونات توسط کبد متابولیزه می شود و بوتیرات توسط کولونوسیت ها مصرف می شود (65). اسیدهای چرب کوتاه زنجیر با مکانیسم های ویژه و گیرنده های خاص باعث تولید برخی از هورمون های گوارشی می شوند و بر میزان اشتها و هضم و جذب مواد غذایی اثر می گذارند. اغلب اسیدهای چرب کوتاه زنجیر از تخمیر کربوهیدرات های غیر قابل هضم توسط آنزیم های گوارشی روده انسان ایجاد می شوند اما تخمیر پروتئین های مترشحه از لایه مخاطی روده و ترکیبات حاصل از هضم پروتئین های غذایی نیز می توانند این اسیدهای چرب کوتاه زنجیر را تولید کنند (66).

تخمیر کربوهیدرات ها، پروتئین ها و پلی فنول ها علاوه بر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر باعث تولید کینورین، اندول و مشتقات اندولی، تربیتوفان، سروتونین،

عروقی می‌شود. لازم به ذکر است که کولین در بدن نقش‌های متعددی داشته و برای سلامتی مفید می‌باشد. یکپارچگی غشا سلول، سیگنالینگ، بیان ژن، متابولیسم و ... از جمله فعالیت‌های متفاوت کولین در بدن است (72، 73).

تأثیرات متقابل رژیم غذایی و میکروبیوتای روده نشان دهنده چگونگی اثرگذاری عملکرد و اختلالات این دو بر همدیگر می‌باشد. از یک طرف رژیم غذایی با اثرگذاری بر ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده‌ای می‌تواند منجر به تأثیرات گوناگون بر بدن انسان شود و از طرف دیگر باکتری‌های متفاوت ساکن دستگاه گوارش با تخمیر مواد غذایی و متابولیت‌های متنوعی که تولید می‌کنند، می‌توانند بر سلامتی و بیماری فرد اثرگذار باشند. در تغذیه فرد محور با در نظر گرفتن نیازها و اطلاعات پروفایل ژنومی و میکروبیومی هر فرد، رژیم غذایی خاص فرد تجویز می‌شود که هم نیازهای فرد را پوشش می‌دهد و هم بر حفظ میکروبیوتای سالم تأکید دارد. به نظر میرسد برای درک کامل‌تر کنش متقابل میکروبیوتا، متابولیت‌ها و رژیم غذایی نیاز به بررسی‌های بیش‌تر در جمعیت‌ها و قومیت‌های مختلف می‌باشد.

روی گونه‌های مزدوج دارند. اسیدهای صفراوی ثانویه همچنین با اثری که بر گیرنده‌های محیطی روده می‌گذارند در متابولیسم بدن مداخله می‌کنند (69، 70). علاوه بر تمامی متابولیت‌های نام برده شده، میکروبیوتای روده در تولید ویتامین‌های گروه B و متابولیسم واحدهای تک کربنه نیز شرکت دارند. تولید ویتامین‌های گروه B از طریق کولین با چرخه‌های فولات و متیونین تلافی دارد که بر دسترسی به S-آدنوزیل متیونین به عنوان دهنده‌ی متیل تأثیر می‌گذارد. کولین یک ترکیب محلول در آب و مغذی است که هم از رژیم غذایی دریافت می‌شود و هم در بدن انسان ساخته می‌شود (71). کولین توسط میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی به تری‌متیل آمین و استالدهید تبدیل می‌شود. تری‌متیل آمین بعد از جذب از روده به کبد رفته و در آنجا توسط مونواکسیژنازهای حاوی فلاوین به تری‌متیل آمین N-اکسید متابولیزه می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تری‌متیل آمین با بروز سکته قلبی و مغزی مرتبط است. در واقع تری‌متیل آمین با القا گیرنده‌های ماکروفاژها علائم اصلی ترومبوز و آترواسکلروز را تقویت می‌کند، بر فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال شریانی و واکنش‌های پلاکتی موثر است. در نتیجه باعث بروز عوارض قلبی

References

1. Fr  d  rich M, Pirotte B, Fillet M, de Tullio P. Metabolomics as a Challenging Approach for Medicinal Chemistry and Personalized Medicine. *J Med Chem* 2016; 59(19): 8649-8666.
2. Egnew TR. Suffering, Meaning, and Healing: Challenges of Contemporary Medicine. *Ann Fam Med* 2009; 7(2): 170-175.
3. Cutter GR, Liu Y. Personalized medicine: The return of the house call? *Neurol Clin Pract* 2012; 2(4): 343-351.
4. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Medicine* 2013; 11(1): 132.
5. Lu Y-F, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4(9): a008581.
6. Wu L, Candille SI, Choi Y, Xie D, Jiang L, Li Pook Than J, et al. Variation and genetic control of protein abundance in humans. *Nature* 2013; 499(7456): 79-82.
7. Battle A, Mostafavi S, Zhu X, Potash JB, Weissman MM, McCormick C, et al. Characterizing the genetic basis of transcriptome diversity through RNA-

- sequencing of 922 individuals. *Genome Res* 2014; 24(1): 14-24.
8. Cenik C, Cenik ES, Byeon GW, Grubert F, Candille SI, Spacek D, et al. Integrative analysis of RNA, translation, and protein levels reveals distinct regulatory variation across humans. *Genome Res* 2015; 25(11): 1610-1621.
 9. History of the Human Genome Project 2020 [cited 2020 2020]. Available from: https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/publicat/hgn/hgnarch.shtml.
 10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature* 2007; 449(7164): 804-810.
 11. Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. Annual review of genomics and human genetics. 2004; 5: 71-118.
 12. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, Gonzalez CG, Lichtman JS, Reid G, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017; 357(6353): 802.
 13. Davenport ER, Mizrahi-Man O, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Seasonal Variation in Human Gut Microbiome Composition. *PLOS ONE* 2014; 9(3): e90731.
 14. Obregon Tito AJ, Tito RY, Metcalf J, Sankaranarayanan K, Clemente JC, Ursell LK, et al. Subsistence strategies in traditional societies distinguish gut microbiomes. *Nature Communications* 2015; 6(1): 6505.
 15. Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology* 2018; 64(6): 513-520.
 16. Brooks AW, Priya S, Blekhman R, Bordenstein SR. Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. *PLoS Biol* 2018; 16(12): e2006842.
 17. Sun L, Zhang X, Zhang Y, Zheng K, Xiang Q, Chen N, et al. Antibiotic-Induced Disruption of Gut Microbiota Alters Local Metabolomes and Immune Responses. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9(99).
 18. Wu S, Zeng Z, Fu Z. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. *Environmental Pollution* 2017; 222: 1-9.
 19. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050.
 20. Drago L, Toscano M, Rodighiero V, De Vecchi E, Mogna G. Cultivable and Pyrosequenced Fecal Microflora in Centenarians and Young Subjects. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(Suppl): S81-S84.
 21. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17(12): 742-753.
 22. Zhang C, Zhang M, Pang X, Zhao Y, Wang L, Zhao L. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *ISME J* 2012; 6(10): 1848-1857.
 23. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137(5): 1716-1724.e1-2.
 24. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 213-223.
 25. Parks BW, Nam E, Org E, Kostem E, Norheim F, Hui ST, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in

- response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab* 2013; 17(1): 141-152.
26. Lai M, Chandrasekera PC, Barnard ND. You are what you eat, or are you? The challenges of translating high-fat-fed rodents to human obesity and diabetes. *Nutr Diabetes* 2014; 4(9): e135.
 27. Mokkala K, Houttu N, Cansev T, Laitinen K. Interactions of dietary fat with the gut microbiota: Evaluation of mechanisms and metabolic consequences. *Clin Nutr* 2020; 39(4): 994-1018.
 28. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Randomized Controlled Trial* 2018; 67(11): 1974-1983.
 29. Xu B, Christudas S, Devaraj R. Different impacts of plant proteins and animal proteins on human health through altering gut microbiota. *Functional Foods in Health and Disease* 2020; 10(5).
 30. Świątecka D, Narbad A, Ridgway KP, Kostyra H. The study on the impact of glycosylated pea proteins on human intestinal bacteria. *Int J Food Microbiol* 2011; 145(1): 267-272.
 31. Bouhnik Y, Raskine L, Simoneau G, Vicaut E, Neut C, Flourie B, et al. The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-response relation study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1658-1664.
 32. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(33): 14691-14696.
 33. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011; 5(2): 220-230.
 34. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant Starches Types 2 and 4 Have Differential Effects on the Composition of the Fecal Microbiota in Human Subjects. *PLOS ONE* 2010; 5(11): e15046.
 35. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Barcoded Pyrosequencing Reveals That Consumption of Galactooligosaccharides Results in a Highly Specific Bifidogenic Response in Humans. *PLOS ONE* 2011; 6(9): e25200.
 36. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, Lappi J, Poutanen K, Dewulf E, et al. Gut Microbiota Signatures Predict Host and Microbiota Responses to Dietary Interventions in Obese Individuals. *PLOS ONE* 2014; 9(3): e90702.
 37. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500(7464): 585-588.
 38. Christensen L, Vuholm S, Roager HM, Nielsen D, Krych L, Kristensen M, et al. Prevalence Abundance Predicts Weight Loss Success in Healthy, Overweight Adults Consuming a Whole-Grain Diet Ad Libitum: A Post Hoc Analysis of a 6-Wk Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2019; 149(12): 2174-2181.
 39. Leshem A, Segal E, Elinav E. The Gut Microbiome and Individual-Specific Responses to Diet. *MSystems* 2020; 5(5): e00665-e00620.
 40. Ruiz Ojeda FJ, Plaza Díaz J, Sáez Lara MJ,

- Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Advances in Nutrition* 2019; 10(suppl_1): S31-S48.
41. Umu ÖCO, Rudi K, Diep DB. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microb Ecol Health Dis* 2017; 28(1): 1348886.
 42. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* 2019; 8(3): 92.
 43. Sanders M, Merenstein D, Merrifield C, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin* 2018; 43(3): 212-225.
 44. Martin B, Schwab E. Symbiosis: "Living together" in Chaos. *Studies in History of Biology* 2012; 4(4): 7-25.
 45. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* 2017; 15(1): 73.
 46. Xu Y, Wang N, Tan H-Y, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in Obesity: Interactions With Lipid Metabolism, Immune Response and Gut Systems. *Front Microbiol* 2020; 11: 219.
 47. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016; 65(3): 426-436.
 48. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(4): 418-427.
 49. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes* 2012; 3(4): 289-306.
 50. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* 2019; 10(277).
 51. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* 2012; 3(3): 186-202.
 52. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1): 39-58.
 53. Ford H, Frost G. Glycaemic index, appetite and body weight. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2010; 69(2): 199-203.
 54. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microbial Cell Fact* 2011; 10(Suppl 1): S10.
 55. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zannoni S, Raimondi S, Matteuzzi D, et al. Administration of folate-producing bifidobacteria enhances folate status in Wistar rats. *Journal of Nutrition* 2007; 137(12): 2742-2746.
 56. Masuda M, Ide M, Utsumi H, Niino T, Shimamura Y, Murata M. Production Potency of Folate, Vitamin B12, and Thiamine by Lactic Acid Bacteria Isolated from Japanese Pickles. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2012; 76(11): 2061-2067.
 57. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM,

- Chatrou ML, Herfs M, Winkens MH, et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One* 2012; 7(8): e43229.
58. Laiño JE, Leblanc JG, Savoy de Giori G. Production of natural folates by lactic acid bacteria starter cultures isolated from artisanal Argentinean yogurts. *Can J Microbiol* 2012; 58(5): 581-588.
59. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr* 2018; 57(1): 1-24.
60. Weaver CM, Martin BR, Nakatsu CH, Armstrong AP, Clavijo A, McCabe LD, et al. Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. *J Agric Food Chem* 2011; 59(12): 6501-6510.
61. Sun J. Dietary vitamin D, vitamin D receptor, and microbiome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21(6): 471-474.
62. Wongdee K, Rodrat M, Teerapornpuntakit J, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Factors inhibiting intestinal calcium absorption: hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake. *J Physiol Sci* 2019; 69(5): 683-696.
63. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiological Reviews* 2001; 81(3): 1031-1064.
64. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28(10): 1221-1227.
65. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013; 54(9): 2325-2340.
66. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients* 2020; 12(4): 1107.
67. Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol* 2020.
68. Jackson MI, Jewell DE. Balance of saccharolysis and proteolysis underpins improvements in stool quality induced by adding a fiber bundle containing bound polyphenols to either hydrolyzed meat or grain-rich foods. *Gut Microbes* 2019; 10(3): 298-320.
69. Ramírez Pérez O, Cruz Ramón V, Chinchilla López P, Méndez Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16(suppl 1:s3-105): S15-S20.
70. Dawson PA, Karpen SJ. Intestinal transport and metabolism of bile acids. *J Lipid Res* 2015; 56(6): 1085-1099.
71. Abbasi IHR, Abbasi F, Wang L, Abd El Hack ME, Swelum AA, Hao R, et al. Folate promotes S-adenosyl methionine reactions and the microbial methylation cycle and boosts ruminants production and reproduction. *AMB Express* 2018; 8(1): 65.
72. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19(5): 576-585.
73. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472(7341): 57-63.