

Dieta a metabolity mikrobioty jelitowej i ryzyko sercowo-naczyniowe wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Diet, metabolites of intestinal microbiota and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease

Sylwia Czaja-Stolc^{ID}, Sylwia Małgorzewicz

Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki Katedry Żywienia Klinicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (CKD) charakteryzują się wyższą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. Główną przyczyną zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe. Ogromne zainteresowanie tematyką mikrobioty jelitowej sprawia, że powstaje coraz więcej badań wskazujących na wpływ mikroorganizmów i ich metabolitów na ryzyko sercowo-naczyniowe. Niektóre metabolity mikrobioty jelitowej są zaliczane do toksyn mocznicowych. Do najlepiej poznanych metabolitów należy N-tlenek trimetyloaminy, siarczan p-krezolu oraz siarczan indoksyli. Zaobserwowano, że wymienione toksyny mocznicowe promują rozwój miażdżycy oraz przyczyniają się do występowania przewlekłego stanu zapalnego. Jednym z czynników wpływających na skład mikrobioty jelitowej jest dieta. Celem pracy jest przedstawienie na podstawie najnowszych badań związku pomiędzy metabolitami mikrobioty, dietą a zwiększonym ryzykiem sercowo naczyniowym w grupie osób z CKD.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 31–38

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe, metabolity mikrobioty jelitowej, N-tlenek trimetyloaminy, siarczan p-krezolu, siarczan indoksyli

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) present a higher mortality rate in comparison to the general population. Cardiovascular complications are the main cause of death. Huge interest in the topic of intestinal microbiota causes that there are more and more studies indicating the influence of microorganisms and their metabolites on cardiovascular risk. The metabolites derived from intestinal microbiota are classified as uremic toxins. The best known metabolites are trimethylamine N-oxide, p-cresol sulfate and indoxyl sulfate. The aforementioned uremic toxins promote the development of atherosclerosis and contribute to the chronic inflammation. One of the factors influencing the composition of the gut microbiota is diet. The aim of the study is to present the latest research on metabolites of intestinal microbiota, diet and increased cardiovascular risk among patients with CKD.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (1), 31–38

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk, metabolites of intestinal microbiota, trimethylamine-N-oxide, p-cresyl sulfate, indoxyl sulfate

Adres do korespondencji:

mgr Sylwia Czaja-Stolc
Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7 (budynek nr 1), 80–211 Gdańsk
e-mail: sylwia.czaja-stolc@gumed.edu.pl

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest drugą najczęściej występującą chorobą przewlekłą w Polsce. Szacuje się, że częstość występowania CKD na świecie wynosi od 10 do 15%. Bardzo często choroba zostaje zdiagnozowana w późnym stadium z powodu bezobjawowego przebiegu [1, 2]. Pacjenci z CKD charakteryzują się wyższą śmiertelnością w porównaniu z populacją ogólną. Główną przyczyną zgonów, zarówno pacjentów leczonych zachowawczo, jak i poddawanych dializoterapii, są powikłania sercowo-naczyniowe [3]. Częstość występowania różnych chorób kardiologicznych jest ponad dwukrotnie wyższa u osób z CKD w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją nerek [4]. Wyniki badań wskazują, że wśród pacjentów z CKD dochodzi do przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Występowanie tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, nie wyjaśnia szybkiej progresji miażdżycy [3]. Na ryzyko sercowo-naczyniowe duży wpływ mają nietradycyjne czynniki ryzyka, związane z zaburzeniami występującymi wśród pacjentów z CKD. Należą do nich między innymi: przewlekły stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, nagromadzenie toksyn mocznicowych [5]. Zaburzenia funkcji nerek prowadzą do zwiększenia stężenia toksyn mocznicowych we krwi. Dużą rolę w tworzeniu toksyn mocznicowych odgrywa mikrobiota jelitowa, której skład różni się wśród pacjentów z CKD w porównaniu z osobami zdrowymi. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na związek między ryzykiem sercowo-naczyniowym a mikrobiotą w populacji ogólnej, jak również u osób z CKD [6].

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK A MIKROBIOTA JELITOWA

Mianem mikrobioty jelitowej określane są żywe mikroorganizmy zasiedlające przewód pokarmowy. Należą do nich nie tylko bakterie, ale również grzyby, glony czy archeony [7]. Szacuje się, że masa mikrobioty stanowi połowę zawartości okrężnicy. Jelito grube jest największym skupiskiem mikroorganizmów ze względu na występujące tam korzystne warunki, takie jak wolny przepływ treści jelitowej oraz pH obojętne do lekko kwaśnego. W jelicie cienkim panują gorsze warunki dla bytowania bakterii ze względu na wysokie stężenie żółci oraz szybki pasaż jelitowy. Rozrost bakteryjny jelita cienkiego jest zjawiskiem patologicznym [8]. Każdy człowiek posiada

unikalny skład mikrobioty jelitowej, który podlega modyfikacjom, między innymi pod wpływem czynników środowiskowych, stosowanej diety oraz występujących jednostek chorobowych [9]. Badania mikrobiomu, czyli genomów mikrobioty, pozwoliły na wyodrębnienie trzech układów mikrobiomów jelitowych, nazywanych enterotypami. Są to *Bacteroides*, *Prevotella* oraz *Ruminococcus*, które różnią się rodzajem najczęściej występujących bakterii [10].

W CKD obserwuje się występowanie przewlekłego stanu zapalnego wynikającego ze zwiększonej produkcji mediatorów stanu zapalnego i zmniejszonego klirensu nerkowego cytokin. Leczenie nerkozastępcze za pomocą dializoterapii także wiąże się z nasileniem stanu zapalnego. Według najnowszych badań głównymi źródłami przewlekłego zapalenia w CKD mogą być nasilona synteza toksyn mocznicowych przez mikrobiotę jelitową, której skład jakościowy i ilościowy różni się od mikrobioty osób zdrowych, jak również zaburzenia przepuszczalności bariery jelitowej [11].

Główną przyczyną wymienionych zaburzeń jest mocznica. Pod wpływem bakteryjnej ureazy mocznik jest hydrolizowany do amoniaku, przekształcanego następnie w wodorotlenek amonu, który podwyższa pH światła jelita, podrażnia błonę śluzową i zwiększa ryzyko zapalenia jelit [12]. Na zaburzenie bariery jelitowej wpływają również obrzęk ścian jelita i niedokrwienie jelit, które obserwuje się u osób z zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby oraz nadciśnieniem wrotnym. Przewodnienie oraz niewydolność serca często towarzyszą pacjentom z CKD. Niedokrwienie jelit może być również związane z obniżonym ciśnieniem tętniczym krwi, spowodowanym przez stosowanie diuretyków i wysoką ultrafiltrację w trakcie dializoterapii [13]. Ponadto do światła jelita wydzielany jest kwas moczowy i szczawiany w wyniku ograniczenia wydalania tych związków przez nerki. Substancje te stają się pożywką dla bakterii, które tradycyjnie wykorzystują niestrawione węglowodany [14]. Na występowanie dysbiozy w CKD wpływa także częste stosowanie antybiotykoterapii, suplementacja żelaza oraz konieczne modyfikacje dietetyczne związane z ograniczeniem spożycia warzyw i owoców, prowadzące do obniżonego spożycia błonnika pokarmowego [15].

W warunkach fizjologicznych bariera jelitowa zapobiega wnikaniu do krwioobiegu patogenów i ich metabolitów oraz czynników prozapalnych i sprawia, że komórki układu odpornościowego nie mają kontaktu z bytującą w jelicie mikrobiotą. Bariera jelitowa jest wielowarstwowo-

wą strukturą zbudowaną od wewnątrz z dwóch warstw śluzu, który zapobiega przyleganiu i wnikaniu drobno-ustrojów do ściany jelita. Następnie znajduje się warstwa komórek nabłonkowych zbudowana z enterocytów, komórek kubkowych, komórek Panetha oraz komórek M. Integralność komórek zapewniają ściśle złącza (TJ, *tight junctions*), które są zbudowane z białek przezłonowych: kładyn, okludyn, białek adhezyjnych i triceluliny. Na przepuszczalność bariery jelitowej wpływają białka cytozolu — *zonula occludens* (ZO1), które modyfikują strukturę TJ [16–18]. W przebiegu CKD dochodzi do zwiększenia przepuszczalności bariery jelitowej, co sprawia, że endotoksyny i molekuly bakteryjne, takie jak lipopolisacharydy (LPS) bakteryjne, będące składnikiem błony komórkowej bakterii, przenikają do krwiobiegu [19]. Mechanizmy występowania zaburzeń bariery jelitowej są złożone. Badania przeprowadzone na modelach szczurzych z mocznicą wykazały znaczne obniżenie zawartości białek tworzących TJ (kładyny, okludyny i ZO1) w błonie śluzowej okrężnicy w porównaniu z grupą kontrolną. Prowadzi to do osłabienia połączeń międzykomórkowych. Występują również zaburzenia transporterów jelitowych, co może wpływać na farmakokinetykę leków stosowanych przez pacjentów z CKD [15, 20].

DIETA A METABOLITY MIKROBIOTY JELITOWEJ

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO)

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine N-oxide*) jest toksyną mocznicową należącą do grupy substancji rozpuszczalnych w wodzie o małej masie cząsteczkowej. Naturalnie wysoka zawartość TMAO występuje w rybach, szczególnie morskich, i owocach morza. Źródłem TMAO w organizmie jest reakcja utleniania trimetyloaminy (TMA, *trimethylamine*) przez monooksygenazę flavinową (FMO, *flavin-containing monooxygenase*) w wątrobie. Trimetyloamina jest także metabolitem mikrobioty jelitowej, powstającym w wyniku przemian choline, fosfatydylocholine, L-karnityny i betainy [21, 22].

Cholina jest niezbędnym składnikiem diety, występującym w największych ilościach w produktach bogatych w lecytynę (fosfatydylocholine). Są to: żółtko jaja kurzego (700–800 mg choline/100 g produktu), podroby (wątróbka drobiowa 200 mg choline/100 g produktu), czerwone mięso (150 mg choline/100 g produktu), orzechy, nasiona roślin strączkowych, drożdże, mleko (42 mg choline/100 g produktu). Lecytyna jest także stosowana jako dodatek do żywności. Suplementy diety wspomagające funkcje wątroby i pamięć zawierają cholinę. Norma polska

dotycząca spożycia choline, ustalona na poziomie wystarczającego spożycia (*AI, adequate intake*), wynosi dla kobiet 425 mg, a dla mężczyźni 550 mg na dobę. Szacuje się, że osoby zdrowe, stosujące dietę tradycyjną spożywają około 1 g choline/dobę. Nadmierne spożycie choline może prowadzić do wystąpienia biegunek, nudności oraz obniżenia ciśnienia tętniczego. Wśród wegan można zaobserwować zbyt niskie spożycie omawianego składnika diety [23–25].

Karnityna bierze udział w transporcie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przez wewnętrzną błonę mitochondrialną, w celu β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Jej pochodna, L-karnityna, może być endogennie syntetyzowana z lizyny i metioniny w nerkach oraz w wątrobie. L-karnityna wchodzi w skład produktów spożywczych. Najwyższą zawartością L-karnityny charakteryzują się produkty pochodzenia zwierzęcego, szczególnie mięso (konina 423 mg/100 g produktu, wołowina 139 mg/100 g produktu). Zawartość L-karnityny w produktach mlecznych waha się od 1 do 43 mg/100 g produktu. L-karnityna jest składnikiem suplementów diety wspomagających odchudzanie oraz odżywek dla sportowców [26].

Przemianom bakteryjnym do TMA podlega również betaina. Betaina jest pochodną glicyny, która bierze udział w reakcjach metylacji (jest donorem grup metylowych) oraz pełni funkcje osmoregulacyjne. Występuje w największych ilościach w produktach pochodzenia roślinnego, zwłaszcza w owocach goji, otrębach i kiełkach pszenicznych, szpinaku oraz burakach [27].

W analizie Koeth i wsp. [28] potwierdzono, że spożycie wołowiny (porcja zawierająca ok. 180 mg L-karnityny) i suplementacja L-karnityny w dawce 250 mg wpływa na stężenie TMAO. Zaobserwowano poposiłkowy wzrost stężenia TMAO w osoczu i zwiększoną zawartość w moczu. Potwierdzono również, że TMAO powstaje pod wpływem mikrobioty jelitowej. Po stosowaniu antybiotykoterapii przez tydzień, a następnie podaniu L-karnityny nie zaobserwowano wzrostu stężenia TMAO w osoczu i w moczu. W badaniu zaobserwowano również, że u wegan i wegetarian wzrost stężenia TMAO był znacznie niższy niż u osób stosujących dietę tradycyjną. Zapewne związane jest to z różnym składem gatunkowym mikrobioty jelitowej. Wyniki badania przeprowadzonego przez Flores-Guerrero i wsp. [29] wśród pacjentów po transplantacji nerki wykazały, że u osób, które częściej spożywały ryby, owoce morza i jajka, stężenie TMAO w osoczu było wyższe. Wyższe stężenie TMAO wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności przeszczepu. Guo i wsp. [30] dokonali oznaczeń stężeń TMAO oraz jego

prekursorów wśród pacjentów z CKD. Wyniki wskazują na zwiększone stężenie TMAO u pacjentów w późnym stadium przewlekłej choroby nerek. Zaobserwowano istotną ujemną korelację pomiędzy szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) a stężeniem TMAO i choliny.

Siarczan p-krezolu (pCS)

Siarczan p-krezolu (pCS, *p-cresol sulfate*) należy do grupy toksyn mocznicowych związanych z białkami. Tyrozyna i fenyloalanina, które są aminokwasami aromatycznymi, podlegają deaminacji i dekarboksylacji pod wpływem bakterii jelitowych, co prowadzi do powstania związku fenolowego jakim jest p-krezol. W błonie śluzowej okrężnicy oraz w wątrobie dochodzi do detoksykacji p-krezolu poprzez koniugację siarczanów przy udziale sulfotransferazy. W wyniku tej reakcji powstaje pCS, który w osoczu łączy się z albuminą w odwracalny sposób [31].

Tyrozyna należy do aminokwasów względnie egzogennych. Może być syntetyzowana w wątrobie z fenyloalaniny. Jest prekursorem neuroprzekazników (noradrenaliny, dopaminy, katecholaminy) oraz hormonów (melatoniny, tyroksyny). Produktami o wysokiej zawartości tyrozyny są izolaty białka sojowego (ok. 3 g tyrozyny/100 g produktu), produkty mleczne, zwłaszcza sery (1–2,1 g tyrozyny/100 g produktu) oraz mięso i wędliny (0,5–1,3 g tyrozyny/100 g produktu). Tyrozyna wchodzi w skład suplementów diety wspomagających kondycję fizyczną, odchudzanie, niwelujących zmęczenie oraz poprawiających funkcje poznawcze [32, 33].

Fenyloalanina jest aminokwasem egzogennym, biorącym udział w syntezie kolagenu oraz noradrenaliny. Podobnie jak w przypadku tyrozyny, produktami o wysokiej zawartości fenyloalaniny są białko sojowe (4 g fenyloalaniny/100 g produktu), sery (1–2 g fenyloalaniny/100 g produktu), ryby (0,7–1,1 g fenyloalaniny/100 g produktu), mięso i wędliny (0,6–0,9 g fenyloalaniny/100 g produktu). Zapotrzebowanie na fenyloalaninę i tyrozinę dla osób dorosłych wynosi 33 mg/kg mc./dobę [32, 34].

Fernandes i wsp. [35] przeprowadzili badanie mające na celu określenie związku pomiędzy zawartością w diecie tyrozyny i fenyloalaniny a stężeniem pCS wśród pacjentów z CKD leczonych zachowawczo. Zaobserwowano istotną dodatnią korelację między spożyciem wymienionych aminokwasów a stężeniem siarczanu p-krezolu w osoczu. W badanej populacji spożycie tyrozyny i fenyloalaniny było wyższe niż zalecane dla osób zdrowych, pacjenci nie stosowali diety niskobiałkowej.

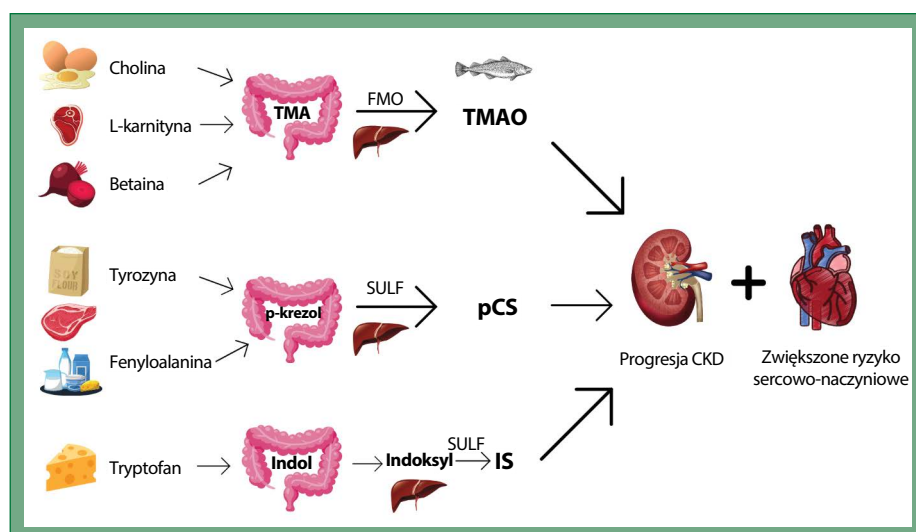
Stężenie omawianej toksyny mocznicowej rośnie wraz z progresją przewlekłej choroby nerek. Przyczyny występowania wyższego stężenia pCS u osób z niewydolnością nerek nie są jednoznaczne. Może być to związane z nasiloną syntezą tego związku przez zmienioną mikrobiotę jelitową lub zaburzeniem jego wydalania. W badaniu Gryp i wsp. [36] nie zaobserwowano wzrostu stężenia pCS i p-krezolu w próbkach kału i moczu. Odnotowano natomiast wzrost stężenia pCS we krwi.

Siarczan indoksyłu (IS)

Siarczan indoksyłu (IS, *indoxyl sulfate*), tak jak pCS, należy do toksyn mocznicowych związanych z białkami. Tryptofan pod wpływem bakteryjnej tryptofanazy zostaje przekształcony do indolu, który następnie zostaje utleniony w wątrobie do indoksyłu. Siarczan indoksyłu powstaje w wyniku siarczanowania indoksyłu przez sulfotransferazę 1A1. Może również powstawać z indolo-3-aldehydu, pochodzącego z przemian tryptofanu prowadzonych przez bakterie *Lactobacillus* [37, 38].

Tryptofan jest aminokwasem egzogennym będącym prekursorem serotoniny i melatoniny. Produktami o wysokiej zawartości tryptofanu są produkty sojowe (0,6–1 g tryptofanu/100 g produktu), sery (0,5 g tryptofanu/100 g produktu) oraz mięso (0,4 g tryptofanu/100 g produktu). Tryptofan wchodzi w skład suplementów diety oraz leków poprawiających jakość snu, przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych. Dobbowe zapotrzebowanie na ten aminokwas wynosi 4 mg/kg masy ciała [32, 34, 39].

W randomizowanym badaniu kontrolnym oceniono wpływ stosowania diety o różnej zawartości białka na stężenie metabolitów mikrobioty jelitowej wśród zdrowych uczestników. Jedna grupa badana spożywała dietę wysokobiałkową (białko dostarczało powyżej 25% energii), zaś druga — dietę niskobiałkową (białko dostarczało poniżej 9% energii). W grupie stosującej dietę wysokobiałkową zaobserwowano istotny wzrost stężenia IS w osoczu oraz zwiększoną zawartość w moczu, co było związane z wyższym spożyciem tryptofanu [40]. W badaniu Medika [41] oceniono wpływ żywienia na stężenie metabolitów mikrobioty jelitowej wśród pacjentów z CKD w stadium 3b–4. Uczestnicy badania naprzemiennie stosowali różne diety: dietę tradycyjną, dietę śródziemnomorską oraz dietę bardzo niskobiałkową (VLPD, *very low-protein diet*) z suplementacją ketoanalogów aminokwasów. Najlepsze efekty w obniżaniu stężenia IS zaobserwowano w przypadku stosowania VLPD. Dieta śródziemnomorska również wiązała się z obniżeniem stężenia omawianej tok-



Rycina 1. Powstawanie toksycznych metabolitów mikrobioty jelitowej ze składników odżywczych; TMA (*trimethylamine*) — trimetyloamina; FMO (*flavin-containing monooxygenase*) — monoooksygenaza flawinowa; TMAO (*trimethylamine N-oxide*) — N-tlenek trimetyloaminy; SULF — sulfotransferaza; pCS (*p-cresol sulfate*) — siarczan p-krezolu; IS (*indoxyl sulfate*) — siarczan indoksyli; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek

syny mocznicowej, ale w mniejszym stopniu niż VLPD. Schemat powstawania omówionych metabolitów mikrobioty jelitowej przedstawiono na rycinie 1.

WPŁYW METABOLITÓW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO)

N-tlenek trimetyloaminy jest głównie wydalany wraz z moczem. W niewielkim stopniu jest także wydalany z potem i z wydychanym powietrzem. Niewydolność nerek prowadzi do wzrostu stężenia TMAO w osoczu, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z CKD. Stężenie TMAO w osoczu wśród pacjentów przed zabiegiem hemodializy jest około 20 razy wyższe niż u osób zdrowych. Zabieg hemodializy pozwala na skuteczne usuwanie TMAO, ale szybko dochodzi do wzrostu stężenia tego związku z powodu zaburzeń jego wydalania [42–44]. Zaobserwowano, że podwyższone stężenie TMAO jest związane ze zwiększonym o 23–67% ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz ze zwiększonym o 55–91% ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [45, 46]. Tang i wsp. [42] wykazali, że u osób z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wyższe stężenie TMAO w osoczu wiązało się z 2,8-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w ciągu 5 lat. N-tlenek trimetyloaminy promuje progresję CKD. Prowadzi do włóknienia cewkowo-śródmiąższowego.

Wpływ TMAO na ryzyko sercowo-naczyniowe jest złożony. Przyczynia się do rozwoju miażdżycy, modyfi-

kując metabolizm cholesterolu i kwasów żółciowych, promując tworzenie komórek piankowatych, aktywując szlaki odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego, indukując produkcję reaktywnych form tlenu oraz zwiększając aktywność płytek krwi. TMAO wpływa na komórki śródbłonna również poprzez zwiększenie ekspresji molekuly adhezyjnej komórki naczyniowej 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*) oraz aktywowanie kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) i czynnika jądrowego κ B (NF- κ B, *nuclear factor κ B*). Ponadto prowadzi do zwiększenia adhezji monocytów [47]. Podwyższone stężenie TMAO sprzyja zwapnieniu naczyń krwionośnych, w tym aorty, co potwierdziły wyniki badań na modelach zwierzęcych oraz wśród pacjentów z CKD. Do kalcyfikacji komórek mięśni gładkich wywołanej przez TMAO dochodzi pod wpływem aktywacji NF- κ B oraz NLRP-3 (*nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3*) [48].

Siarczan p-krezolu (pCS)

Siarczan p-krezolu jest związany głównie z albuminą i z tego powodu zabieg hemodializy pozwala na usuwanie jedynie 30% tej toksyny mocznicowej. Wyniki metaanalizy opublikowanej w 2015 roku wskazują, że pCS miał wpływ na śmiertelność pacjentów z CKD. Podwyższone stężenie pCS było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [49, 50]. Omawiany metabolit mikrobioty jelitowej negatywnie wpływa na komórki kanalików

proksymalnych. Ma działanie cytotoksyczne, promuje stan zapalny i apoptozę, prowadząc do włóknienia nerek [51]. Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że pCS indukuje ogólnoustrojowy stan zapalny, aktywuje leukocyty, promuje powstawanie blaszki miażdżycowej, zwężenie naczyń obwodowych i aorty oraz zaburza czynność rozkurczową lewej komory serca [52]. Prawdopodobnie pCS przyczynia się również do rozwoju insulinooporności. Dotrzewnowe podawanie myszom z prawidłową funkcją nerek pCS przez 4 tygodnie doprowadziło do wzrostu stężenia glukozy w osoczu, obniżenia całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie przy jednoczesnym wzroście zawartości tkanki tłuszczowej w wątrobie [53].

Siarczan indoksyli (IS)

Stężenie siarczanu indoksyli w osoczu jest wyższe wśród pacjentów z CKD, co związane jest z zaburzonym wydalaniem tej toksyny mocznicowej. Podobnie jak przypadku siarczanu p-krezolu, usuwanie IS w trakcie hemodializy jest ograniczone. Wpływ IS na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe nie jest do końca poznany. Obecnie dostępne wyniki badań są niejednoznaczne. Zaobserwowano zależność pomiędzy stężeniem IS a zwężeniem naczyń krwionośnych i serca. Siarczan indoksyli przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego tkanki tłuszczowej poprzez aktywację oksydazy NADPH, a w konsekwencji zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu, które aktywują kinazę aktywowaną przez mitogen (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Kinaza ta indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych oraz transformującego czynnika wzrostu (TGF- β 1, *transforming growth factor β 1*), który ma właściwości prozakrzepowe. Podobne zależności zaobserwowano w badaniach przeprowadzonych na komórkach kanalików nerkowych. Poza działaniem prozapalnym i promującym włóknienie nerek IS powoduje obniżenie ekspresji czynników nefroprotektoryjnych (białko *Klotho*) [54–58]. Siarczan indoksyli jest czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju zakrzepicy. Zwiększa aktywność płytek krwi poprzez aktywację p38MAPK. Wywołuje nadmierną odpowiedź prozakrzepową po kontakcie z kolagenem i trombiną [59]. Wśród pacjentów z CKD często występuje niedokrwistość. Siarczanu indoksyli może przyczyniać się do jej rozwoju poprzez negatywny wpływ na syntezę erytropoetyny [60]. W przebiegu przewlekłej choroby nerek dochodzi do rozwoju zaburzeń kostnych, w tym do osteoporozy. Na rozwój tych zaburzeń mogą mieć wpływ IS

oraz pCS. Wymienione toksyny mocznicowe wpływają na apoptozę osteoblastów, zwiększają aktywność osteoklastów, zmniejszają wrażliwość na parathormon. Ponadto IS zaburza metabolizm witaminy D poprzez aktywację 24-hydroksylazy, co prowadzi do obniżenia stężenia aktywnej formy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu [61].

PODSUMOWANIE

W przebiegu CKD dochodzi do zmiany składu mikrobiomu jelitowego oraz do zaburzenia struktury i funkcji bariery jelitowej. Prowadzi to do powstawania toksycznych metabolitów mikrobioty jelitowej, które przenikają do krwioobiegu i przyczyniają się między innymi do występowania przewlekłego stanu zapalnego oraz rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Biorąc pod uwagę wyniki badań, zmniejszenie stężeń omówionych metabolitów mikrobioty jelitowej, poprzez stosowanie odpowiedniej diety oraz suplementację probiotyków, prebiotyków i synbiotyków, może poprawić stan pacjentów.

WKŁAD AUTOREK

Sylwia Czaja-Stolc — autor koncepcji, opracowanie publikacji. Sylwia Małgorzewicz — opracowanie publikacji.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765, doi: 10.1371/journal.pone.0158765, indexed in Pubmed: 27383068.
- Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382(9887): 158–169, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0, indexed in Pubmed: 23727165.
- Lainščak M. 10. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease. *EJIFCC*. 2009; 20(1): 73–76, indexed in Pubmed: 27683330.
- Schunk SJ, Speer T, Fliser D, et al. Chronic kidney disease—a cardiovascular high-risk constellation. *Internist (Berl)*. 2020; 61(4): 340–348, doi: 10.1007/s00108-019-00686-y, indexed in Pubmed: 31578597.
- Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Conference Participants. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(14): 1823–1838, doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017, indexed in Pubmed: 31582143.
- Knauf F, Brewer JR, Flavell RA. Immunity, microbiota and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(5): 263–274, doi: 10.1038/s41581-019-0118-7, indexed in Pubmed: 30796361.
- Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8(1): 103, doi: 10.1186/s40168-020-00875-0, indexed in Pubmed: 32605663.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment,

- diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1), doi: [10.3390/microorganisms7010014](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014), indexed in Pubmed: [30634578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634578/).
9. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016; 14(8): e1002533, doi: [10.1371/journal.pbio.1002533](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533), indexed in Pubmed: [27541692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27541692/).
 10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346): 174–180, doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944), indexed in Pubmed: [21508958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508958/).
 11. Castillo-Rodríguez E, Pizarro-Sánchez S, Sanz AB, et al. Inflammatory cytokines as uremic toxins: „ni son todos los que estan, ni estan todos los que son”. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(4), doi: [10.3390/toxins9040114](https://doi.org/10.3390/toxins9040114), indexed in Pubmed: [28333114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333114/).
 12. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013; 37(1): 1–6, doi: [10.1159/000345969](https://doi.org/10.1159/000345969), indexed in Pubmed: [23258127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258127/).
 13. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock*. 2012; 37(3): 297–305, doi: [10.1097/SHK.0b013e318240b59b](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318240b59b), indexed in Pubmed: [22089198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089198/).
 14. Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, et al. Chronic kidney disease, gut dysbiosis, and constipation: a burdensome triplet. *Microorganisms*. 2020; 8(12), doi: [10.3390/microorganisms8121862](https://doi.org/10.3390/microorganisms8121862), indexed in Pubmed: [33255763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255763/).
 15. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(5): 737–746, doi: [10.1093/ndt/gfv095](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv095), indexed in Pubmed: [25883197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883197/).
 16. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015; 13(1): 11–18, doi: [10.5217/ir.2015.13.1.11](https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11), indexed in Pubmed: [25691839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691839/).
 17. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020; 91(1): e13357, doi: [10.1111/asj.13357](https://doi.org/10.1111/asj.13357), indexed in Pubmed: [32219956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219956/).
 18. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptaglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(39): 16799–16804, doi: [10.1073/pnas.0906773106](https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106), indexed in Pubmed: [19805376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805376/).
 19. McIntyre CW, Harrison LEA, Eldehni MT, et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(1): 133–141, doi: [10.2215/CJN.04610510](https://doi.org/10.2215/CJN.04610510), indexed in Pubmed: [20876680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876680/).
 20. Meijers B, Farré R, Dejongh S, et al. Intestinal barrier function in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(7), doi: [10.3390/toxins10070298](https://doi.org/10.3390/toxins10070298), indexed in Pubmed: [30029474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029474/).
 21. Moraes C, Fouque D, Amaral AC, et al. Trimethylamine N-oxide from gut microbiota in chronic kidney disease patients: focus on diet. *J Ren Nutr*. 2015; 25(6): 459–465, doi: [10.1053/j.jrn.2015.06.004](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.06.004), indexed in Pubmed: [26235933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235933/).
 22. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(1), doi: [10.1002/mnfr.201600324](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600324), indexed in Pubmed: [27377678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27377678/).
 23. Baza danych składników odżywczych USDA. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> (January 18, 2021).
 24. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, et al. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr*. 2003; 133(5): 1302–1307, doi: [10.1093/jn/133.5.1302](https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1302), indexed in Pubmed: [12730414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730414/).
 25. Przygoda B, Wierzejska R, Matczuk E, Klys W, Jarosz M. Witaminy. In: Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, Charzewska J. ed. *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego — Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2020: 236–240.
 26. Rospond B, Chłopicka J. Funkcje biologiczne L-karnityny i jej zawartość w wybranych produktach spożywczych. *Przegl Lek*. 2013; 70(2): 85–91.
 27. Ślęczka A, Krzywono M, Wilk M, et al. Występowanie i rola betainy w organizmach żywych. *Nauka Przyroda Technologie*. 2015; 9(2): 43.
 28. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19(5): 576–585.
 29. Flores-Guerrero JL, Osté MCJ, Baraldi PB, et al. Association of circulating trimethylamine -oxide and its dietary determinants with the risk of kidney graft failure: results of the transplantlines cohort study. *Nutrients*. 2021; 13(1): 262, doi: [10.3390/nu13010262](https://doi.org/10.3390/nu13010262), indexed in Pubmed: [33477634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33477634/).
 30. Guo F, Dai Q, Zeng X, et al. Renal function is associated with plasma trimethylamine-N-oxide, choline, L-carnitine and betaine: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53(3): 539–551, doi: [10.1007/s11255-020-02632-6](https://doi.org/10.1007/s11255-020-02632-6), indexed in Pubmed: [32945995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945995/).
 31. Gryp T, Vanholder R, Vaneechoutte M, et al. p-Cresyl Sulfate. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(2): 52, doi: [10.3390/toxins9020052](https://doi.org/10.3390/toxins9020052), indexed in Pubmed: [28146081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146081/).
 32. Kunachowicz H, Przygoda B, Nadolna I, Iwanow K. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. PZWL, Warszawa 2017: Warszawa.
 33. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, et al. Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands--A review. *J Psychiatr Res*. 2015; 70: 50–57, doi: [10.1016/j.jpsychires.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.014), indexed in Pubmed: [26424423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424423/).
 34. National Academies Press (NAP) Food and nutrition board. Dietary reference intakes (DRI): the essential guide to nutrient requirements [Internet]. Washington, DC: NAP; 2006. https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf (January 18, 2021).
 35. Fernandes AL, Borges NA, Black AP, et al. Dietary intake of tyrosine and phenylalanine, and p-cresyl sulfate plasma levels in non-dialyzed patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2020; 42(3): 307–314, doi: [10.1590/2175-8239-JBN-2018-0214](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0214), indexed in Pubmed: [32459280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459280/).
 36. Gryp T, De Paepe K, Vanholder R, et al. Gut microbiota generation of protein-bound uremic toxins and related metabolites is not altered at different stages of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020; 97(6): 1230–1242, doi: [10.1016/j.kint.2020.01.028](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.028), indexed in Pubmed: [32317112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32317112/).
 37. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology (Carlton)*. 2016; 21(3): 170–177, doi: [10.1111/nep.12580](https://doi.org/10.1111/nep.12580), indexed in Pubmed: [26239363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239363/).
 38. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med*. 2016; 8(1): 46, doi: [10.1186/s13073-016-0296-x](https://doi.org/10.1186/s13073-016-0296-x), indexed in Pubmed: [27102537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102537/).
 39. Ravindran AV, da Silva TL. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013; 150(3): 707–719, doi: [10.1016/j.jad.2013.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.042), indexed in Pubmed: [23769610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769610/).
 40. Poesen R, Mutsaers HAM, Windey K, et al. The influence of dietary protein intake on mammalian tryptophan and phenolic metabolites. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140820, doi: [10.1371/journal.pone.0140820](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140820), indexed in Pubmed: [26469515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469515/).
 41. Di Iorio BR, Rocchetti MT, De Angelis M, et al. Nutritional therapy modulates intestinal microbiota and reduces serum levels of total and free indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease (medika study). *J Clin Med*. 2019; 8(9), doi: [10.3390/jcm8091424](https://doi.org/10.3390/jcm8091424), indexed in Pubmed: [31510015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31510015/).
 42. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, 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): 448–455, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.305360](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360), indexed in Pubmed: [25599331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599331/).
43. Hai X, Landeras V, Dobre MA, et al. Mechanism of prominent trimethylamine oxide (TMAO) accumulation in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0143731, doi: [10.1371/journal.pone.0143731](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143731), indexed in Pubmed: [26650937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650937/).
44. Bain MA, Faull R, Fornasini G, et al. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(5): 1300–1304, doi: [10.1093/ndt/gfk056](https://doi.org/10.1093/ndt/gfk056), indexed in Pubmed: [16401621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401621/).
45. 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(1): 185–194, doi: [10.1111/jcmm.13307](https://doi.org/10.1111/jcmm.13307), indexed in Pubmed: [28782886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28782886/).
46. 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, doi: [10.1093/eurheartj/ehx342](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342), indexed in Pubmed: [29020409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29020409/).
47. Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Biosci Rep*. 2017; 37(2), doi: [10.1042/BSR20160244](https://doi.org/10.1042/BSR20160244), indexed in Pubmed: [28153917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153917/).
48. Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and nf- κ b (nuclear factor κ B) signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(3): 751–765, doi: [10.1161/ATVBAHA.119.313414](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313414), indexed in Pubmed: [31941382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31941382/).
49. Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, et al. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif*. 2013; 35(Suppl 1): 45–50, doi: [10.1159/000346223](https://doi.org/10.1159/000346223), indexed in Pubmed: [23466378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23466378/).
50. Lin CJ, Wu V, Wu PC, et al. Meta-Analysis of the associations of p-Cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0132589, doi: [10.1371/journal.pone.0132589](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132589), indexed in Pubmed: [26173073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26173073/).
51. Poveda J, Sanchez-Niño MD, Glorieux G, et al. p-Cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1): 56–64, doi: [10.1093/ndt/gft367](https://doi.org/10.1093/ndt/gft367), indexed in Pubmed: [24166466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24166466/).
52. Han H, Zhu J, Zhu Z, et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): e001852, doi: [10.1161/JAHA.115.001852](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001852), indexed in Pubmed: [26066032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066032/).
53. Koppe L, Pillon NJ, Vella RE, et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(1): 88–99, doi: [10.1681/ASN.2012050503](https://doi.org/10.1681/ASN.2012050503), indexed in Pubmed: [23274953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274953/).
54. Tanaka S, Watanabe H, Nakano T, et al. Indoxyl sulfate contributes to adipose tissue inflammation through the activation of NADPH oxidase. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(8), doi: [10.3390/toxins12080502](https://doi.org/10.3390/toxins12080502), indexed in Pubmed: [32764271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764271/).
55. Plata C, Cruz C, Cervantes LG, et al. The gut microbiota and its relationship with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(12): 2209–2226, doi: [10.1007/s11255-019-02291-2](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02291-2), indexed in Pubmed: [31576489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576489/).
56. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-Cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(9): 1897–1907, doi: [10.1681/ASN.2013101062](https://doi.org/10.1681/ASN.2013101062), indexed in Pubmed: [24812165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24812165/).
57. Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1): 70–78, doi: [10.1093/ndt/gfs133](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs133), indexed in Pubmed: [22610984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610984/).
58. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, et al. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(7): 300, doi: [10.3390/toxins10070300](https://doi.org/10.3390/toxins10070300), indexed in Pubmed: [30029499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30029499/).
59. Yang K, Du C, Wang X, et al. Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*. 2017; 129(19): 2667–2679, doi: [10.1182/blood-2016-10-744060](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-744060), indexed in Pubmed: [28264799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264799/).
60. Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J, et al. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015; 25(2): 160–163, doi: [10.1053/j.jrn.2014.10.011](https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.011), indexed in Pubmed: [25556149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556149/).
61. Liu WC, Tomino Y, Lu KC. Impacts of indoxyl sulfate and p-Cresol sulfate on chronic kidney disease and mitigating effects of AST-120. *Toxins (Basel)*. 2018; 10(9): 367, doi: [10.3390/toxins10090367](https://doi.org/10.3390/toxins10090367), indexed in Pubmed: [30208594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208594/).