

# Prebavna cev in srčno-žilne bolezni – ali imajo kaj skupnega?

The gastrointestinal tract and cardiovascular diseases - do they have anything in common?

Pavel Skok,<sup>1,2</sup> Kristijan Skok<sup>3</sup>

## Izvleček

Človeška črevesna mikrobiota je združba bakterij, arhej, gliv, virusov in parazitov, ki v prebavni cevi tvorijo ekosistem, sestavljen iz približno  $10^{14}$  mikroorganizmov. Raznolikost te združbe je posledica razlik v genomu gostitelja in vplivu okoljskih dejavnikov, med katere sodijo higiena, prehrana, življenjski slog in uporaba različnih zdravil. Rezultati raziskovalnega dela v zadnjem desetletju so potrdili, da spremenjena sestava mikrobiote (disbioza) prispeva k razvoju različnih bolezni, vključno s srčno-žilnimi, sladkorno boleznijo tipa 2, kronično boleznijo ledvic, nealkoholno zamaščenostjo jeter (NASH), kronično vnetno črevesno boleznijo in celo nekaterimi vrstami raka. V prispevku avtorja predstavita nekaj sodobnih spoznanj o raznoliki sestavi človeške črevesne mikrobiote, diagnostičnih postopkih in nekaterih patofizioloških mehanizmi, ki vplivajo na razvoj srčno-žilnih bolezni.

## Abstract

Human gut microbiota is a collection of bacteria, archaea, fungi, viruses and parasites that inhabit the gastrointestinal tract and produce a diverse ecosystem of about  $10^{14}$  microorganisms. Microbiota diversity is caused by differences in the host genome and by environmental factors such as hygiene, lifestyle, nutrition and various drugs. The results of research over the last decade have confirmed that altered gut microbiota, dysbiosis, contributes to the development of various diseases, including cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic inflammatory bowel disease and even some cancers. In the article, the authors present some recent findings on the diversity of gut microbiota, diagnostic methods and some of the pathophysiological mechanisms that influence the development of cardiovascular diseases.

<sup>1</sup> Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

<sup>2</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Inštitut za biomedicinske vede, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

## Korespondenca/

### Correspondence:

Pavel Skok, e: [pavel.skok@guest.arnes.si](mailto:pavel.skok@guest.arnes.si)

## Ključne besede:

črevesna mikrobiota; disbioza; diagnostične metode; patofiziološki mehanizmi; srčno-žilne bolezni

## Key words:

gut microbiota; dysbiosis; diagnostic methods; pathophysiological mechanisms; cardiovascular diseases

Prispelo: 27. 9. 2019

Sprejeto: 6. 4. 2020

**Citirajte kot/Cite as:** Skok P, Skok K. Prebavna cev in srčno-žilne bolezni – ali imajo kaj skupnega? Zdrav Vestn. 2020;89(9–10):528–38.

**DOI:** <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2989>



Avtorske pravice (c) 2020 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.



## 1 Uvod

V zadnjem desetletju je pomembno napredovalo razumevanje človeške črevesne mikrobiote in njene vloge pri različnih boleznih (1). Črevesna mikrobiota je zbirka

bakterij, arhej, gliv, virusov in parazitov v prebavni cevi, ki tvorijo raznolik ekosistem, sestavljen iz približno  $10^{14}$  mikroorganizmov. Je ključnega pomena za vzdrževanje homeostatskih funkcij prebavil, saj sodeluje v procesih gostiteljeve prebave, presnove in uravnavanja imunskega sistema črevesja (2). Ob rojstvu prebavna cev novorojenčka ni poseljena z mikroorganizmi, v naslednjih urah ga kolonizirajo mikroorganizmi matere, sprva koliformne bakterije in streptokoki, kasneje laktobacili in enterokoki. Ta poselitev je seveda odvisna tudi od načina poroda (po naravni poti ali s carskim rezom). V odrasli dobi je večina črevesne mikrobiote sestavljena iz petih debel, in sicer so to debela: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* in *Cerrucomicrobia*, v katerih so sorazmerno številčne *Bacteroidetes* in *Firmicutes* > 90 % (3-5). Razmerje med debloma *Firmicutes* in *Bacteroidetes* ni enako pri vseh posameznikih, razlike so posledica razlik v genomih gostiteljev, okoljskih dejavnikov, kot so higiena, prehrana, način življenja in uporaba antibiotikov (4).

Črevesna mikrobiota je precej bolj raznolika, kot so raziskovalci predvide-

vali v preteklosti. Sodobne molekularne diagnostične metode so v primerjavi z izolacijo *in vitro* gojenjem omogočile podrobnejši vpogled v raznolikost mikrobiote in intenzivnost poselitve v prebavni cevi. V želodcu in dvanajstniku je zaradi kislega okolja in intenzivne peristaltike (hitrega prehoda črevesne vsebine) prisotnih manj mikroorganizmov ( $10^1$ – $10^3$ /ml), ki so večinoma po Gramu pozitivne bakterije. V dvanajstniku so prisotni tudi laktobacili in enterokoki, število bakterij v tem področju pa je običajno  $10^4$ /ml (5). Najbolj bogato po številu in raznolikosti vrst pa je debelo črevo ( $10^{12}$ /ml), ki je pretežno poseljeno s po Gramu negativnimi in anaerobnimi bakterijami.

Homeostaza črevesne mikrobiote je ključnega pomena za vzdrževanje zdravja ljudi, medtem ko disbioza prispeva k razvoju različnih bolezni, vključno s srčno-žilnimi, kronično boleznijo ledvic, sladkorno boleznijo tipa 2, nealkoholno zamaščenostjo jeter in celo z nekaterimi vrstami raka (1,6,7). Nekateri učinki možnih oblik zdravljenja srčno-žilnih bolezni, katerih cilj je sprememba sestave črevesne mikrobiote, je prikazanih

**Tabela 1:** Povzetek učinkov možnih oblik zdravljenja srčno-žilnih bolezni, katerih cilj je sprememba sestave črevesne mikrobiote (Povzeto po 1).

Zdravljenje/ ukrep	Prebiotiki	Probiotiki
Definicija	Prehranske sestavine, ki spodbujajo »zdravo« (primerno) sestavo črevesne mikrobiote.	Koristni živi mikroorganizmi, ki lahko kolonizirajo človeško črevo, vzpostavijo in/ali obnovijo zdravo sestavo črevesne mikrobiote.
Primeri in učinki	<ul style="list-style-type: none"> <li>rastlinski polifenoli,</li> <li>sadje in zelenjava (npr. jabolka): zmanjšanje vnetja in ravni skupnega holesterola ter pospešujejo rast bifidobakterij,</li> <li>prehranski fruktani,</li> <li>živila z obilico inulina in/ali oligofruktoze, spodbudijo rast bifidobakterij, obnovitev populacije bakterij, ki tvorijo butirate.</li> </ul>	Sevi <i>Lactobacillus</i> , <i>L. reuteri</i> (mikroinkapsuliran v jogurtu): zmanjšuje LDL holesterol, celokupni holesterol in ne-HDL holesterol. <i>L. plantarum</i> (kapsule): zmanjšuje celokupni holesterol

v **Tabeli 1.** Črevesna disbioza je sprememba v sestavi črevesne mikrobiote, ki je lahko posledica izpostavljenosti različnim dejavnikom, kot so prehrana, povečana raven stresa, lokalna in sistemska vnetja ter uporaba antibiotikov. Črevesna disbioza lahko pojasni, zakaj so nekateri posamezniki bolj nagnjeni k razvoju določenih bolezni. Spremembo sestave mikrobiote so v zadnjem obdobju prepoznali kot pomemben dejavnik, ki prispeva k razvoju ateroskleroze in hipertenzije, ki sta dva glavna dejavnika tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni (1,7,8). V zadnjih letih so predvsem v študijah na živalih preučevali vpliv sestave mikrobiote na različne kronične in avtoimunske bolezni (3,8). Ugotovili so statistično pomembne razlike med sestavo mikrobiote pri suhih in debelih miših ter živalmi z različnimi kroničnimi boleznimi. Ti rezultati kažejo na določen pomen mikrobiote v zvezi z zdravjem in imunostjo ter ponujajo nove, še neodkrite možnosti za uporabo tega znanja pri zdravljenju nekaterih drugih bolezni, kot so presnovni sindrom, odpornost na inzulin, nekatere vrste raka, kronična

vnetna črevesna bolezen in druge (1,6,9).

Prispevek predstavi nekatere sodobne diagnostične metode, ki so omogočile natančnejši vpogled v raznolikost črevesne mikrobiote, in nekatere patofiziološke mehanizme, ki vplivajo na razvoj nekaterih srčno-žilnih bolezni.

## 2 Diagnostični postopki za določanje sestave črevesne mikrobiote

Sestavo mikrobiote, njeno raznolikost in potencialno vlogo pri ohranjanju homeostaze epitelnih celic, pri onemogočanju razrasta patogenih mikroorganizmov in tvorbi različnih sestavin, lahko opredeljujemo s številnimi metodami, ki se razlikujejo v ločljivosti (2,5,8). Z različnimi metodami lahko primerjamo sestavo mikrobiote med različnimi vzorci, opredelimo, kateri mikrobi jo sestavljajo in kakšna so medsebojna razmerja, ugotovimo, kakšen je presnovni potencial mikrobov z njihovimi nabori genov, kakšna je medsebojna soodvisnost in njihova presnovna vloga (10). Natančna opredelitev sestave čre-

**Tabela 2:** Kratak povzetek možnih metod za analizo črevesne mikrobiote (prvi del je povzet po Durack J in Lynch SV (53)).

Področje	Ime	Princip	Metoda	Pozitivno	Negativno
Sestava	Profiliranje bioloških označevalcev	DNK	NGS	Stroškovno učinkovito; semi-kvantitativno.	Brez funkcionalnih informacij.
	Metagenomika	DNK	NGS	Resolucija na ravni seva.	Drago. Računsko intenzivno.
Metabolna produkcija	Metabolomika	Metaboliti	LG/GC - MS	Semi-kvantitativno. Ciljano ali neciljano.	Izvor metabolita ni jasen.
Funkcija	Metatranskriptomika	RNK	NGS	Genski transkripti gostitelja ali mikroorganizmov.	Vzorci zahtevajo prezerviranje RNA, gostiteljevi geni lahko prevladujejo.
	Metaproteomika	Proteini	LG/GC - MS	Semi-kvantitativno.	Izvor proteina ni jasen.

Legenda: NGS – sekvenciranje nove generacija, LG/GC – tekočinska/plinska kromatografija, MS – masna spektrometrija.

vesne mikrobiote je ključen cilj projektov »Človeški mikrobiom« in »MetaHit« (*angl.* Metagenomics of the Human Intestinal tract), ki so jih začeli izvajati v bližnji preteklosti (11,12). Med metode za opredeljevanje sestave mikrobiote sodijo tradicionalne, ki vključujejo gojenje, in molekularne metode. Med tradicionalne metode sodijo »štetje kolonij na selektivnem gojišču« in »metoda najverjetnejšega števila celic« (10). Gojitvene metode so povezane z nekaterimi pomembnimi omejitvami: zamudnost preiskave in težavnost gojitve večine črevesne mikrobiote (10). Pri tem je potrebno poudariti, da na gojiščih lahko zraste le 0,01–10 % vseh prisotnih celic v mikrobnem vzorcu. Pri večini molekularnih metod uporabljamo kot filogenetski označevalec za taksonomsko uvrščanje organizmov 16S- in 18S-ribosomsko RNK (rRNK), ki sta ohranjeni pri vseh bakterijah, arhejah ter evkariontih. Pregled različnih tehnik prikazuje [Tabela 2](#).

### 3 Mehanizmi delovanja mikrobiote v etiopatogenezi srčno-žilnih bolezni

Ateroskleroza je glavni dejavnik tveganja za nastanek bolezni srca in ožilja. Pri tem procesu je značilno kopičenje holesterola in makrofagov (vnetnih celic) v žilnih stenah, kar prispeva k nastanku aterosklerotičnih plakov (1,8,9). Nedavne študije so pokazale, da lahko disbioza črevesja prispeva k razvoju ateroskleroze z modulacijo vnetnih procesov in tvorbo nekaterih mikrobnih metabolitov (13-15).

#### 3.1 Črevesna disbioza in ateroskleroza

Integriteta sluznice črevesa je prva ovira, ki ščiti gostitelja pred vdorom pa-

togenov, prestopom črevesne vsebine in bakterijskih sestavin v ožilje. Zmanjšana koncentracija beljakovin, ki zagotovi tesne stike med celicami in njihovo neprepustnost, vključno z ZO-1 (TJP1), klavdinom-1 in okcludinom, omogoči povečano prepustnost stene prebavne cevi z neravnovesjem med odmiranjem sluzničnih celic in njihovo regeneracijo (1,13,14). Če je sluznična pregrada poškodovana, vdor mikrobov z njihovimi produkti, tj. s patogeni, povezanimi z molekularnimi vzorci (*angl.* PAMPs) v ožilje sproži imunski odziv, tkivno in sistemsko vnetje. Lipopolisaharidi (LPS) in peptidoglikani (PG) so komponente bakterij, ki jih povezujemo z razvojem srčno-žilnih bolezni. LPS je komponenta celične stene po Gramu negativnih bakterij. Povezavo med koncentracijo LPS v plazmi in tveganjem za bolezni srca in ožilja je prvič preučeval leta 1999 Niebauer s sodelavci (15). Izsledki študije so potrdili, da je bila raven endotoksemije najvišja pri bolnikih z najhujšo obremenjenostjo z boleznimi srca in ožilja. Cani in sodelavci so v svoji raziskavi potrdili, da je črevesna disbioza onemogočila tvorbo »beljakovin tesnih stikov«, kar je povzročilo povečanje prepustnosti sluznice črevesja in s tem prehajanje LPS v kri (16). LPS, ki v povečani količini nastajajo pri črevesni disbiozi, lahko igrajo pomembno vlogo pri modulaciji »Toll-u podobnih receptorjev«, ki prepoznajo bakterijske produkte in uravnavajo imunski sistem gostitelja. Klinične raziskave so pokazale, da je porast (*angl.* upregulation) »Toll-u podobnih receptorjev« povezan s protivnetnim delovanjem in spodbuja razvoj ateroskleroze pri ljudeh. Ugotovljeno je bilo tudi, da je PG, manjša komponenta celične stene po Gramu negativnih bakterij in pomembna sestavina po Gramu pozitivnih bakterij, povezana s tveganjem za na-

stanek srčno-žilnih bolezni, ker poškoduje epitelno pregrado (8,9). Prav tako so pokazali, da so imeli bolniki z aterosklerozo povečano število genov, ki so kodirali sintezo provnetnih bakterijskih peptidoglikanov (8,17). Med PAMPs, ki lahko spodbujajo vnetne procese, sodijo CpG-oligodeoksinukleotidi in flagelin, lipopeptidi in drugi. Rezultati raziskav v zadnjih letih potrjujejo vlogo in pomen črevesne mikrobiote in disbioze pri tveganju za nastanek ateroskleroze (1,3,8).

### 3.2 Črevesni mikrobni metaboliti pri aterosklerozi

Pri presnovi črevesnih bakterij nastajajo različni presnovki, ki sodelujejo pri razvoju ateroskleroze. Med najpomembnejšimi so različni amini, metilamini, poliamini, kratkoverižne maščobne kisline, trimetilamin in sekundarne žolčne kisline. Zlasti kratkoverižne maščobne kisline so skupina črevesnih mikrobni metabolitov, ki so pomembni pri presnovnih boleznih. Študije so pokazale, da črevesna mikrobiota sodeluje pri oblikovanju trimetilamin N-oksida (TMAO) (8,14). Trimetilamin (TMA) je stranski produkt bakterijske presnove, ki se vsrka v krvni obtok in v jetrih s specifičnimi jetrnimi encimi, monooksigenazami, ki vsebujejo flavin, pretvori v TMAO. Različna sestava bakterij ima seveda različne sposobnosti za tvorbo TMAO. Študije so potrdile, da TMAO pospešuje razvoj ateroskleroze s spodbujanjem dotoka holesterola, zaviranjem izločanja holesterola, zavoro presnovnih poti sekundarnih žolčnih kislin in/ali s pretiranim aktiviranjem trombocitov (1,8). Po mnenju raziskovalcev bi lahko TMAO poleg vloge biološkega označevalca za aterosklerozo in srčno-žilne bolezni predstavljal tudi možni terapevtski cilj v prihodnosti (18).

### 3.3 Črevesna mikrobiota in hipertenzija

Že leta 1982 je Honor s sodelavci dokazal, da zdravljenje z antibiotiki lahko povzroči višji krvni tlak (15). Študija Yanga s sodelavci iz leta 2015 pri podganah s hipertenzijo je potrdila, da spreminjanje mikrobiote črevesja z občutnim zmanjšanjem mikrobne raznolikosti ter povečanjem razmerja bakterij iz debel *Firmicutes/Bacteroidetes* lahko vpliva na uravnavanje krvnega tlaka (8). Čeprav odnos in mehanizem delovanja črevesne mikrobiote in hipertenzije še nista v celoti pojasnjena, obstoječi dokazi poudarjajo pomembno vlogo kratkoverižnih maščobnih kislin in oksidiranih lipoproteinov majhne gostote (LDL) pri hipertenziji. Mikrobiota posameznika je zelo specifična in sorazmerno stabilna vse življenje odraslega človeka kljub dejstvu, da 90 % le-te predstavljata le dve debli bakterij *Firmicutes* in *Bacteroidetes*. Bakterije teh debel (npr. *Lactobacillus sp*, *Bacteriodes sp*, *Prevotella sp* ipd.) tvorijo strukturne polisaharide in kratkoverižne maščobne kisline (acetat, propionat in butirat), ki so ključni za homeostazo črevesnega mikrobioma, imunski sistem in odziv gostitelja (1,5,8). Zanimivo je dejstvo, da različne bakterije tvorijo različne vrste kratkoverižnih maščobnih kislin. Klinične raziskave so pokazale, da je večja številčnost bakterij, ki tvorijo butirat (družine *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* in *Acidaminococcaceae*), povezana z nižjim krvnim tlakom pri nosečnicah s čezmerno telesno težo (14). Kratkoverižne maščobne kisline lahko spodbudijo uravnavanje z G-proteinom povezanih receptorjev (*angl.* G-Protein Coupled Receptors), ki vplivajo na izločanje renina in s tem na krvni tlak (19). Uravnavanje krvnega tlaka je odvisno tudi od nadzora vazokonstrikcije in vaz-

odilatacije krvnih žil. Črevesna disbioza prispeva k hipertenziji z vazokonstrikcijo, ki jo uravnava oksidacija LDL. Disbioza lahko spodbuja izražanje vnetnih citokinov. Vnetje lahko povzroči oksidativni stres, ki lahko spodbuja oksidacijo LDL (1,14). Višje ravni oksidirane LDL lahko povzročijo premajhno tvorbo vazodilatacijskih snovi in čezmerno tvorbo vazokonstriktornih snovi. Porušeno ravnovesje pa vodi do hipertenzije.

### 3.4 Črevesna mikrobiota in srčno popuščanje

Vse več je dokazov o povezavi med črevesjem in patogenezo srčnega popuščanja. V angleški literaturi uporabljajo za opredelitev te povezave izraz »gut hypothesis of heart failure« (20-23). Ta domneva pojasnjuje, da lahko zmanjšani minutni volumen srca (MVS) in povečana sistemska kongestija povzročita črevesno ishemijo in/ali edem stene črevesa, kar vodi v povečan prestop bakterij v ožilje, s čimer se povečajo koncentracije endotoksina v obtoku. To lahko sproži vnetje pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Niebauer in sodelavci so ugotovili, da so imeli bolniki s srčnim popuščanjem s perifernim edemom višje ravni endotoksina in vnetnih citokinov v plazmi v primerjavi z bolniki brez edema (15). Po kratkotrajnem diuretičnem zdravljenju so se serumske koncentracije endotoksina, ne pa tudi citokinov, zmanjšale. V drugi študiji so isti raziskovalci potrdili, da imajo bolniki s srčnim popuščanjem z zmanjšanim pretokom krvi v črevesju višjo serumsko koncentracijo imunoglobulina A – anti-lipopolisaharida. V primerjavi s kontrolno skupino so imeli bolniki drugačno sestavo mikrobiote (24). Študije so tudi potrdile, da so ravni krožečega TMAO višje pri bolnikih s srčnim popuščanjem v primerjavi s kon-

trojno skupino brez srčnega popuščanja (20-23).

### 3.5 Črevesna mikrobiota in miokardni infarkt

Aterosklerotični plaki vsebujejo DNK bakterij. Bakterijske vrste, ugotovljene v aterosklerotičnih plakih, pa so prisotne tudi v črevesju istih posameznikov (18,20). Iz tega je moč sklepati, da so mikrobne skupnosti črevesja lahko vir bakterij v plaku, kar lahko vpliva na stabilnost plakov in razvoj srčno-žilnih bolezni. V nedavni študiji na podganah so poročali o povezavi med črevesno mikrobioto in obsežnostjo miokardnega infarkta (21,22). V raziskavi so obravnavali podgane vrste Dahl S, ki so uživale pitno vodo z dodanim antibiotikom vankomicinom, kar je znižalo raven leptina v obtoku za 38 %, povzročilo manjši infarkt miokarda (zmanjšanje površine za 27 %) in izboljšalo obnovo postishemične funkcije krčljivosti miokarda (35 %) v primerjavi s kontrolnimi osebki, ki tega niso prejemale. Vankomicin je spremenil številčnost črevesnih bakterij in gliv, merjeno s količino 16S in 18S rRNA. V študijah na glodavcih, je dajanje bakterije *Lactobacillus plantarum* v obliki probiotika (izdelek Goodbelly vsebuje bakterije, ki zavirajo leptin, *Lactobacillus plantarum* 299v) vplivala na zmanjšano koncentracijo leptina v obtoku za 41 %, na zmanjšanje velikosti miokardnega infarkta za 29 % in na boljše okrevanje funkcije krčljivosti za 23 % (21). Če pa so glodavci pred raziskavo prejeli leptin v odmerku 0,12 µg / kg i.v., je le-ta izničil zaščitni učinek probiotika na srce. Ta študija je prva potrdila neposredno povezavo med spremembami črevesne mikrobiote in miokardnim infarktom. Dokazuje, da lahko probiotični dodatek zmanjša razsežnost miokardnega in-

farkta (21). Druga študija na živalskem modelu, v kateri so uporabljali *Lactobacillus rhamnosus GR-1*, je podobno pokazala ugoden učinek na srčno funkcijo po umetno povzročinem miokardnem infarktu (23).

### 3.6 Črevesna mikrobiota in kronična ledvična bolezen

Bolezni srca in ožilja ter bolezni ledvic so tesno povezane, t.i. »kardiorenalni sindrom« je povezan s slabim kliničnim izidom. Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic (KBL) obstaja večje tveganje za pospešeno aterosklerozo in povečano umrljivost. Študije so potrdile, da se sestava črevesne mikrobiote pri bolnikih s KLB izrazito spremeni, kar vpliva na porast sečnine in drugih uremičnih toksinov v svetlini črevesa (25-28). V prebavni cevi ureaza hidrolizira sečnino, pri čemer se tvorijo velike količine amonijaka, ki se nato pretvori v amonijev hidroksohid. Amonijak in amonijev hidroksohid poškodujeta tesne stike sluznice pri bolnikih s KLB in povzročita nedejlovanje sluznične pregrade. To omogoči prestop bakterijskih sestavin in uremičnih toksinov iz črevesa v sistemski krvni obtok ter sproži sistemsko vnetje (8,29). Nedavno so v plazmi bolnikov s KLB na kronični hemodializi odkrili DNK mikrobiote črevesja z amplifikacijo 16S rRNK in sekvenciranjem DNK. Ravni DNK bakterij so se ujemale z zvišanimi ravnimi vnetnih označevalcev v plazmi (30). Uremični toksini, povezani z beljakovinami, ki se slabo dializirajo (npr. indoksil sulfat in p-kresol sulfat), so povezani z neugodnim izidom pri bolniku. Ta dva presnovka izvirata iz presnove aminokislin mikrobiote in se pri motenem delovanju ledvic neučinkovito očistita iz obtoka (27). Znano je, da se TMAO kopiči v plazmi bolnikov s KLB. Višje

ravni TMAO pa so bile povezane z večjo smrtnostjo in napredujočim pešanjem delovanja ledvic (28,31). Podatki študije »Framingham Heart Study« so pokazali, da je bil TMAO eden redkih presnovkov v plazmi zdravih oseb, katerih raven je predvidela razvoj KLB (32).

### 3.7 Črevesna mikrobiota in presnovne bolezni

V zadnjih letih so raziskovalci preučevali tudi povezave med disbiozo ter debelostjo, sladkorno boleznijo tipa 2, dislipidemijo in nealkoholno jetrno zamaščenostjo (NASH) (33,34). Začetne študije na živalih in pri ljudeh so podprle povezave med debelostjo in številčnostjo debela *Firmicutes* v primerjavi z debelom *Bacteroidetes*; sladkorna bolezen tipa 2 pa je bila povezana z zmanjšano številčnostjo bakterij, ki tvorijo butirat, in povečano številčnostjo *Lactobacillus spp* (1,3,8,9). Pri nastanku dislipidemij sodeluje črevesna mikrobiota preko sekundarnih žolčnih kislin, ki jih proizvaja in z modulacijo presnove jetrnih in/ali sistemskih lipidov pa tudi glukoze (35,36). Na področju raziskav s področja NASH so ugotovili, da nekatere bakterije (*Clostridium coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Parabacteroides*) vplivajo na presnovo maščob, integriteto črevesne stene in proces fibroze, zato vplivajo na napredovanje te bolezni (35).

Čeprav smo predstavili le nekatere mehanizme, ki povezujejo črevesno mikrobioto in nekatere srčno-žilne bolezni, se moramo zavedati potenciala tega raziskovalnega področja pri razvoju morebitnih zdravil v prihodnosti. Pri tem ne smemo pozabiti, da del pridobljenega znanja s tega področja že uporabljamo. Gre za zdravljenje s »fekalno transplantacijo mikrobiote« in vplivanje na potek kronične vnetne črevesne bolezni in ul-

ceroznega kolitisa ter zdravljenje recidivnih okužb z bakterijo *Clostridium difficile* (37). Na novo pojasnjene povezave med disbiozo in patogenezo srčno-žilnih bolezni nudijo nove priložnosti za zgodnje in usmerjeno ukrepanje. Odpirajo pa se številna raziskovalna vprašanja in terapevtske možnosti tudi na drugih področjih (38,39). Obilica raziskovalnih prispevkov s tega področja v zadnjem obdobju potrjuje pomen tega področja in interes, ki se je pojavil v raziskovalnih okoljih.

## 4 Uporaba v praksi

Že dalj časa poznani primeri klinične uporabnosti spreminjanja mikrobiote so: fekalna transplantacija, prehranski ukrepi, pre- in probiotična terapija, antibiotska terapija, vnos TMA-liaznih inhibitorjev ipd. (40).

Raziskave so pokazale, da že petdnevna sprememba prehrane vodi do kratkoročne preureditve števila in vrst črevesne mikrobiote (4). Primer za to je dieta za preprečitev previsokega krvnega tlaka (*angl.* dietary approaches to stop hypertension, DASH), ki je sestavljena iz obrokov s sadjem, zelenjavo, polnozrnatih izdelkov itd. (41) Bolniki v študiji so imeli boljše rezultate pri testu šestminutne hoje, kakovosti življenja in manjšo arterijsko elastičnost po trimesečnem izvajanju ukrepa (42). Ob tem je bilo opisano, da imajo posamezniki, ki ne sledijo predpisani dieti, povišano raven TMAO v urinu v primerjavi z bolniki, ki se držijo predpisanega režima (43,44). Prehrana z visokim deležem vlaknin lahko prav tako izboljša rast bakterij, ki proizvajajo acetat, zniža visok krvni tlak in prepreči srčno fibrozo ter hipertrofijo (45). Dodatek probiotikov (bifidobakterije, kvas, mlečnokislinske bakterije ipd.) je že v prej opisanih študijah na živalskih

modelih prispeval k boljši srčni funkciji oz. ohranitvi le-te (23,46).

Uporaba antibiotikov vpliva na sestavo, raznolikost in delovanje normalne flore. Tudi nesteroidni antirevmatiki privedejo do sprememb flore pri starejših bolnikih, s čimer lahko povzročijo stranske učinke (47). Vendar pa so antibiotiki lahko tudi koristni. Opisali smo že, da so v živalskih modelih uspešno uporabili antibiotike za zmanjšanje translokacije kot tudi zmanjšanje obsega poškodbe srčnih celic po infarktu (48,49). Polimiksin B in tobramicin sta npr. zmanjšala količino LPS v prebavilih in raven IL-1 $\beta$ , IL-6 ter TNF- $\alpha$  pri bolnikih s srčnim popuščanjem (50).

Omembe vredni so izsledki raziskave, v kateri so pri miših uporabili holinske analoge, ki zavirajo delovanje encima CutC/D v presnovi TMA in s tem zmanjšali plazemsko koncentracijo TMAO, ki ga povezujemo s povečano trombogenostjo. Uporaba holinskih analogov bi torej lahko omogočila morebiten nov pristop k zmanjšanju možnosti nastanka tromboze (51). Še ena zanimiva učinkovina, pred kratkim opisana v reviji *Nature*, ki deluje kot zaščitni dejavnik za črevesno sluznico, je Urolithin A (UroA) in njegov sintetični analog UAS03. Učinkovina sproži signalne poti aromatičnega hidrokarbonskega receptorja (AhR) in jedrnega dejavnika eritroid 2–sorodnega faktorja 2 (Nrf2), kar okrepi tesne stike in delovanje pregrade prebavil (52).

## 5 Zaključek

Novo tehnologije korenito spreminjajo medicino in omogočajo nov, drugačen pogled na telo, organe in zdravje ter na vzročne dejavnike bolezni. Raziskovalno delo v bližnji preteklosti in nekateri presenetljivi izsledki so potrdili, da lahko črevesna mikrobiota vpliva na zdravje



gostitelja in sproži bolezni z različnimi patofiziološkimi mehanizmi. Črevesna mikrobiota in disbioza sta področji raziskav, ki bosta verjetno s svojimi izsledki spremenila nekatere danes uveljavljene metode preprečevanja in zdravljenja bolezni v prihodnosti. Čeprav lahko s prebiotiki, probiotiki, antibiotiki, prehrano in »usmerjenimi zaviralci encimov« spreminjamo sestavo mikrobiote,

zaenkrat žal še ne moremo napovedati teh učinkov in jih ovrednotiti pri preprečevanju različnih bolezni. Ob vseh pridobljenih podatkih v biomedicini v zadnjih desetletjih se zdi neobičajno, da je moralo miniti toliko časa, preden so se raziskovalci začeli načrtno ukvarjati z vplivom kar 2 kg mikroorganizmov, ki nas kolonizirajo in žive z nami »v dobrem in slabem«.

## Literatura

1. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859. DOI: [10.3390/nu9080859](https://doi.org/10.3390/nu9080859) PMID: [28796176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28796176/)
2. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. DOI: [10.1152/physrev.00045.2009](https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009) PMID: [20664075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664075/)
3. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66(1):343-59. DOI: [10.1146/annurev-med-060513-093205](https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205) PMID: [25587655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587655/)
4. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63. DOI: [10.1146/annurev-med-060513-093205](https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205) PMID: [25587655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25587655/)
5. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016;22(7):713-22. DOI: [10.1038/nm.4142](https://doi.org/10.1038/nm.4142) PMID: [27387886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387886/)
6. Nallu A, Sharma S, Ramezani A, Muralidharan J, Raj D. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities. *Transl Res*. 2017;179:24-37. DOI: [10.1016/j.trsl.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.04.007) PMID: [27187743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27187743/)
7. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84. DOI: [10.1056/NEJMoa1109400](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400) PMID: [23614584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23614584/)
8. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res*. 2017;120(7):1183-96. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.309715](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715) PMID: [28360349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360349/)
9. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171521. DOI: [10.1371/journal.pone.0171521](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171521) PMID: [28166278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166278/)
10. Šket R, Prevoršek Z, Košeto D, Sebastijanovič A, Konda S, Bajuk J, et al. Analitski in konceptualni izzvi pri raziskovanju človeške mikrobiote za potrebe personalizirane večnivojske medicine. *Med Razgl*. 2019;58(2):211-34.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10. DOI: [10.1038/nature06244](https://doi.org/10.1038/nature06244) PMID: [17943116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943116/)
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al.; MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. DOI: [10.1038/nature08821](https://doi.org/10.1038/nature08821) PMID: [20203603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20203603/)
13. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol*. 2015;201:157-8. DOI: [10.1016/j.ijcard.2015.07.078](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.078) PMID: [26301638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301638/)
14. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M; SPRING Trial Group. Increased Systolic and Diastolic Blood Pressure Is Associated With Altered Gut Microbiota Composition and Butyrate Production in Early Pregnancy. *Hypertension*. 2016;68(4):974-81. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07910) PMID: [27528065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528065/)
15. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)09286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09286-1) PMID: [10359409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359409/)
16. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity

- and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72. DOI: [10.2337/db06-1491](https://doi.org/10.2337/db06-1491) PMID: [17456850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456850/)
17. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 2012;3(1):1245. DOI: [10.1038/ncomms2266](https://doi.org/10.1038/ncomms2266) PMID: [23212374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23212374/)
  18. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010/10/11. 2011 Mar 15;108 Suppl(Suppl 1):4592-8. DOI: [10.1073/pnas.1011383107](https://doi.org/10.1073/pnas.1011383107) PMID: [20937873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20937873/)
  19. Ma J, Li H. The Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis and Hypertension. *Front Pharmacol*. 2018;9:1082. DOI: [10.3389/fphar.2018.01082](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01082) PMID: [30319417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319417/)
  20. Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, Hellmig S, Freitag S, Rehman A, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2006;113(7):929-37. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579979) PMID: [16490835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490835/)
  21. Lam V, Su J, Koprowski S, Hsu A, Tweddell JS, Rafiee P, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J*. 2012;26(4):1727-35. DOI: [10.1096/fj.11-197921](https://doi.org/10.1096/fj.11-197921) PMID: [22247331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247331/)
  22. Lam V, Su J, Hsu A, Gross GJ, Salzman NH, Baker JE. Intestinal Microbial Metabolites Are Linked to Severity of Myocardial Infarction in Rats. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160840. DOI: [10.1371/journal.pone.0160840](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160840) PMID: [27505423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27505423/)
  23. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, Burton JP, Haist JV, Rajapurohitam V, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):491-9. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978) PMID: [24625365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625365/)
  24. Kitai T, Kirsop J, Tang WH. Exploring the Microbiome in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13(2):103-9. DOI: [10.1007/s11897-016-0285-9](https://doi.org/10.1007/s11897-016-0285-9) PMID: [26886380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886380/)
  25. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4) PMID: [23727170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727170/)
  26. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2109-17. DOI: [10.1007/s10620-014-3202-7](https://doi.org/10.1007/s10620-014-3202-7) PMID: [24828917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828917/)
  27. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ, et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(3):191-7. DOI: [10.1002/jcla.20456](https://doi.org/10.1002/jcla.20456) PMID: [21567467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21567467/)
  28. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ REs*. 2015;116(3):448-55. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.116.305360](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360) PMID: [25599331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599331/)
  29. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-15. DOI: [10.1038/ki.2012.345](https://doi.org/10.1038/ki.2012.345) PMID: [22992469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992469/)
  30. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17(8):733-8. DOI: [10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x) PMID: [22817644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22817644/)
  31. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite trimethylamine-N-oxide in Patients With Heart Failure: Refining the Gut Hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(18):1908-14. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.02.617](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.617) PMID: [25444145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444145/)
  32. Ahmadmehrabi S, Tang WH. Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(6):761-6. DOI: [10.1097/HCO.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000445) PMID: [29023288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023288/)
  33. Tang WHW, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal Microbiota-Dependent Phosphatidylcholine Metabolites, Diastolic Dysfunction, and Adverse Clinical Outcomes in Chronic Systolic Heart Failure. *J Card Fail*. 2015;21(2):91-6. DOI: [10.1016/j.cardfail.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.11.006) PMID: [25459686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25459686/)
  34. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, Larson MG, Elmariah S, McCabe E, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(8):1330-8. DOI: [10.1681/ASN.2012101006](https://doi.org/10.1681/ASN.2012101006) PMID: [23687356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687356/)
  35. Wree A, Geisler LJ, Tacke F. Mikrobiom & NASH – enge Komplizen in der Progression von Fettlebererkrankungen TT - Microbiome & NASH – partners in crime driving progression of fatty liver disease. *Z Gastroenterol*. 2019;57(07):871-82. DOI: [10.1055/a-0755-2595](https://doi.org/10.1055/a-0755-2595) PMID: [31288283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288283/)
  36. Zeissig S. Microbial regulation of tumor development and responses to tumor therapy. *Z Gastroenterol*. 2019;57(7):883-8. PMID: [31288284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288284/)
  37. Stallmach A, Grunert P, Pieper D, Steube A. Ulcerative Colitis: Does the Modulation of Gut Microbiota Induce Long-Lasting Remission? *Z Gastroenterol*. 2019;57(07):834-42. DOI: [10.1055/a-0874-6603](https://doi.org/10.1055/a-0874-6603) PMID: [30986885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986885/)
  38. Enck P, Mazurak N. Microbiota and irritable bowel syndrome: A critical inventory. *Z Gastroenterol*.

- 2019;57(7):859-70. PMID: [31288282](#)
39. Skok P. Gastrointestinal tract and associated heart and kidney diseases. In: Radenković S, Šmelcerović A, eds. *Kardioneфроlogija = Cardioneurology*. International Cardioneurology and Hypertension Congress. 2019; Ribarska Banja. Niš: Punt; 2019.
  40. Jia Q, Li H, Zhou H, Zhang X, Zhang A, Xie Y, et al. Microbiota and irritable bowel syndrome: A critical inventory. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:5164298. DOI: [10.1155/2019/5164298](#) PMID: [31819762](#)
  41. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases—incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611-8. DOI: [10.1016/j.nut.2012.12.018](#) PMID: [23466047](#)
  42. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2015;28(2):151-6. DOI: [10.1080/08998280.2015.11929216](#) PMID: [25829641](#)
  43. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, et al. The Mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):172-80. DOI: [10.3945/ajcn.113.068106](#) PMID: [24172306](#)
  44. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-21. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-309957](#) PMID: [26416813](#)
  45. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017;135(10):964-77. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545](#) PMID: [27927713](#)
  46. Lin PP, Hsieh YM, Kuo WW, Lin YM, Yeh YL, Lin CC, et al. Probiotic-fermented purple sweet potato yogurt activates compensatory IGF1R/PI3K/Akt survival pathways and attenuates cardiac apoptosis in the hearts of spontaneously hypertensive rats. *Int J Mol Med*. 2013;32(6):1319-28. DOI: [10.3892/ijmm.2013.1524](#) PMID: [24127171](#)
  47. Tiihonen K, Tynkkynen S, Ouwehand A, Ahlroos T, Rautonen N. The effect of ageing with and without non-steroidal anti-inflammatory drugs on gastrointestinal microbiology and immunology. *Br J Nutr*. 2008;100(1):130-7. DOI: [10.1017/S000711450888871X](#) PMID: [18279548](#)
  48. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6(1):66. DOI: [10.1186/s40168-018-0441-4](#) PMID: [29615110](#)
  49. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491-9. DOI: [10.3748/wjg.v23.i25.4491](#) PMID: [28740337](#)
  50. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(4):483-91. DOI: [10.1016/j.ejheart.2003.12.004](#) PMID: [15182775](#)
  51. Roberts AB, Gu X, Buffa JA, Hurd AG, Wang Z, Zhu W, et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat Med*. 2018;24(9):1407-17. DOI: [10.1038/s41591-018-0128-1](#) PMID: [30082863](#)
  52. Singh R, Chandrashekhara S, Bodduluri SR, Baby BV, Hegde B, Kotla NG, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nat Commun*. 2019;10(1):89. DOI: [10.1038/s41467-018-07859-7](#) PMID: [30626868](#)
  53. Durack J, Lynch S V. The Gut Microbiome: Relationships With Disease and Opportunities for Therapy. *J Exp Med*. 2019;216(1):20-40. DOI: [10.1084/jem.20180448](#) PMID: [30322864](#)