

A mikrobiom és a kardiovaszkuláris egészség

Péterfi Zoltán

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Infektológiai Tanszék, Pécs



A szerző
video-összefoglalója

Levelezési cím:

Dr. Péterfi Zoltán, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Infektológiai Tanszék,
7623 Pécs, Rákóczi út 2. E-mail: peterfi.zoltan@pte.hu

A bél mikrobiom fontos szerepet játszik számos betegség kialakulásában vagy annak progressziójában. Egy kevésbé ismert terület a kardiovaszkuláris rendszer betegségei és a mikrobiom közötti kapcsolat, a bél–szív tengely és ateroszklerózis kapcsolata. A bél mikrobiom hatását különböző közvetítő molekulákon, mint a lipopoliszacharid, trimetilamin, fenilactetil-glutamin, rövid szénláncú zsírsavak, másodlagos epesavak, keresztül fejt ki. A legtöbb hatás, nem közvetlen, hanem az anyagcsere-folyamatok megváltoztatásán keresztül érvényesül és tartós folyamat eredménye, ezért vizsgálata és az összefüggések bizonyítása is nehézségekbe ütközik. A bél mikrobiom egyensúlyának helyreállítása segíthet a kóros folyamatok megállításában vagy azok visszafordításában. Jelen közleményben összefoglaljuk az eddigi ismereteinket a mikrobiom anyagcseretermékeinek kardiovaszkuláris rendszerre való hatásáról, valamint a rendelkezésünkre álló lehetőségeket a kóros hatások kivédése érdekében.

Kulcsszavak: mikrobiom, hipertónia, ateroszklerózis, dysbiosis

The microbiome and cardiovascular health

The gut microbiome plays an important role in the development or evolution of several diseases. An area less known is the relationship between cardiovascular diseases and the microbiome, the relationship between the gut-heart axis and atherosclerosis. Lipopolysaccharide, trimethylamine, phenylacetyl glutamine, short-chain fatty acids, and secondary biliary acids are just a few of the intermediary molecules that the intestinal microbiome uses to exert its influence. Most of the effects are not direct, but rather through changes in metabolic processes and are the result of a long-lasting process, which is why it is difficult to examine them and prove the correlations. Stopping or reversing the pathological processes can be achieved by restoring the balance of the gut microbiome. In this article, we summarize our knowledge so far about the effect of the metabolic products of the microbiome on the cardiovascular system, as well as the options available to us in order to prevent their pathological effects.

Keywords: microbiome, hypertension, atherosclerosis, dysbiosis

Bevezetés

A bél mikrobiota a legnagyobb élő mikrobaközösség az emberi szervezetben, amit az utóbbi időben kezdünk felfedezni és egyesek egy külön szervnek is említenek. A bakteriális sejtszám meghaladja az embert felépítő sejtek számát és ezek a mikroorganizmusok anyagcseretermékeikkel, a szervezettel való interakciójuk során bizonyítottan befolyásolják az emberi szervezet műkö-

dését, fejlődését. Ez a mikrobaközösség lehet felelős bizonyos betegségek kialakulásáért, amit leginkább a mikrobiális egyensúly felborulása, a dysbiosis kialakulása után észlelünk. A mikrobiom ezen közösség gyűjtőneve, ami magában foglalja a baktériumok, vírusok, fágok, gombák és archeák közösségét. A metagenomikai vizsgálatok szélesebb körű elérhetősége tette lehetővé a mikrobiom megismerését és egyes betegségekhez való asszociációjának kiderítését. A mikrobiom

1. TÁBLÁZAT. A kardiovaszkuláris betegség különböző formáinak kialakulásában szerepet játszó bakteriális metabolitok. SCFA: rövid szénláncú zsírsavak, TMAO: trimetilamin N-oxid, PAG: fenacetilglutamin

CVD formája	Bakteriális metabolit		Gyógyszerhatás
	növekszik	csökken	
Hipertónia		SCFA, 4 etilfenil-szulfát	ACEI: <i>Allobaculum</i> Angiotenzin II: F/B arány, <i>Lactobacillus-szint</i>
Ateroszklerózis/ koronária-betegség	TMAO	epesavak, butirát, NAPE (fosfatidiletanolamin)	statin: <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , butirát, BA aszpirin: <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Baesiella</i> TMAO mediált thrombocytá hyperválaszkészség
Szívelégtelenség	TMAO, szekunder epesavak, PAG	primer epesavak, propionát	Digoxin: <i>Eggerthella lenta</i> inaktíválhatja

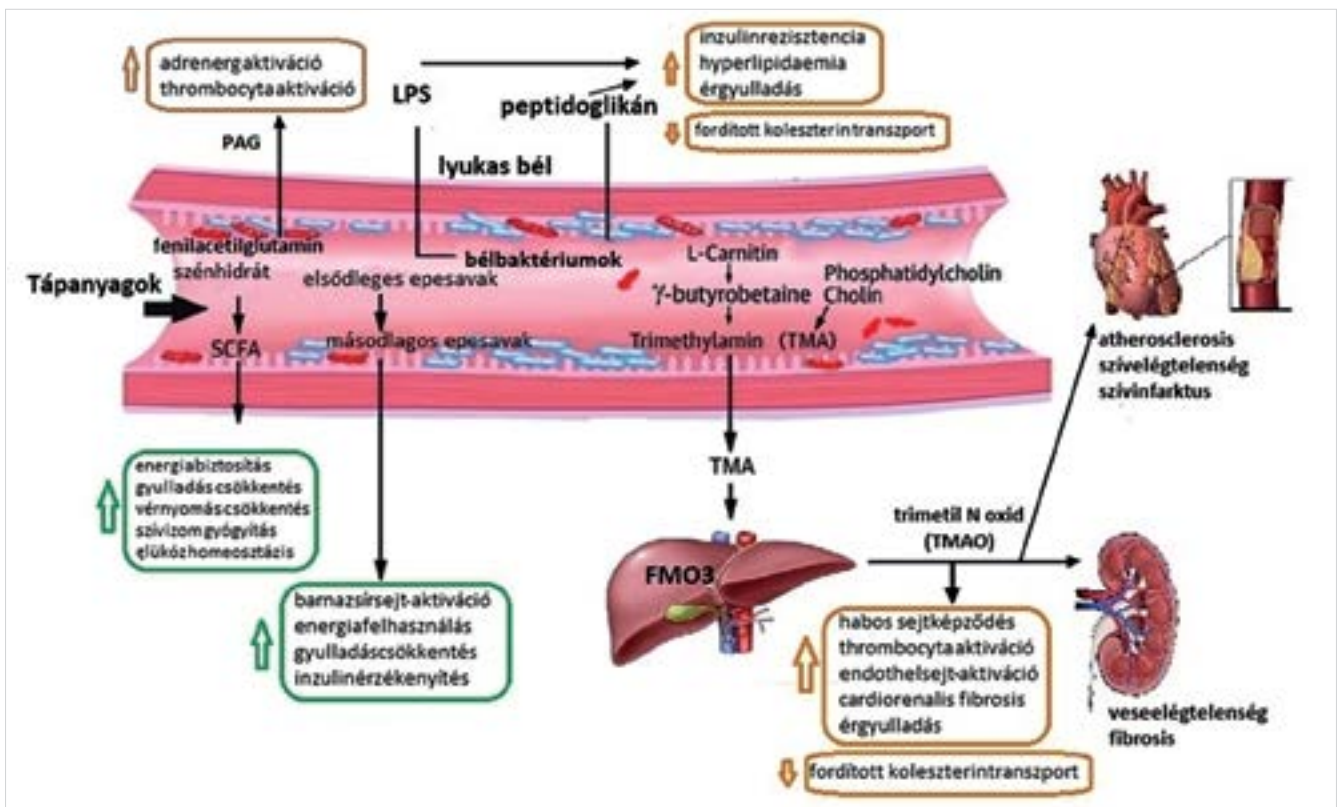
ben (1, 2). Az utóbbi időben kezd egyre több bizonyíték napvilágot látni a bél mikrobiom szerepéről a kardiovaszkuláris betegség (CVD) különböző formáinak kialakulásában, vagy annak progressziójában. A bél mikrobiom egy endokrin szervként működve olyan bioaktív anyagokat termel, ami befolyásolja ezen betegségek kialakulását, progresszióját (1. táblázat). A CVD, mint a magas vérnyomás, ateroszklerózis, koronáriabetegség, szívelégtelenség, vezető betegség és halálok. A krónikus gyulladás, dyslipidaemia, diabetes mellitus például gyakori kockázati tényező, ami elindítja és fenntartja a CVD-betegségeket. A metagenomikai vizsgálatok igazolták, hogy a mikrobiom összetételének megváltoztatásával a kardiovaszkuláris fenotípus is módosítható. Jelen közleményben egy ízelítőt szeretnénk mutatni a mikrobiom és a kardiovaszkuláris egészség, betegség közötti összefüggésekről (3, 4, 5).

A bél mikrobiota és anyagcsere-változások kardiovaszkuláris betegségekben (1. ábra)

Lyukas bél jelenség

megváltozása és különböző krónikus betegségek kialakulása közötti összefüggés jól ismert például gyulladásos bélbetegségek, irritábilisbél-szindróma, psoriasis, anyagcsere-betegségek, elhízás, zsírmáj, daganatok, néhány neurológiai és pszichiátriai betegségek eseté-

Egészséges egyénekben a bél barrier funkcióját néhány fizikai faktor, mint a nyák, a sejtek között kialakuló tight junction, nyálkahártya-immunitás biztosítja. Szívelégtelenségben, krónikus, alacsony fokú gyulladás esetén a kialakuló bélfali ödéma, csökkenti ezen fizikai korlátok



1. ÁBRA. A mikrobiom hatása a kardiovaszkuláris rendszerre

Rövidítések: LPS: lipopoliszacharid, FMO3: flavin-monooxidáz 3, PAG: fenilacetil-glutamin, TAM: trimetilamin, TMAO: trimetilamin N-oxid. Barna keret: rossz hatások, zöld keret: jótékony hatások

hatékonyaságát, mintegy lyukas belet eredményezve, amelyen keresztül könnyen kialakulhatnak a bakteriális transzlokációk, lipopoliszacharid (LPS) kerülhet a keringésbe. Az LPS a toll like receptor-4 (TLR4)-hez kapcsolódva az immunsejtek proinflammatorikus citokinek termelését eredményezi (6). Megfigyelték, hogy a dekompenzált szívelégtelen betegek keringésében sokkal magasabb az LPS-szint, mint a stabil betegek esetében. Egy pitvarfibrillációs megfigyeléses vizsgálatban a cirkuláló LPS koncentrációja előre tudta jósolni a nemkívánatos kardiovaszkuláris események (major adverse cardiovascular event-MACE) kialakulását, azt sugallva, hogy az LPS-transzlokáció szerepet játszik CVD komplikációk kialakulásában. Meg kell jegyezni, hogy a mediterrán diéta esetében ez a hatás nem volt megfigyelhető, ugyanis a mediterrán diéta negatív összefüggést mutat az endotoxémia kialakulásával. Egy másik vizsgálatban, ahol egereknek élő *Akkermansia muciniphila* készítményt adtak, csökkent a bélpermeabilitás és ezzel párhuzamosan csökkent a cirkuláló LPS mennyisége is. Egy humán klinikai vizsgálatban, ahol nem élő, pasztörizált *Akkermansia muciniphila* adtak 3 hónapig, azt találták, hogy a plazma LPS-tartalma lényegesen csökkent (6).

A nemkívánatos hatás kialakulásában az LPS szerkezetének is jelentős szerepe van. Például a *Bacteroides vulgatus*, ami penta- és terta-acilált lipid-A-t tartalmaz, csökkentette a vastagbélgyulladást, az endotoxaemiát és az ateroszklerózist egerekben, szemben az *E. coli* hexa-acilált Lipid-A-val. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a lyukas bél szindróma más betegségekben is előfordul, például a gyulladós bélbetegségek, ami nem jár ilyen mértékű kardiovaszkuláris kockázatnövekedéssel. Mindez a háttérben sokkal bonyolultabb összefüggést feltételez (6).

Epesavak

Általánosságban ismert, hogy az epesavak legfontosabb szerepe az emulzióképzés és a zsír felszívódásának segítése. A máj által szintetizált epesavak csak egy kis részét teszik ki a később a bélbaktériumok által is termelt és módosított össz-epesavaknak. Az epesavak a lipidmetabolizmuson túl további szereppel is rendelkeznek, részt vesznek a cukor/inzulinmetabolizmusban, gyulladós folyamatokban és antimikrobiális hatásuk révén megakadályozzák a bakteriális túlnövekedés kialakulását az epeutakban, vékonybélben. A bakteriális epesavtermelésben bekövetkező változások hatással lesznek a szervezet metabolikus tevékenységére, valamint szerepük lehet a CVD kialakulásában is (6).

Rövid szénláncú zsírsavak (SCFA)

A rövid szénláncú zsírsavakat ugyan az emberi szervezet is termel, pl. acetát, azonban termelődésük leginkább a bél mikrobiomhoz kötött. A leggyakoribb SCFA-k:

acetát, propionát és butirát. Az SCFA szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában, a myocardium gyógyító folyamataiban, ateroszklerózis gátlásában, gyulladáscsökkentésben, lipidanyagcserében, a glükóz-homeosztázis szabályozásában, a neurogenesisben, fejfájás kialakulásában (3, 6).

Trimetil-amin N oxid (TMAO)

A bélbaktériumok a kolin, fosfatidil-kolin, L-karnitin és betain metabolizációja során trimetilamint (TMA) termelnek. A TMA, egy bűzös gáz, a májban a flavin-monooxidáz rendszeren oxidálódik és TMAO képződik. TMAO hatására a makrofágok scavenger receptorai upregulálódnak, csökkentve a koleszterin reverz transzportját, ami a sejtekben felgyűlve létrehozza a habos sejteket, gyorsítva a plakkok kialakulását. Ugyanakkor a TMAO a szervezet epén keresztüli koleszterinürülését is gátolja (5, 7, 8). Normális esetben a TMA mennyisége elhanyagolható. Kimutatták, hogy a TMAO keringő szintje összefüggésbe hozható a szív- és érrendszeri betegségekkel, perifériás artériás betegséggel, koszorúér-betegséggel, akut koronáriaszindrómával és szívelégtelenséggel. A legtöbb vizsgálatban a plazma TMAO cut off szintje 6 μM , az e feletti szintek megjósolhatják a kardiovaszkuláris események bekövetkezését. Minden 10 $\mu\text{mol/l}$ szérumszint-növekedés 7,6%-kal növeli a mortalitás kockázatát (6, 9, 10).

Fenilacetil-glutamin (PAG)

Az utóbbi időben szoros összefüggést találtak a MACE kialakulása és a fenilacetil-glutamin valamint a fenilamin-metabolitok között. A fenilamin bakteriális metabolizációja során keletkezik a fenilacetil-glutamin. A PAG interakcióba lép a G-protein kötött receptorokkal (GPCR) és az alfa és béta adrenerg receptorokkal is. Végeredményként az adrenerg receptorokon keresztül tudja a CVD kialakulását és a thrombocytafunkciókat befolyásolni az emberben. Érdekes megfigyelés, hogy a béta-blokkoló carvedilol csökkenteni tudja a PAG szintjét is (6, 11).

Gyógyszerek hatása a mikrobiomra

Néhány vizsgálat azt igazolta, hogy például a vérnyomás-csökkentők direkt hatásuk mellett a bélflórán keresztül is hatnak. Az ACE-gátlók megnövelik az *Allobaculum spp.* szintjét, aminek hatására a gyógyszer elhagyását követően is tapasztalhatjuk az antihipertenzív hatást. Az angiotenzin-II receptorblokkolók normalizálni tudják a *Firmicutes/Bacteroides* arányt, valamint javítják a *Lactobacillus* mennyiségét (4, 12). A statinok dysbiosist okozhatnak és ezáltal befolyásolják az epesavak mennyiségét és csökkentik a butiráttermelést is (4, 13).

A bél mikrobiom patogén szerepe a CVD különböző formáiban

Hipertónia

A hipertónia az egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris betegség. A béldysbiosis és a mikrobák anyagcsere-termékei nem csak a gasztrointesztinális rendszert érintik. Egyre több bizonyíték lát napvilágot, ami a bél mikrobiom és a magas vérnyomás közötti kapcsolatot igazolja (4, 14). A magas vérnyomással bíró betegek nemcsak alacsonyabb bakteriális diverzitást, fajgazdagságot és alfa diverzitást mutatnak, hanem a *Prevotella spp.* nagyobb mennyiségét is igazolni lehet. Mindezek mellett megemelkedik a *Firmicutes/Bacteroides* arány is, valamint csökken az acetát és butiráttermelő baktériumok mennyisége is. A magas rosttartalmú diéta segít helyreállítani a bél mikrobiom homeosztázisát, egyensúlyát és ennek eredményeként a vérnyomásértékek is csökkennek. A vérnyomás súlyossága összefüggést mutat a *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, és *Parabacteroides merdae* mennyiségével is (5). Magas sótartalmú diéta mellett az *Erwinia* és a *Corynebacteria spp.* mennyiség növekszik, míg az *Anaerostipes* mennyisége csökken, a vérnyomás pedig emelkedik (4, 15). A bakteriális metabolitok közül leginkább az SCFA hatását ismerjük, ami fiziológiai szereppel rendelkezik a vérnyomás szabályozásában. Az SCFA számos biológiai hatással rendelkezik az endokrin rendszer, idegrendszer, gyulladás, bél homeosztázis és a CVD mediálásával a GPR41, GPR43, GPR109, Olfr78 receptorokon keresztül. Amíg a GRP41-n keresztül az SCFA érrelaxációt okozva csökkenti a vérnyomást, addig az Olfr78 ezzel ellentétes hatást, vérnyomás-emelkedést vált ki (5, 16, 17, 18). Túlsúlyos várandós nőknél a butiráttermelő *Odoribacter* magasabb csíraszama alacsonyabb vérnyomást eredményezett (2. táblázat) (9, 19).

Ateroszklerózis, koronáriabetegség

Az ateroszklerotikus plakkokból már korábban is sikerült kimutatni bakteriális DNS-t, de ok-okozati összefüggés nem volt egyértelmű, ugyanakkor felvetette a gyanút az esetleges mikrobiális háttérnek. A bél mikrobiom és ateroszklerózis közötti összefüggést vizsgálva *Jie és munkatársai* azt találták, hogy az *Enterobacteriaceae spp* és *Streptococcus spp.* mennyisége a betegeknél magasabb az egészséges kontrollpopulációhoz viszonyítva (20). A még részletesebb vizsgálatok az találták, hogy a betegeknél magasabb a *Collinsella* genus mennyisége, míg az egészségesek esetében az *Eubacterium spp* és *Roseburia spp.* biztosított előnyt. Állatkísérletekben az *Eubacteria*, *Anaeroplasma*, *Roseburia*, *Ascilispira* és *Dehalobacterium spp.* bizonyult védő hatásúnak a plakkok kialakulásában. Ugyanakkor a *Porphyromonas gingivalis* és *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* az ateroszklerotikus folyamatok gyorsításában játszanak szerepet (18, 21, 22, 23). A közismert bakteriális metabolit a TMAO ateroszkleró-

2. TÁBLÁZAT. A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában észlelt bakteriális eltérések, csíraszámváltozások az egészséges populációhoz viszonyítva

CVD formája	Csíraszám-növekedés	Csíraszám-csökkenés
Hipertónia	<i>Acetobacteroides</i> <i>Alistipes</i> <i>Bacteroides</i> <i>Barnesiella</i> <i>Catabacter</i> <i>Clostridium</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Klebsiella</i> <i>Megasphaera</i> <i>Microvirgula</i> <i>Oscillibacter</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Robinsoniella</i> <i>Veillonella</i>	<i>Akkermansia</i> <i>Anaerovorax</i> <i>Asaccharobacter</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Coprococcus</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Olsenella</i> <i>Oscillibacter</i> <i>Paraprevotella</i> <i>Prevotella</i> <i>Romboutsia</i> <i>Roseburia</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Sporobacter</i>
Ateroszklerózis	<i>Collinsella</i> <i>Clostridiales</i> <i>Clostridium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Atopobium parvulum</i> <i>Actinomyces graevenitzi</i> <i>Streptococcus mitis/orális/pneumónia</i>	<i>Eubacterium</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Prevotella copri</i> <i>Alistipes shahii</i> <i>Bacteroides xylanisolvens</i> <i>Odoribacter splanchnicus</i> <i>Eubacterium eligens</i> <i>Roseburia inulinivorans</i> <i>Roseburia intestinalis</i>
Koronáriabetegség	F/B ratio <i>Lactobacillales</i> <i>Escherichia-Shigella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Subdoligranulum</i> <i>Roseburia</i> <i>Eubacterium rectale</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Lachnospiraceae</i>
Szívelégtelenség	<i>Candida</i> <i>Campylobacter</i> <i>Shigella</i> <i>Succiniclacticum</i> <i>Prevotella</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Escherichia/Shigella</i>	<i>Lachnospiraceae</i> <i>Eubacterium hallii</i> <i>Megamonas</i>
Stroke	<i>Megasphaera</i> <i>Oscillibacter</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Odoribacter</i> <i>Akkermansia</i> <i>Christensenellaceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Enterobacter</i> F/B ratio <i>Lactobacillaceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Porphyromonadaceae</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Anaerostipes</i> <i>Ruminiclostridium</i> <i>Roseburia</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Blautia</i>

zis kialakulásában játszott szerepe nem kérdőjelezhető meg. A klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a magas TMAO-szint akut koronáriabetegségben független prediktora volt mind a rövid távú (30 nap-6 hónap), mind a hosszú távú (7 év) kardiovaszkuláris eseményeknek (2. táblázat) (5, 14, 23).

Szívelégtelenség

Pasini és munkacsoportja összehasonlította a széklet gomba- és baktériumtartalmát szívelégtelenségben szenvedő és egészséges egyéneknél. Azt találták, hogy a krónikus szívelégtelen betegek gyakrabban kolonizálódtak patogén baktériumokkal, mint a kontroll egészségesek. *Candida Campylobacter* és *Shigella species* voltak leginkább összefüggésbe hozhatók a betegség súlyosságával. Összehasonlítva az egészséges egyénekkal, a bélpermeabilitás 78,3%-kal növekedhetett (5, 24).

A TMAO ateroszklerózisban játszott szerepe mellett azt találták, hogy szívelégtelenség kialakulásában is részt vesz és újabban a rossz prognózissal is összefüggésbe hozható. Ezen jelenség háttere még magyarázatra szorul. Egerekben a TMA-termelés gátlásával, vagy a TMAO csökkentésével javítható volt a szívelégtelenség tünete, de hosszú távú hatása még nem ismert (2. táblázat) (9).

Terápiás lehetőségek

A mikrobiom és a CVD kapcsolata közötti útkeresés kezdetén tartunk, lényegesen több adatra van szükségünk, hogy ezt a lehetőséget a gyógyításra, megelőzésre hatékonyan fel tudjuk használni. Néhány lehetőség rendelkezésünkre áll, amivel a bél mikrobiom összetétele, a fennálló alacsony fokú gyulladás befolyásolható, azonban ezen lehetőségek hatékonysága egyelőre távol áll az evidenciaalapú gyógyítás követelményeitől.

Antibiotikumok

Antibiotikumok használata és hatékonysága CVD-terápiában a mikrobiom megváltoztatása célzattal kockázatos és nem igazolt lehetőség. Egérkísérletes modellekben, bizonyos esetekben hatékonyak, máskor pedig hatástalannak bizonyult ez a beavatkozás. Egy vizsgálatban azt találták, hogy az ampicillin csökkenteni tudja az LDL- és VLD-szintet (5, 25). Antibiotikumválasztás előtt mindig mérlegeljük a potenciális előnyöket és mellékhatásokat.

Széklet mikrobiota-transzplantáció

Széklet mikrobiota-transzplantáció (FMT) egy hatékony és gyors módja a bél mikrobiom megváltoztatásának. Számos randomizált klinikai vizsgálat, esettanulmány igazolta hatékonyságát visszatérő *Clostridioides difficile* fertőzés, gyulladásgalambetegség, irritábilisbél-szindróma, dysbiosis kezelésében. A transzplantáció kivi-

telezése, a transzplantátum elkészítési módja eltérő lehet, azonban ez nem befolyásolja a hatékonyságát. CVD esetében nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre. Egy kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban metabolikus szindrómában szenvedő betegekben a vegan-donor mikrobiota-transzplantáció jelentős változást hozott a bél mikrobiota összetételében, azonban például nem észleltek változást a TMAO-termelés mennyiségében. Egerekben magas vérnyomásos egerek székletének átültetése csíramentes egerekben vérnyomás-emelkedést eredményezett. Az FMT helyének megtalálása, a megfelelő donor szűrési kritériumainak kidolgozása még további vizsgálatokat igényel (4, 5, 26, 27, 28, 29, 30).

Probiotikumok, prebiotikumok

Az utóbbi időben egyre népszerűbbek a probiotikumok, amelyeket nem csak antibiotikum-asszociált hasmenés kezelésére, megelőzésére használnak. Jótékony hatásukat a bélmikroflóra megváltoztatásában, gyulladáscsökkentő hatás (SCFA) érvényesítésében, valamint immunmoduláló hatásukban kereshetjük. A leggyakoribb hatékony probiotikumok *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus* és *Enterococcus* tartalmúak. A probiotikumok nem tudnak kolonizálni a bélben, ezért hatékonyságuk csak átmeneti, amíg az új törzsek utánpótlása tart.

A prebiotikumok elősegítik a jótékony hatású baktériumok növekedését, anyagcseretermékeinek termelését. Általában nehezen emészthető szénhidrátok, mint például a pektinek, inulin. Állatkísérletekben, egerekben inulin alkalmazásával az ateroszklerotikus léziók mértéke 35%-kal csökkent. A pre és probiotikumok használatával CVD megelőzésében és kezelésében nincsenek humán klinikai eredmények. Hatékonyságuk nagy valószínűséggel a lipidprofil jótékony megváltoztatásán keresztül indirekt módon érvényesül (4, 5, 31, 32, 33, 34).

Diéta

Magas sótartalmú diéta hatására a bél mikrobiota összetétele és a következményes SCFA-termelés megváltozik, hipertóniát eredményezve. Azt találták, hogy az *Erwinia*, *Christensenellaceae* és *Corynebacteriaceae*-család mennyisége ennek hatására megemelkedik, míg a *Anaerostipes spp.* mennyisége csökken. Ezzel szemben a magas rosttartalmú diéta vagy a diéta acetáttal való kiegészítése az SCFA mennyiségének növelését eredményezi, ami végül vérnyomáscsökkenésben mutatkozik meg. A mediterrán diéta hatására a TMAO szintje alacsony marad biztosítva a kardiovaszkuláris rendszer épségét. A resveratrol hatékonyan tudja gátolni a TMA-termelést, ezáltal kivédve a TMAO káros hatását (3, 4, 5, 35, 36).

TMAO csökkentő gyógyszerek

Tekintettel a TMAO és CVD kialakulása, progressziója közötti összefüggésekre a TMAO gátlása vagy a

TMAO, vagy TMA eltávolítása jó ötletnek tűnik. Például a 3,3-dimetil-1-butanol, egy TMAO-inhibitor, csökkenteni tudja az ateroszklerotikus léziók mennyiségét egérkísérletekben. A TMA flavintartalmú monooxigenáz-3 (FMO3) segítségével alakult át TMAO-vá. Ennek az enzimnek a gátlása methimazollal, indollal és indol-3-carbinollal lehetséges. A TMAO-gátlók a jövőben remélhetőleg hatékony fegyvert adnak a kezünkbe az érelmeszesedés elleni harcban (6).

Fizikai aktivitás

Több tanulmány is igazolta a fizikai aktivitásnak a kardiovaszkuláris betegségekre gyakorolt jótékony hatását. Ennek hatásmechanizmusát az edzettség, a keringésremodelling és a jótékony anyagcsere-változásokkal magyaráztunk. A fizikai aktivitásnak, sportnak azonban van a bél mikrobiota összetételére is hatása. Néhány tanulmány igazolta, hogy a testmozgás emeli, javítja a *Firmicutes/Bacteroides* arányt. CVD-ben emelkedett LPS-szinteket tapasztalunk, ami tartós testmozgás hatására csökken, azonban ez a csökkenés csak átmeneti, a mozgás elmaradása után a jótékony hatás is elmarad. A tartós és szignifikáns előnyeit a testmozgásnak a hosszú és intenzív aerob tréningekkel lehet elérni (4, 37, 38).

Következtetések

Az elmúlt időszakban vizsgálatok sokasága bizonyította a nélkülözhetetlen és komplex összefüggést a bél mikrobiom és a kardiovaszkuláris betegségek között. A bél mikrobiomot alkotó mikrobák lehetnek neutrálisak, probiotikus hatásúak és patogének. A *Firmicutes* és *Bacteroides* család adja a bélflóra legnagyobb (közel 80%) hányadát. Az F/B arány nagyon fontos szereppel rendelkezik az egészséges bélflóra létrehozásában. A környezeti faktorok, mint az életmód, diéta, gyógyszerek a bél mikrobiom egyensúlyának megbomlását eredményezhetik, dysbiosis alakul ki, ami később szerepet játszik a CVD kialakulásában. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a diéta milyen szereppel rendelkezik a betegség kialakulásában (3, 4, 5). A kolin és L-karnitin metabolizációja során TMA és TMAO keletkezik, annak emelkedett szintje pedig egyértelműen hozzájárul az ateroszklerózis kialakulásához és befolyásolja a szívelégtelenség kimenetelét is. Az epesavak metabolizmusa során különböző receptorokon keresztül befolyásolhatják az ateroszklerotikus plakkok képződését, amit a fenilacetil-glutamin tovább gyorsíthat. A rostok fermentálása során keletkező rövid szénláncú zsírsavak ellensúlyozhatják ezen negatív hatásokat, valamint befolyásolják a vérnyomást. A PAG és TMAO szintjének mérése olyan biomarkert adhat a kezünkbe, amivel a koronáriabetegség, ateroszklerózis és szívelégtelenség kockázatát meg tudjuk jósolni. A bél mikrobiom megváltoztatása diétával, pre és probiotikumokkal,

FMT-vel vagy a fizikai aktivitás fokozásával, esetleg a későbbiekben a káros hatású molekulák (TMAO, PAG) gátlásával a kedvező irányba tolhatja el a beteg kardio-metabolizmusát (3, 4, 5).

A bél mikrobiom és CVD kialakulása közötti összefüggések részletesebb igazolása céljából további vizsgálatokra, randomizált vizsgálatokra van szükség. A bélflóra patogenezise és a mikrobiális metabolitok hatásának igazolása is még további vizsgálatot igényel. A jövőben ezen tényezők pontos ismerete mellett lehetőség adódhat arra, hogy a személyre szabott beavatkozással a mikrobiota-kardiovaszkuláris kapcsolatok is modulálhatók lehessenek.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Péterfi Z, Vincze Á. Efficacy of fecal transplantation and presumed mechanisms of action. *Central Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 6: 187–191. <http://doi.org/10.33570/CEUJGH.6.4.187>
2. Kappéter Á, Sipos D, Varga A, et al. Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms* 2023; 11: 2083. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082083>
3. Zhang X, Gérard P. Diet-gut microbiota interactions on cardiovascular disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2022 Mar 29; 20: 1528–1540. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.03.028>
4. Xu H, Wang X, Feng W, et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microb Biotechnol* 2020 May; 13(3): 637–656. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13524>
5. Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2019; 23(4): 2343–2350. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14195>
6. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2020 Jul 31; 127(4): 553–570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
7. Charach G, Rabinovich A, Argov O, et al. The role of bile Acid excretion in atherosclerotic coronary artery disease. *Int J Vasc Med* 2012; 2012: 949672. <https://doi.org/10.1155/2012/949672>
8. Lu Y, Feskens EJ, Boer JM, Müller M. The potential influence of genetic variants in genes along bile acid and bile metabolic pathway on blood cholesterol levels in the population. *Atherosclerosis* 2010 May; 210(1): 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.035>
9. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(16): 2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
10. 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; 38(39): 2948–2956. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342>
11. Nemet I, Saha PP, Gupta N, et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell* 2020; 180(5): 862–877.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.016>

12. Yisireyli M, Uchida Y, Yamamoto K, et al. Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice. *Brain Behav Immun* 2018; 69: 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.11.010>
13. Caparrós-Martín JA, Lareu RR, Ramsay JP, et al. Statin therapy causes gut dysbiosis in mice through a PXR-dependent mechanism. *Microbiome* 2017; 5(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0312-4>
14. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J* 2017 Mar 14; 38(11): 814–824. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw582>
15. Bier A, Braun T, Khasbab R, et al. A High Salt Diet Modulates the Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids Production in a Salt-Sensitive Hypertension Rat Model *Nutrients* 2018 Aug 23; 10(9): 1154. <https://doi.org/10.3390/nu10091154>
16. Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther* 2016 Aug; 164: 144–51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.007>
17. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 Mar 12; 110(11): 4410–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215927110>
18. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014 Mar-Apr; 5(2): 202–7. <https://doi.org/10.4161/gmic.27492>
19. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res* 2017 Jan 20; 120(2): 312–323. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309006>
20. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017 Oct 10; 8(1): 845. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>
21. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3: 1245. <https://doi.org/10.1038/ncomms2266>
22. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Oct; 41(10): 2178–2186. <https://doi.org/10.2337/dc18-0777>
23. Brown D, Sorscher EJ, Ausiello DA, Benos DJ. Immunocytochemical localization of Na⁺ channels in rat kidney medulla. *Am J Physiol* 1989 Feb; 256(2 Pt 2): F366–9. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1989.256.2.F366>
24. Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016 Mar; 4(3): 220–7. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.009>
25. Rune I, Rolin B, Larsen C, et al. Modulating the Gut Microbiota Improves Glucose Tolerance, Lipoprotein Profile and Atherosclerotic Plaque Development in ApoE-Deficient Mice. *PLoS One* 2016 Jan 22; 11(1): e0146439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146439>
26. Vígvári S, Sipos D, Solt J, et al. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection using a lyophilized inoculum from non-related donors: A case series involving 19 patients. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2019 Mar 1; 66(1): 69–78. <https://doi.org/10.1556/030.64.2017.042>
27. Vígvári S, Nemes Z, Vincze Á, et al. Faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections. *Infect Dis* 2014; 47: 114–116. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.969305>
28. Vígvári S, Vincze Solt J, et al. Experiences with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infections via upper gastrointestinal tract. *Acta Microbiol et Immunol Hung* 2019; 66: 179–188. <https://doi.org/10.1556/030.65.2018.051>
29. Varga A, Kocsis B, Sipos D, et al. How to Apply FMT More Effectively, Conveniently and Flexible-A Comparison of FMT Methods. *Front. Cell Infect. Microbiol* 2021; 11: 657320. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.657320>
30. Varga A, Makszin L, Bufa A, et al. Efficacy of Lyophilised Bacteria-Rich Faecal Sediment and Supernatant with Reduced Bacterial Count for Treating Patients with *Clostridium difficile* Infection – A Novel Method for Capsule Faecal Microbiota Transfer (FMT). *Front. Cell Infect Microbiol* 2023; 13: 1041384. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1041384>
31. Mohania D, Kansal VK, Shah D, et al. Therapeutic effect of probiotic dahi on plasma, aortic, and hepatic lipid profile of hypercholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013 Sep; 18(5): 490–7. <https://doi.org/10.1177/1074248413487431>
32. Yoo SR, Kim YJ, Park DY, et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013 Dec; 21(12): 2571–8. <https://doi.org/10.1002/oby.20428>
33. Lew LC, Choi SB, Khoo BY, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 Reduces Cholesterol via Phosphorylation of AMPK That Down-regulated the mRNA Expression of HMG-CoA Reductase. *Korean J Food Sci Anim Resour* 2018 Apr; 38(2): 350–361. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.38.2.350>
34. Korcz E, Kerényi Z, Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct* 2018 Jun 20; 9(6): 3057–3068. <https://doi.org/10.1039/c8fo00118a>
35. Papadaki A, Martínez-González MÁ, Alonso-Gómez A, et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017 Sep; 19(9): 1179–1185. <https://doi.org/10.1002/ejhf.750>
36. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018 Jun 21; 378(25): e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
37. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc* 2018 Apr; 50(4): 747–757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>
38. Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, et al. Endotoxin levels correlate positively with a sedentary lifestyle and negatively with highly trained subjects. *Lipids Health Dis* 2010 Aug 4; 9: 82. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-82>