

# ČREVNÝ MIKROBIÓM A KARDIOVASKULÁRNY SYSTÉM

## Gut microbiome and cardiovascular system

Andrej DUKÁT<sup>1</sup>, Juraj PAYER<sup>1</sup>, Marián BERNADIČ<sup>4</sup>, Patrik VALENT<sup>1</sup>, Peter SABAKA<sup>2</sup>, Štefan DURDÍK<sup>3</sup>, Fedor ŠIMKO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

<sup>2</sup>Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK a UNB v Bratislave, prednosta doc. MUDr. I. Stankovič, PhD.

<sup>3</sup>Klinika onkologickej chirurgie LF UK a OÚSA v Bratislave, prednosta Dr.h.c. prof. MUDr. Š. Durdík, PhD., MHA

<sup>4</sup>Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

### Abstrakt

V patogenéze závažných kardiovaskulárnych príhod má kľúčovú úlohu ateroskleróza. Proces aterosklerózy je však vo významnej miere u daného pacienta ovplyvnený zmenami v imunitnom systéme. Posledné obdobie sa do popredia záujmu klinikov dostávajú otázky o vplyve črevného mikrobiómu a jeho metabolitov na systémový zápal pri ateroskleróze. Na črevný mikrobióm má významný negatívny vplyv súčasnej diéty tzv. západného typu a opačný vplyv má diéta typu tzv. Stredozemného mora. Dosať realizované štúdie s mikrobiálnou transplantáciou preukázali iba prechodný vplyv. Ovplyvnenie modulátorov, ktoré sa uvoľňujú ako odpoveď na vplyvy diéty, prebiotiká a probiotiká, poukazujú aj na nové možnosti liečebného prístupu u pacientov s aterosklerózou na rozdiel od klasickej liečby zameranej na korekciu známych tradičných rizikových faktorov (lit. 60). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** ateroskleróza, systémový zápal, črevný mikrobióm, biomarkery.

Lek Obz 2024, 73 (1): 21 – 25

### Abstract

The key role in the pathogenesis of severe cardiovascular events plays atherosclerosis. Process of atherosclerosis is significantly influenced by the immune system of the patients. Recently the questions of the role of gut microbiome and its metabolites on systemic inflammation in atherosclerosis is discussed. Microbiome is negatively influenced by the western type diet to contrary to the Mediterranean type of diet. Studies using the microbial transplantation can be transient. Influence of diet, prebiotics and probiotics show the new possibilities of the therapeutic approach to patients with atherosclerosis which differs to the classical therapy of the classical risk factors. corrections (Ref. 60). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** atherosclerosis, systemic inflammation, gut microbioma, biomarkers.

Lek Obz 2024, 73 (1): 21 – 25

### Úvod

Napriek všetkým doterajším možnostiam v preventívnych liečebných postupoch aterosklerózy podľa všetkých platných klinických odporúčaní závažné kardiovaskulárne príhody predstavujú hlavný problém zdravotníctva vo všetkých krajinách sveta. Koronárna choroba srdca, diabetes mellitus, hypertenzia, obezita, ktoré hlavne vedú k závažným príhodám na podklade aterosklerózy, napriek doterajším všetkým možnostiam liečby majú stále veľmi vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Z tohto dôvodu sa neustále hľadajú ďalšie nové možnosti v diagnostike a liečbe vysokorizikových pacientov (1, 2). Potrebné je teda v súčasnosti pozrieť sa na reziduálne kardiovaskulárne riziko v súčasnej státnovej dobe, kde významnú úlohu má diéta a črevný mikrobióm (3, 4, 5)

Výživa je jedným zo základných modifikovateľných rizikových faktorov pre kardiovaskulárne zdravie (6). Ideálna skladba diéty však v súčasnosti predstavuje iba zlomok – 0,6 % u detí a 1,5 % u dospelých (7). Opačný súčasný dietetický prístup udáva 50 % dospelých do 50 rokov a 30,9 % nad 50 rokov (7). Posledné štúdie upo-

zorňujú, že diéta predstavuje jednu z najdôležitejších faktorov pre globálne zdravie a náchylnosť k ochoreniam (8). Diéta má svoj odraz na črevný mikrobiálny metabolizmus. Tento je daný kombináciou črevného mikrobiómu a jeho metabolickou transformáciou v závislosti od diétného zloženia, predstavuje teda filter od vonkajšieho prostredia. Mikrobiálne metabolity sú biologicky aktívne a majú svoj vplyv na fenotyp hostiteľa. Črevný mikrobióm funguje aj ako dôležitý endokrinný orgán vo vzťahu ku vplyvom diéty. Komunikuje s distálnymi orgánmi hostiteľa a podieľa sa na viacerých procesoch v jeho patofyziológii, vrátane procesov aterosklerózy, zápalu, obezity a inzulínovej rezistencii (9, 11).

### Fyziologické implikácie

V ľudskom čreve sa nachádzajú trilióny mikrobiálnych buniek, ktoré tvoria dôležitú súčasť zdravého fyziologického ekosystému. Obsahujú baktérie, huby, archaea a vírusy, ktoré sa označujú spoločným názvom ako mikrobiota a ich genóm ako mikrobióm. Väčšinu známych mikrobiálnych druhov tvoria baktérie kmeňov

*Bacterioides*, *Firmicutes*, *Actinobakterie*, *Proteobakterie* a *Verukomikrobie* (12).

Dosiaľ nevieme definovať, čo tzv. normálny mikrobióm obsahuje, hoci tieto kmene sú u daného človeka v čase relatívne stabilné. Rôznia sa však individuálne medzi nerodinnými osobami nezávisle žijúcimi v rôznych spoločnostiach (13). Mikrobiálne druhy sa však môžu podstatne meniť pri fyzických kontaktoch v domácnostiach a komunitách (14). Nevieme ani to, do akého rozsahu sa mikrobióm môže meniť v čase vrátane danej individuálnej osoby. Od detstva sa totiž tu menia vplyvy prostredia, ktoré majú vplyv na zloženie črevných mikroorganizmov a ich metabolitov. Črevný mikrobióm stimuluje imunitný systém cestou intestinálneho lymfatického tkaniva. Aktivuje a diferencuje T- a B-lymfocyty, mení hlienotvorbu imunoglobulínov, predovšetkým IgA (14).

V súčasnosti sú k dispozícii viaceré metódy novej generácie na hodnotenia mikrobiálnej diverzity (15). Mechanistický pohľad na mikrobióm sa zmenil novými metodikami na cieľnú amplifikačnú sekvenčnú metódu a sekvenčnú metódu stanovenia celého jej genómu. Napriek uvedeným novým metódam v klinickom výskume stále majú svoje limitácie (16).

### Patofyziologické implikácie

Črevný mikrobióm u človeka sa líši od mikrobiómu iných živočíšnych druhov. Spomenuté mechanistické metódy definovali fenotypy a genotypy a ich variácie v závislosti od diéty v experimentálnych podmienkach. Jasne sa preukázali aj ich vplyvy na kardiovaskulárne ochorenia v kontexte známych Kochových postulátov (17). Ich úloha v patogeneze metabolického syndrómu, obezity a systémového zápalu je akceptovaná už dnes (18, 19).

Bol zavedený termín „dysbióza“, ktorým sa označuje nerovnovážny stav mikrobiálnych druhov v tele a na tele organizmu. Obsah črevných mikroorganizmov sa mení v závislosti od rôznych ochorení. Aj ich fenotypizácia sa počas posledného desaťročia intenzívne sledovala. U zdravej osoby v čreve predstavujú druhy *Bacterioides* a *Firmicutes* väčšinu druhov a ich pomer sa dnes hodnotí ako zdravý črevný mikrobióm (20). Interakcie hostiteľ a mikrobióm majú dynamický charakter. Závisia od dostupnosti lokálnych nutričov, tlaku kyslíka, pH, motility žalúdka a viacerých ďalších faktorov. Mikrobiálne druhy sú často jedinečné a líšia sa od regionálnych oblastí v celom tráviacom trakte. Dnes sa hodnotia na ich skladbe fekálnych materiálov (19, 20). Sekvenčné metódy umožňujú analyzovať nehostiteľské DNA okrem baktérií (vírusy, huby, archaera), ktoré sa spolupodieľajú na črevnom mikrobióme.

### Klinické implikácie

Pri sledovaní dysbiózy vo vzťahu k ateroskleróze boli sledované fekálne vzorky u pacientov s rôznymi fenotypmi (21, 22). Charakteristické zmeny u pacientov s koronárnou chorobou srdca boli významný vzostup *Laktobacilov* (*Firmicutes*) s poklesom *Bacterioidetes*

(*Bacterioides* a *Prevotella*). Tieto zmeny neboli prítomné v porovnávacej štúdiu u diabetických pacientov (23). Veľká metagenómová štúdia pozorovala nadbytok *Enterobacteriaceae* a s nimi asociované baktérie v ústnej dutine a relatívnu depléciu baktérií produkujúcich butyrát u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením na podklade aterosklerózy v porovnaní s kontrolami (24). Tieto pozorovania však boli odlišné než staršie mechanistické epidemiologické sledovania. Pôvodne určili patogénny, ako *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* a *Porphyromonas gingivalis*, ktoré boli schopné priamej invázie do buniek ciev a leukocytov, a tak urýchlil zápal v ďasnách a pľúcach. Randomizované kontrolované štúdie s antibiotickou liečbou zamerané na uvedené patogénny však nepreukázali pre pacientov klinický benefit a neznižili morbiditu a mortalitu (25). Pri vyšetreniach vzoriek z aterosklerotických plakov identifikovali *Chryseomonas*, *Vellonella* a *Streptokoky* (čo korelovalo s nálezmi s ústnej dutiny) a preukázal sa nepriamy dôkaz medzi ochorením parodontu a aterosklerózou (26). Pri vyšetreniach vzoriek získaných pri endarterektómii sa našli *Proteobaktérie* a *Aktinobaktérie*, korelácia lézii plakov a ich vulnerability však nebola dokázaná (27).

Pri sledovaní skupiny pacientov so srdcovým zlyhávaním sa zistená znížila diverzita mikrobiómu (28). V klinických sledovaniach sa zistilo, že táto skupina pacientov je obzvlášť náchylná na infekcie *Clostridium difficile* (29). Keď sa sledovali charakteristiky povrchu lumenálneho čreva, zistilo sa zvýšenie bakteriálneho pre rastenia v biofilme mukózy a zvýšenie adhézií baktérií v porovnaní s pacientmi bez srdcového zlyhávania (30).

U pacientov so srdcovým zlyhávaním dochádza ku kongescii v splachnickej oblasti, zhoršeniu funkcie črevnej bariéry a štruktúrne komponenty mikrobiómu majú zvýšenú interakciu s črevnou mukózou hostiteľa. Vtedy epitelové bunky čreva cestou rozpoznania receptormi stimulujú imunologickú odpoveď a vedú k zápalu v cievach. Zvýšené nahromadenie patogénnych mikrobiálnych kolónií húb (*Candida*) a baktérií (*Campylobacter*, *Shigella* a *Yersinia*) zhoršujú funkciu črevnej bariéry (31). Znížením mikrobiálnej diverzity a depléciou tvorby butyrátu (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterobacterium halili* a *Lachnospiraceae*) dochádza k zvýšeniu zápalových biomarkerov (28, 32).

Pri pacientoch s hypertenziou a diabetes mellitus bolo publikovaných viacero sledovaní charakteristík črevného mikrobiómu. Špecifickým nálezom u týchto pacientov je nižšia koncentrácia mikróbov, ktoré produkujú butyrát (*Roseburia intestinalis*, *Faecibacterium prausnitzii*) v prospech vyššej koncentrácie (*Lactobacillus gasserii*, *Streptococcus mutans Clostridiales*, *Desulfovobrio*, *Proteobacteria*) (33). V klinike postprandiálna glukózová odpoveď na príjem stravy je modulovaná črevným mikrobiómom (34). Vyšší príjem soli u hypertonikov vedie k deplécii *Lactobacillus murinus*.

Metabolity mikróbov sú modulátormi vo fyziológii aj pri patologických stavoch. Pri fyziologických stavoch je úlohou črevného mikrobiómu podporovať fyziologic-

ké funkcie fermentačných procesov ako odpoveď na príjem substrátov v diéte (35). Niektoré metabolity sa môžu priamo absorbovať do cirkulácie hostiteľa a pôsobiť ako *hormóny* na vzdialené orgány na miestach ich účinku. Iné sa môžu ďalej metabolizovať enzýmami hostiteľa a ako *prohormóny* slúžiť ako signalizačné molekuly. Väčšina metabolitov tvorených mikroorganizmami má synergické účinky – na udržanie zdravia. Na druhej strane môže dôjsť k hromadeniu toxických metabolitov pri kolonizácii patogénnymi druhmi, alebo ak hostiteľ má obmedzené klíringové mechanizmy metabolitov (napr. renálne funkcie). Tento „potravinový metabolóm“ sa sleduje nielen pre určenie kvality a kvantity príjmu potravy, ale aj pre funkčné dôsledky vyplývajúce z mikrobiálneho a hostiteľského metabolizmu (36).

Anaeróbna fermentácia nutrientov, ako sú škrob, vlákniny, komplexné polysacharidy, vedie k tvorbe mastných kyselín, ktoré môžu mať jeden až šesť uhlíkových reťazcov, ktoré sa súhrnne označujú ako krátke reťazce mastných kyselín (short-chain fatty acids). Sú to napríklad acetát, propionát, či butyrát, ktoré sa aktívne, alebo pasívne absorbujú cez epitel čreva do portálnej vény. Tvoria 5 – 10 % energetického zdroja hostiteľa. Sú signalizačnými molekulami pre autonómny systém, systémový krvný tlak, alebo zápalovú odpoveď. Zahrňujú viacero fyziologických funkcií: inhibíciu histónacetyláz, chemotaxiu, fagocytózu, reaktívne kyslíkové radikály, proliferáciu buniek, integritu črevnej bariéry, atď. (37). Obzvlášť butyrát slúži ako energetický substrát pre vlastné epitelové bunky čreva (38).

Žľčové kyseliny umožňujú absorpciu tukov a molekúl v tukoch rozpustných v strave. Niekoľko žľčových kyselín reguluje energetický metabolizmus aktiváciou nukleárných receptorov. Žľčové kyseliny, ako kyselina deoxycholová, pôsobia aj ako priamy antimikrobiálny agens na bakteriálne membrány (39). Pri znížení koncentrácie žľčových kyselín v čreve dochádza k nadmernému rastu mikroorganizmov v čreve a k zápalu. Existuje teda dynamické ekvilibrium medzi zložením a veľkosťou mikrobiálneho poolu. Hydrofilnosť poolu žľčových kyselín môže byť za určitých patologických stavov a zníženie hladín žľčových kyselín v čreve môže byť pri nadmernom mikrobiálnom raste a zápale. V súčasnosti vyvinuté analógy polosyntetických žľčových kyselín vedú pri liečbe nealkoholovej steatohepatitídy k zníženiu zápalu čreva. V súčasnosti je úprava diéty hlavnou liečebnou možnosťou liečby súvisiacich chorobných stavov v klinickej praxi, ktorá môže ovplyvniť procesy chronických metabolických ochorení. Takáto zmena diéty má dokázateľný vplyv na štruktúru a funkciu mikrobiómu.

Doterajšie štúdie (je ich však málo), ktoré sledovali diétne intervencie na mikrobióm, preukázali určitý mierne efekt v krátkodobom sledovaní (40). Prechod diéty prevažne na báze živočíšnej na bázu rastlinnú môžu meniť regionálnu aj systémovú tvorbu krátkych reťazcov žľčových kyselín. Pri opačnej zmene diéty z prevažne rastlinnej na živočíšnu dochádza k zníženiu koncentrácie fekálneho acetátu a butyrátu (41). Transplantácia fekálneho mikrobiómu od zdravých chudých osôb pa-

cientom s metabolickým syndrómom a prítomnou inzulínovou rezistenciou zlepšila inzulínovú citlivosť zvýšením množstva baktérií produkujúcich butyrát (*Roseburia intestinalis*), ktoré sa podieľajú na ochrane pred aterosklerózou (42, 43). Mikrobiálne mediátory môžu byť aj patogénnymi mediátormi, ako je to v prípade trimetylamín-N-oxidu (TMAO) (44). Patogénne mediátory môžu priamo i nepriamo modulovať ochorenie interakciami mikrobióm – hostiteľ na kardioresné riziko (45). Niektoré takéto metabolity sú dnes identifikované ako prediktory kardiovaskulárneho ochorenia (L-citrulín) (9, 10). Vedľajší produkt mikrobiómu z cholínu a fosfatidylcholínu v diéte je TMAO a aminokyselina trimetylyzín (TML), ktorý je nutričným prekuzorom mikrobiálnej tvorby TMAO (46). TMAO sa predominantne vylučuje obličkami. Cholín, fosfatidylcholín a L-karnitín sú prekuzory TMA z mikrobiálneho katabolizmu diétnych nutrientov. Tvoria sa pomocou špecifického mikrobiálneho enzýmu (TMA-lyázou) mikrobiómu čreva (47). TMA je absorbovaný hostiteľom a dostáva sa cestou portálnej cirkulácie do pečene, kde sa hepatálnou flavín monooxidázou konvertuje na TMAO (48, 49). Cholín je zložkou žlče, ktorá sa kontinuálne dostáva do čreva pri našej bežnej strave. Karnitín je nutrientom z mäsa, predovšetkým červeného mäsa. Cholín a karnitín v čreve sa absorbujú z tenkého čreva cestou špecifických transportérov. Obe tieto látky významne zvyšujú TMA a TMAO, ktoré majú na hostiteľa nežiaduce účinky z hľadiska kardiovaskulárneho zdravia (10, 50). Potlačenie tvorby TMAO je aj u zdravých osôb, ktoré krátkodobo brali antibiotiká, ktoré sa ťažko resorbovali z čreva (21, 47). Aj toto potvrdzuje úlohu črevného mikrobiómu pri tvorbe TMA a TMAO. Ich asociácia k závažným kardiovaskulárnym príhodám je dnes už dokázaná vo viacerých klinických sledovaniach (10, 11, 20, 51, 52). Aj ich prognostický význam vo vzťahu k srdcovému zlyhávaniu, diabetes mellitus, periférnemu cievnemu ochoreniu, chronickej obličkovej chorobe, akútnym koronárnym príhodám a infarktu myokardu, ako aj k ateroskleróze. Pritom všetko celkom nezávisle od ostatných tradičných rizikových faktorov. Zvýšené hladiny korelujú s počtom postihnutých koronárných artérií pri koronarografii aj so SYNTAX skóre (53) a sú potvrdené aj v metaanalýzach (50, 53, 54).

Prediktívnu cut-off hladinou je 6  $\mu\text{M}$  pre zvýšené riziko kardiálnych príhod, ale je inkrementálna prognostická hodnota (25 – 50  $\mu\text{M}$ ). Probiotiká nemajú žiadny vplyv na hladiny TMAO (55). TMAO má priamy vplyv na trombocyty, zvyšujú reaktivitu trombocytov, a tým aj riziko trombózy.

Framinghamská štúdia ukázala, že vysoké hladiny TMAO u osôb s normálnymi obličkovými funkciami predstavujú riziko neskoršieho vývoja obličkového ochorenia (56). Jeho zvýšené hladiny predikujú aj vývoj do srdcového zlyhávania a jeho následnej zlej prognózy (57, 58, 59). Prehľadný článok, ktorý rozoberá problematiku TMAO a jej vzťahy ku kardiovaskulárnemu systému, je uverejnený v Lekárskom obzore začiatkom minulého roku (54).

## Záver

Posledné roky bolo zistených viacero cenných údajov o vzťahu črevného mikrobiómu ku kardiovaskulárnemu zdraviu a kardiovaskulárnym ochoreniam. Mikrobióm má podstatnú a dôležitú úlohu na ceste od diéty k vplyvom na srdcovocievny systém. Aj dnes už poznáme niektoré metabolity mikrobiómu, ktoré predstavujú nové užitočné biomarkery (60). Kardiometabolické ochorenia sú dané aj výsledkom pôsobenia metabolitov pôvodom z mikrobiómu. Dnes už vidíme potenciál na zlepšenie kardiovaskulárneho zdravia a jeho prevenciu. Diétne intervencie, probiotiká a prebiotiká, neletálne mikrobiálne inhibítory a ciele špecifické cesty sa už dnes dostávajú do centra sledovania v experimentálnych aj klinických štúdiách.\*

**\*Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

**Konflikt záujmov:** Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

## Literatúra

1. TIMMIS A, VARDAS P, TOWNSEND N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022, 43: 716 – 799.
2. GHOSH TS, RAMPPELLI S, JEFFERY JB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020, 69: 1218 – 1228.
3. DUKÁT A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008, 17: 229 – 233.
4. DUKÁT A, KUBÍKOVÁ E, PAYER J, ŠIMKO F. Aké sú možné úlohy črevného mikrobiómu v procese vývoja endotelovej dysfunkcie a následnej aterotrombózy. *Interná med* 2018, 18 (9): 383 – 385.
5. EVERETT BM. Residual inflammatory risk: a common and important risk factor for recurrent cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019, 73: 2410 – 2412.
6. LÜSCHER TF. They eat what we eat, they digest what we ingest. *Eur Heart J* 2023, 44: 1619 – 1621.
7. BENJAMIN EJ, VIRANI SS, CALLAWAY CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018, 137: e67 – e492.
8. ESTRUCH R, ROS E, SALAS-SALVADO J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New Engl J Med* 2013, 368: 1279 – 1290.
9. TANG WH, HAZEN SL. The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2017, 135: 1008 – 1010.
10. TANG WHW, KITAL T, HAZEN SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 2017, 120: 1183 – 1196.
11. TANG WH, 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 – 2105.
12. CERF-BENSUSSAN N, GABORIAU-ROUTHIAU V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010, 10: 735 – 744.
13. LLOYD-PRICE J, ABU-ALI G, HUTTENHOWER C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016, 8: 51.
14. LAX S, SMITH DP, HAMPTON-MARCELL J, et al. Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* 2014, 345: 1048 – 1052.
15. FORSTER SC, KUMAR N, ANONYE BO, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol* 2019, 37: 186 – 192.
16. MICHALSKA JM, LYUDCHIK J, VELICKY P, et al. Imaging brain tissue architecture across millimeter to nanometer scales. *Nature Technol* 2023. Doi.org/10.1038/s41587-023-01911-8.
17. NEVILLE BA, FORSTER SC, LAWLEY TD. Commensal Koch's postulates: establishing causation in human microbiome research. *Curr Opin Microbiol* 2018, 42: 47 – 52.
18. KASSELMMANN LJ, VERNICE NA, DELEON J, REISS AB. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis* 2018, 271: 203 – 213.
19. LAVELLE A, LENNON G, O'SULLIVAN O, et al. Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers. *Gut* 2015, 64: 1553 – 1561.
20. TANG WHW, KITAL T, HAZEN SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res* 2017, 120: 1183 – 1196.
21. TANG WH, 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 – 2105.
22. CREA F. The saga of non-traditional risk factors continues with proteomics, microbiome, ozone, ketone bodies, and depression: let us rethink prevention. *Eur Heart J* 2023, 44: 1579 – 1582.
23. EMOTO T, YAMASHITA T, SASAKI N, et al. Analysis of Gut Microbiota in Coronary Artery Disease Patients: a Possible Link between Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: *J Atheroscler Thromb* 2015, 23: 908 – 921.
24. JIE Z, XIA H, ZHONG SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017, 8: 845.
25. ANDREWS R, BERGER JS, BROWN DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, 293: 2641 – 2647.
26. KOREN O, SPOR A, FELIN J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011, 108 (Suppl 1): 4592 – 4598.
27. LINDSKOG JA, HALLENIUS PF, AKRAMI R, et al. Bacterial profile in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2017, 263: 177 – 183.
28. LUEDDE M, WINKLER T, HEINSEN FA, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail* 2017, 4: 282 – 290.
29. MAMIC P, HEIDENREICH PA, HEDLIN H, et al. Hospitalized Patients with Heart Failure and Common Bacterial Infections: A Nationwide Analysis of Concomitant Clostridium Difficile Infection Rates and In-Hospital Mortality. *J Card Fail* 2016, 22: 891 – 900.
30. SANDEK A, BJARNASON I, VOLK HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012, 157: 80 – 85.
31. PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016, 4: 220 – 227.
32. KUMMEN M, MAYERHOFER CCK, VESTAD B, et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined from Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Amer Coll Cardiol* 2018, 71: 1184 – 1186.
33. QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012, 490: 55 – 60.

- 
34. ZEEVI D, KOREM T, ZMORA N, et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015, 163: 1079 – 1094.
  35. SCOTT KP, GRATZ SW, SHERIDAN PO, et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* 2013, 69: 52 – 60.
  36. SCALBERT A, BRENNAN I, MANACH C, et al. The food metabolome: a window over dietary exposure. *Am J Clin Nutr* 2014, 99: 1286 – 1308.
  37. OHIRA H, TSUTSUI W, FUJIOKA Y. Are Short Chain Fatty Acids in Gut Microbiota Defensive Players for Inflammation and Atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017, 24: 660 – 672.
  38. DONOHOE DR, GARGEN, ZHANG X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011, 13: 517 – 526.
  39. BEGLEY M, GAHAN CG, HILL C. The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiol Rev* 2005, 29: 625 – 651.
  40. WU GD, CHEN J, HOFFMANN C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011, 334: 105 – 108.
  41. DAVID LA, MAURICE CF, CARMODY RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014, 505: 559 – 653.
  42. VRIEZE A, OUT C, FUENTES S, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity. *J Hepatol* 2014, 60: 824 – 831.
  43. KASAHARA K, KRAUTKRAMER KA, ORG E, et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol* 2018, 3: 1461 – 1471.
  44. DUKÁT A, PAYER J, KYSELOVIČ J, KOLLER T., KRIŠKA M., BERNADIČ M., ŠIMKO F. Nový prediktívny biomarker fenylacetilglutamín z črevného mikrobiómu a predikcia kardiovaskulárneho rizika. *Lek Obz* 2023, 72 (3): 123 – 126.
  45. WANG M, LI XS, WANG Z, et al. Trimethylamine N-oxide is associated with long-term mortality risk: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J* 2023, 44: 1608 – 1618.
  46. LI XS, WANG Z, CAJKA T, et al. Untargeted metabolomics identifies trimethyllysine, a TMAO-producing nutrient precursor, as a predictor of incident cardiovascular disease risk. *JCI Insights* 2018, 3: e99096.
  47. RATH S, HEIDRICH B, PIEPER DH, VIDAL M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome* 2017, 5: 54.
  48. BENNETT BJ, DEAGUIAR VALLIM TQ, WANG Z, et al. Trimethyl-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab* 2013, 17: 49 – 60.
  49. WITKOWSKI M, WEEKS TL, HAZEN SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2020, 127: 553 – 570.
  50. QI J, YOU T, LI J, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and the risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of 11 prospective cohort studies. *J Cell Mol Med* 2018, 22: 185 – 194.
  51. BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS NJ, KOSTER M, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circ Res* 2019, 124: 94 – 100.
  52. COSENTINO F, VERMA S, AMBERY P, et al. Cardiometabolic risk management: insights from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur Heart J* 2023, 44: 1 – 16.
  53. SENTHONG V, WANG Z, FAN Y, et al. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA* 2016, 5: e004237.
  54. SCHIATTARELLA GG, SANNINO A, TOSCANO E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J* 2017, 18: 2948 – 2956.
  55. BORGES NA, STENVINKEL P, BERGMAN P, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Trimethylamine-N-Oxide Plasma Levels in Hemodialysis Patients. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2018.
  56. RHEE EP, CLISH CB, GHORBANI A, et al. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *JASN* 2013, 24: 1330 – 1338.
  57. SUZUKI T, HEANEY LM, GHANDARI SS, et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart* 2015, 102: 841 – 848.
  58. TROSEID M, UELAND T, HOV JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med* 2015, 277: 717 – 726.
  59. YU D, SHU XO, RIVERA ES, et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *JAMA* 2019, 8: e010606.
  60. DUKÁT A, PAYER J, GAJDOŠÍK J, et al. Miesto biomarkerov pri rutínom manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a ich diagnostický a prognostický význam. *Lek Obz* 2020, 69: 261 – 263.

Do redakcie došlo 19. 9. 2023.

**Adresa pre korešpondenciu:**

**Prof. MUDr. A. Dukát, CSc.**

V. interná klinika LF UK a UNB

Ružinovská 6

826 06 Bratislava

E-mail: [andrej.dukat@fmed.uniba.sk](mailto:andrej.dukat@fmed.uniba.sk)