

# Uloga fekalne mikrobiote u bolesti i zdravlju

---

Vujević, Andro

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:069411>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Andro Vujević**

**Uloga fekalne mikrobiote u bolesti i zdravlju**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Nevena Baršića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Neven Baršić

## **Popis kratica:**

SCFA- kratkolančane masne kiseline (eng. *Short-chain fatty acid*)

CLA – konjugirana linolenska kiselina (eng. *Conjugated linoleic acid*)

PPAR $\gamma$  - Peroksisom proliferator aktivirani receptor gamma

HDL – lipoprotein velike gustoće (eng. *High density lipoprotein*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (eng. *Low density lipoprotein*)

NASH – nealkoholni steatohepatitis

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (eng. *Nonalcoholic fatty liver disease*)

FXR – farnezoid X receptor

CONV-R – konvencionalno uzgojeni (eng. *Conventionally raised*)

GF – slobodni od klica (eng. *Germ free*)

IgA – imunoglobulin A

TLR – toll-like receptor

IL – interleukin

ENS – enterički živčani sustav (eng. *Enteric nervous system*)

CNS – središnji živčani sustav (eng. *Central nervous system*)

BRDF – eng. Brain derived neurotrophic factor

SPF – eng. Specific pathogen free

FFAR – receptor za slobodne masne kiseline (eng. *free fatty acid receptor*)

IBS – sindrom iritabilnog crijeva (eng. *irritable bowel syndrome*)

FOS – fruktooligosaharidi

GOS – galaktooligosaharidi

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote

## Sadržaj:

1. Uvod.....	1
2. Uloga fekalne mikrobiote .....	2
2.1 Metabolička uloga fekalne mikrobiote.....	2
2.2 Imunološka uloga fekalne mikrobiote.....	5
2.3 Neurološka funkcija fekalne mikrobiote .....	9
3. Fekalna mikrobiota u bolesti.....	12
3.1 Upalne bolesti crijeva.....	12
3.2 Metabolički sindrom i nealkoholna masna bolest jetre .....	15
3.2.1. Pretilost.....	15
3.2.2 Hipertenzija .....	18
3.2.3 Ateroskleroza.....	19
3.2.4 Dijabetes .....	20
3.3 Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD).....	22
3.4 Kolorektalni karcinom.....	24
3.5 Sindrom iritabilnog crijeva .....	26
3.6 Neurološke i psihijatrijske bolesti .....	28
4. Terapijska primjena prebiotika, probiotika i transplantacije fekalne mikrobiote .....	31
4.1 Prebiotici .....	31
4.2 Probiotici .....	33
4.3 Transplantacija fekalne mikrobiote .....	35
5. Zaključak.....	37
6. Zahvale.....	38
7. Literatura.....	39
8. Životopis .....	65

## Sažetak

**Naslov:** Uloga fekalne mikrobiote u bolesti i zdravlju

**Autor:** Andro Vujević

Fekalna ili crijevna mikrobiota obuhvaća sve mikroorganizme koji žive u čovjekovu crijevu. Glavnina ljudske mikrobiote smještena je upravo u gastrointestinalnom traktu, a od toga najveći dio u kolonu. Obuhvaća bakterije, arheje i gljive. Najveći udio ipak čine crijevne bakterije čije su funkcije i najviše pručavane u znanstvenim istraživanjima. Crijevne bakterije imaju ospežnu metaboličku ulogu u razgradnji prehrambenih vlakana, sintezi vitamina K, proizvodnji kratkolančanih masnih kiselina, metabolizmu žučnih kiselina te proizvode razne druge metabolite kojim utječu na cjelokupni metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i lipida. Nadalje, komenzalne crijevne bakterije sprječavaju kolonizaciju crijeva patogenim bakterijama te tako sudjeluju u obrani organizma od infekcija. Budući da je za vrijeme trudnoće probavni sustav djeteta gotovo sterilan, crijevne bakterije su nakon rođenja djeteta važne za sazrijevanje imunosnog sustava te i kasnije tijekom života imaju veliki utjecaj na imunitet i autoimunost. Fekalna mikrobiota je i u bliskom kontaktu s enteričkim živčanim sustavom te tako utječe na osovinu crijevo – mozak. Promjene fekalne mikrobiote (disbioze) u vidu prekomjerne proliferacije određenih bakterija ili pak smanjenja raznolikosti cjelokupne mikrobiote povezane su s bolestima poput proljeva uzrokovanog s *C.difficile*, pretilošću, dijabetesom tipa 2, upalnim bolestima crijeva, autoimunim bolestima, neuropsihijatrijskim bolestima i dr. Saznanjima o povezanosti tih promjena i navedenih bolesti pokušava se terapijski utjecati na fekalnu mikrobiotu te su neke od metoda utjecaja na fekalnu mikrobiotu već u rutinskoj primjeni u brojnim zemljama. Ovaj rad donosi pregled različitih uloga crijevnih mikroorganizama u zdravlju i bolesti te mogućeg terapijskog učinka aktivnim utjecanjem na fekalnu mikrobiotu.

**Ključne riječi:** Fekalna mikrobiota, funkcije, terapija

## Summary

**Title:** Role of fecal microbiota in health and disease

**Author:** Andro Vujević

Fecal or gut microbiota includes all microorganisms that are living in human intestine. The majority of whole human microbiota is located in gastrointestinal system, with the largest share being in colon. It encompasses bacteria, archaea and fungi. The biggest part of gut microbiota consists of gut bacteria whose functions are also most thoroughly researched. Gut bacteria have extensive metabolic function in digestion of dietary fiber, vitamin K synthesis, production of short-chain fatty acids, bile acids metabolism and they produce various metabolites which affect complete carbohydrate, protein and lipid metabolism. Furthermore, commensal gut bacteria are preventing the colonization of gut by pathogenic bacteria and thereby defending the organism from infections. Considering the fact that the gastrointestinal system of an infant *in utero* is almost sterile, gut bacteria is important for maturation of innate immune system and have long term impact on immune system and autoimmunity. Fecal microbiota is also in close contact with enteric nerve system and affects gut-brain axis. Changes of fecal microbiota (dysbiosis) in the form of excessive proliferation of certain bacteria or decreasing of microbiota diversity are associated with diseases such as: diarrhea caused by *C.difficile*, obesity, type 2 diabetes, inflammatory bowel diseases, autoimmune diseases, neuropsychiatric diseases and other. The knowledge of this links to therapeutic efforts that are aimed to change harmful changes of fecal microbiota. Some of those therapeutic efforts are routinely applied in many countries. This paper reviews the role of gut microorganisms in health and disease and possible therapeutic effects on fecal microbiota.

**Key words:** Fecal microbiota, function, therapy

# 1. Uvod

Mikrobiota podrazumijeva sve mikroorganizme koji žive u i na čovjekovom tijelu. 99% ukupne čovjekove mikrobiote čini fekalna ili crijevna mikrobiota. Iako se kroz prošlost smatralo da je u ljudskom tijelu bakterijskih stanica 10-100 puta više nego ljudskih, novija istraživanja pokazuju da razlika nije toliko velika te da je bakterijskih stanica u ljudskom tijelu 30% više nego ljudskih(1). Probavni sustav djece *in utero* je sterilan. Rupturom membrana djeca bivaju izložena vanjskom svijetu i tako stječu prvu mikrobiotu. Fekalna mikrobiota novorođenčadi ovisi o vrsti poroda te se tako znatno razlikuje u djece rođene vaginalnim putem u odnosu na djecu rođenu carskim rezom(2). Najranija crijevna mikrobiota djece rođene vaginalnim putem slična je majčinoj vaginalnoj flori i dominirana rodovima *Lactobacillus*, *Prevotella* i *Atopobium*. Crijevna mikrobiota djece rođene carskim rezom dominirana je mikrobiotom kože i rodom *Staphylococcus* (2). Uz spomenute razlike, fekalna mikrobiota djece rođene carskim rezom imala je znatno slabiju prisutnost rodova *Escherichia* i *Schigella* te izostanak roda *Bacteroides*(3). Razlike fekalne mikrobiote uzrokovane drugačijim mehanizmom poroda počinju se gubiti oko 8. tjedna života i gotovo u potpunosti nestaju oko 24. tjedna života(4). Ljudska mikrobiota i u pre-adolescentnoj dobi i u adultnoj dobi dominirana je bakterijama iz koljena *Bacteroidetes* i *Firmicutes*(5,6). Fekalna mikrobiota klasificirana je u 3 enterotipa ovisno o bakterijskom rodu koji njom dominira. Tako je enterotip 1 dominiran bakterijama iz roda *Bacteroides*, enterotip 2 bakterijama iz roda *Prevotella* te enterotip 3 bakterijama iz roda *Ruminococcus*(7). Međutim, enterotipovi nisu fiksni i konstantni te su podložni velikoj interindividualnoj razlici(8). Premda postoji značajan utjecaj naslijeđa na fekalnu mikrobiotu(9), ona je pod puno većim utjecajem okolišnih čimbenika. Najvažniji čimbenici koji utječu na sastav crijevne mikrobiote su prehrana, crijevni pH, antibiotici, etnička pripadnost, boravište i dr. Prehrana je jedan od glavnih čimbenika koji utječu na fekalnu mikrobiotu jer se prehranom u crijevo unose hranjivi sastojci koje bakterije iskorištavaju za razmnožavanje. Prisutne su značajne razlike u fekalnim mikrobiotama ljudi u ovisnosti o unosu različitih hranjivih tvari kao što su vlakna, složeni ugljikohidrati, masti i bjelančevine(10,11). Etnička pripadnost i pogotovo mjesto stanovanja čimbenici su koji imaju znatno veći učinak na sastav fekalne mikrobiote nego što se prije smatralo, u nekim studijama čak i višestruko izraženiji učinak nego prehrana(12,13)



## 2. Uloga fekalne mikrobiote

### 2.1 Metabolička uloga fekalne mikrobiote

Crijevna mikrobiota veliki udio svoje prehrane ostvaruje putem razgradnje ugljikohidrata. Ugljikohidrati koje crijevne bakterije razgrađuju su neprobavljiva vlakna i ugljikohidrati koji su izbjegli razgradnju i apsorpciju u tankom crijevu. Glavni produkti fermentacije ugljikohidrata su kratkolančane masne kiseline: butirat, propionat, acetat te format(14). Najveći dio butirata apsorbira se u epitelne stanice kolona gdje služi kao energetski supstrat za kolonocite(15). Za butirat se vjeruje da posjeduje i protuupalna i protutumorska svojstva(16). Proizvodnja butirata ovisi o prisutnosti sojeva koji imaju sposobnost sinteze butirata. Najznačajniji sojevi su *Eubacterium rectale/Roseburia* spp. praćeni *Eubacterium hallii* i *Faecalibacterium prausnitzii*(17). Propionat ima učinak u smanjenju lipogeneze i razine kolesterola(18). Proizvodi se kroz 3 metabolička puta koji su karakteristični za pojedine sojeve crijevnih bakterija(19). Djelovanjem preko FFA-2 receptora (eng. Free fatty acid receptor) epitelnih stanica kolona i time posredovanim otpuštanjem neuropeptida YY enteroendokrinih stanica SCFA signaliziraju sitost i djeluju anoreksigeno(20). Glavni izvor ugljikohidrata za proizvodnju SCFA neprobavljiva vlakna i to pogotovo topljiva vlakna poput pektina i inulina, sama proizvodnja SCFA ,osim što ovisi o prisustvu crijevnih bakterija koje ih mogu proizvoditi, ovisi i o dostupnosti vlakana u prehrani(21). Prehrana zapadnih civilizacija za koju je karakteristično da ima malo vlakana i visok udio zasićenih masnih kiselina dovodi do smanjene proizvodnje SCFA i mogućih posljedičnih učinaka na zdravlje. Osim toga manjak vlakana u prehrani smanjuje i floru bakterija koje su sposobne fermentirati vlakna jer u tom slučaju nemaju dostupan jedan od glavnih nutrijenata za vlastiti metabolizam(10).

Fekalna mikrobiota vrlo je vrijedan izvor vitamina K2. Vitamin K je esencijalan kofaktor u sintezi koagulacijskih faktora: protrombina te faktora VII, IX i X. Nužan je i za sintezu antikoagulacijskih faktora – proteina C i S. Uz koagulacijske funkcije vitamin K ima važne funkcije u kardiovaskularnom i skeletnom sustavu, kroničnoj bolesti bubrega i dr.(22). Razlike u fekalnoj mikrobioti u korelaciji su s fekalnim koncentracijama bakterijski proizvedenog vitamina K2(23). Crijevne bakterije važne su i za sintezu vitamina B kompleksa(24).

Fermentacijom ugljikohidrata u crijevu nastaju i oksalati. Oksalat se slobodno apsorbira najvećim dijelom u kolonu. Kamenci kalcijeva oksalata najčešći su bubrežni kamenci. Određeni sojevi bakterija kao što su *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* te *Oxalobacter formigenes* imaju sposobnost razgradnje oksalata te time smanjenja njegove apsorpcije i posljedično protektivni učinak od urolitijaze(25). Prisutnost navedenih sojeva nije jedini parametar koji utječe na apsorpciju oksalata, ali ukazuje na moguću ulogu probiotika u prevenciji urolitijaze.

Fekalna mikrobiota ima sposobnost sinteze metabolita koji se ne proizvode u organizmu čovjeka. Primjer je konjugirana linolenska kiselina koju proizvode bakterije iz rodova *Lactobacillus*, *Butyrivibrio* te *Bifidobacterium*(26). Različiti izomeri CLA imaju drugačiji i ponekad oprečan učinak na ekspresiju PPARy uzrokujući njegovu pojačanu ekspresiju te time bolju inzulinsku osjetljivost i prevenciju ateroskleroze ili smanjenje ekspresije PPARy i obrnuti učinak od prethodno opisanog(27).

Kao što je ranije navedeno, sastav fekalne mikrobiote znatno ovisi o prehrani pri čemu zasićene masne kiseline imaju važan učinak na promjene fekalne mikrobiote. Smanjenje kalorijskog unosa povezano je s povećanjem genske raznolikosti crijevne mikrobiote(28). Međutim, odnos lipida i fekalne mikrobiote nije jednoznačan nego uzajaman. Crijevna mikrobiota ima utjecaj na metabolizam lipida i time ostvaruje znatan učinak na serumske razine kolesterola i triglicerida. Veća genska raznolikost fekalne mikrobiote povezana je s nižim razinama triglicerida i kolesterola i većim razinama HDL-a(28,29). Prema studiji Fu i suradnika 6% razlike u razini triglicerida, 4% razlike u razini HDL-a i 1,5% razlike u razini LDL-a može se pripisati razlikama u mikrobioti(30).

Fekalna mikrobiota dekonjugira žučne kiseline i dalje ih modificira. Samom dekonjugacijom sprječava ponovnu apsorpciju žučnih kiselina u tankom crijevu i tako štiti od moguće toksičnosti žučnih kiselina(31,32). Žučne kiseline bitne su za apsorpciju lipida iz crijeva, ali imaju i druge važne funkcije. Djelovanjem na farnezoid X receptor u jetri i ileumu reguliraju vlastitu sintezu u jetri(33). Žučne kiseline koje djeluju agonistički na FXR su kenodeoksikolna, kolna, deoksikolna i litokolna kiselina(34). Obrnuti učinak je primjećen za ursodeoksikolnu kiselinu koja djeluje antagonistički na FXR te tako može utjecati na nakupljanje lipida u jetri i masnom tkivu(35). Antagonistički učinak na FXR ima i tauro-beta-murinska kiselina čija je razina znatno niža u COVR miševa u odnosu na GF miševa(36).

Učinak tauro-beta-murinske kiseline u čovjeka je nepoznat, ali spomenute razlike dokaz su potencijalne uloge mikrobiote u regulaciji metabolizma lipida i žučnih kiselina.

## 2.2 Imunološka uloga fekalne mikrobiote

Epitelna barijera probavnog sustava prva je linija obrane organizma od brojnih patogena. Kao što je spomenuto u uvodu, sama sluznica probavnog sustava je *in utero* sterilna i prvi kontakt sa stranim organizmima događa se upravo nakon rođenja. Upravo je taj kontakt bakterija i ranih leukocita bitan za sazrijevanje imunskog sustava. Još nezrele stanice mijeloidne i limfoidne loze prije svoje diferencijacije prilikom sazrijevanja imunskog sustava lokaliziraju se na područjima kontakta s vanjskim antigenima. Interakcija komenzalnih bakterija i svih sudionika imunskog odgovora u crijevu koji uključuju epitelne stanice, mijeloidne i limfoidne stanice odvija se raznim molekularnim putevima i nužna je za razvitak adekvatnog imunskog odgovora koji uključuje imunsku toleranciju, razvitak sluznične imunosti i kompletno sazrijevanje imunskog sustava(37). Djelujući svojim antigenima na TLR u znatno manjoj koncentraciji nego što je potrebna za potpunu aktivaciju imunskog sustava fekalna mikrobiota potiče i samu granulocitopoezu aktivirajući tako limfocite koji proizvode IL-17. (38–40).

U crijevu dojenčeta prisutni su fetalni makrofagi podrijetla iz žumanjčane vreće i fetalne jetre(41). Fetalni makrofagi se postepeno zamjenjuju makrofagima nastalim od Ly6C<sup>hi</sup> monocita koji se u crijevu diferenciraju u zrele makrofage(41). Proces migracije Ly6C<sup>hi</sup> monocita u crijevu i njihovog sazrijevanja u makrofage ovisan je o crijevnoj mikrobioti te je u GF miševa zamijećen izostanak takvih makrofaga u crijevu u dobi od 3 tjedna uz jednake razine fetalnih makrofaga(41). Crijevni makrofagi su važni zbog sposobnosti fagocitoze, ali posjeduju i svojstvo inflamatorne anergije prema TLR čime reguliraju upalne reakcije u crijevu(42). Premda intestinalni makrofagi ne proizvode upalne citokine prilikom vezanja liganda na TLR, oni sudjeluju u obrani organizma od patogena poput *Salmonella* i *Pseudomonas* proizvodnjom IL-1 $\beta$  putem NLRC4 inflamazoma(43).

U studijama na miševima razlike između GF miševa i CONV-R miševa u razvitku imunskog sustava crijeva bile su značajne i uključivale su smanjen broj funkcionalnih regulatornih T limfocita(44) i smanjenu produkciju angiogenina – proteina secerniranog od Panethovih stanica koji ima baktericidni učinak(45). Za neke bakterijske sojeve poput *Clostridium* i vrste *Lactobacillus kefir* te *Bacteroides fragilis* na studijama na miševima uočeno je da povećavaju broj funkcionalnih regulatornih T limfocita (*Clostridium*) ili smanjuju produkciju upalnih medijatora i povećavaju produkciju antiinflamatornih medijatora (*Lactobacillus kefir*) te stvara otpornost prema upalnim bolestima crijeva što se

povezuje s potencijalnim benefitima primjene navedenog bakterijskog soja i kod ljudi(46–48). Vjeruje se da su za razvoj regulatornih T limfocita važni bakterijski metabolički produkti poput SCFA(49).

Crijevna mikrobiota, posebice bakterije iz roda *Clostridia*, inducira i razvoj Th17 limfocita nužnih za obranu organizma od vanstaničnih patogena(46,50–52) čiji je broj smanjen u GF miševa(53). Th17 limfociti imaju sposobnost plastičnosti u crijevu te mijenjaju fenotip u folikularne pomoćne T stanice te tako induciraju diferencijaciju B limfocita u plazma stanice koje produciraju IgA(53). GF miševi imaju znatno nižu razinu IgA od CONV-R miševa, a razlika se može smanjiti oralnim unosom segmentiranih filamentoznih bakterija(54).

Prisutnost sojeva *Bifidobacteria* i *Enterobacteriaceae* korelira i s razinom IgA u novorođenčadi(55). IgA je vrlo važan za normalnu funkciju mukozne barijere i prevenciju prodora bakterija kroz sluznicu crijeva(56). Za IgE vrijedi suprotna interakcija s crijevnom mikrobiotom. GF miševi imaju znatno više razine IgE u odnosu na CONV-R miševe i veću sklonost alergijskoj i anafilaktičkoj reakciji(57). Fekalna mikrobiota važna je i za stvaranje IgG protutijela usmjerenih na antigene specifične za Gram negativne bakterije stvarajući zaštitu od invazivnih infekcija uzrokovanih Gram negativnim bakterijama(58).

Fekalna mikrobiota se u najranijim fazama života razlikuje između djece rođene carskim rezom i djece rođene prirodnim putem i često je razlika primjećena u soju *Bifidobacteria*. Iako razlika gotovo u potpunosti nestaje do 24 tjedna života u tim najranijim stadijima života postavlja se temeljni obrazac regulacije imunskog sustava i ta razlika može imati dugoročni učinak na razvoj alergijskih i autoimunskih bolesti(59). Razlike u mikrobioti u neonatalnom dobu mogu biti uvjetovane i razlikama u prehrani ili pak primjenom antibiotika zahtijevajući racionalnu primjenu antibiotika u tom životnom razdoblju zbog mogućeg dugoročnog učinka uzrokovanog disrupcijom fekalne mikrobiote(60).

Crijevna mikrobiota podupire imunološku obranu organizma od infekcija prevenirajući kolonizaciju crijeva patogenim mikroorganizmima. Načini na koje crijevna mikroflora ostvaruje tu funkciju su raznoliki.

Mnoge komenzalne bakterije proizvode razne bakteriocine kojima mogu ubijati druge bakterije i tako spriječiti njihovo razmnožavanje. Bakteriocin 21 producirajući soj *Enterococcus faecalis* je tako pokazao sposobnost sprječavanja kolonizacije mišjeg crijeva vankomicin rezistentnim enterokokom te eliminacije istog soja iz crijeva miševa koji su već bili kolonizirani vankomicin rezistentnim enterokokima(61). Za određene sojeve

*Lactobacillus salivarius* i *Bifidobacterium longum* utvrđena je protekcija od listerioze na mišjim modelima(62). Premda još nedovoljno istražen, zasigurno postoji i veliki utjecaj bakteriofaga iz crijeva na crijevnu mikrobiotu i obranu organizma od patogenih bakterija(63).

Drugi način na koji simbiotske crijevne bakterije mogu braniti ljudski organizam od crijevnih infekcija je proizvodnja određenih proizvoda metabolizma koji ometaju rast patogenih bakterija. Prethodno spomenute SCFA inhibiraju razmnožavanje patogenih bakterija poput *Salmonella enteritidis* i *Clostridium difficile* na životinjskim modelima(64–66). Jednak učinak uzoraka ljudskog fecesa primjećen je i *in vitro* na prevenciju razmnožavanja enterohemoragične *Escherichia coli* O157:H7(67). Sekundarne žučne kiseline koje određeni bakterijski sojevi poput *Clostridium scindens* mogu proizvoditi također čine obranu crijeva od *Clostridium difficile*(68). Žučne kiseline potiču i imunosni odgovor u ileumu djelujući na FXR(69) te tako gubitak bakterija koje imaju sposobnost metabolizma žučnih kiselina može biti povezan s prekomjernom proliferacijom bakterija u ileumu.

Crijevni mikroorganizmi u suštini čine jedan vlastiti ekosustav u ljudskom crijevu Kao i u svakom ekosustavu tako i u tom postoji kompeticija za prehranu koju u ovom slučaju čine hranjivi sastojci iz unesene hrane i iz ekskreta crijevnih stanica. Iako crijevna mikrobiota nije fiksna, razumljivo je da konstantniji dio nje čine sojevi koji su više prilagođeni iskorištavanju nutrijenata koje pojedinci unose hranom. Kompeticija za hranjive sastojke je najviše izražena između bakterija istog roda(70). Kompeticija između komenzalnih sojeva *E. coli* i enterohemoragičnog soja O157:H7 za aminokiselinu prolin važna je u prevenciji infekcije hemoragičnim sojem i povećana dostupnost prolina može olakšati razmnožavanje enterohemoragičnog soja(71). Mnogim patogenim bakterijama za rast trebaju i specifični nutrijenti poput željeza. Samo svojstvo laktoferina da veže slobodno željezo je jedan od mehanizama kojima taj protein ostvaruje svoj antibakterijski učinak. Istim mehanizmom *Escherichia coli* soj Nissle 1917 inhibira rast soja *Salmonella typhimurium*(72). Vrijedi i obrnuto te određene komenzalne bakterije proizvode nutrijente koji su bitni za razmnožavanje patogenih(73).

Mukozna barijera koja čini obranu organizma od infekcija podložna je bakterijskoj modulaciji. Komenzalna fekalna mikrobiota glikozilira Muc2 glikoprotein i tako sudjeluje u očuvanju epitelne barijere i obrani od infekcije uzrokovane *Salmonella enterica* serovar Typhimurium(74,75).

Druge modifikacije mukoznih glikoproteina poput fukozilacije također su posredovane

bakterijama te se primjena fukoze razmatra kao način poticanja proliferacije komenzalne mikroflore u stanjima gastrointestinalnih infekcija(76).

## 2.3 Neurološka funkcija fekalne mikrobiote

Enterički živčani sustav složeni je sustav koji obuhvaća 400-600 milijuna neurona organiziranih u 2 glavna spleta: mijenterički i submukozni(77). Enterički živčani sustav u složenoj je komunikaciji sa središnjim živčanim sustavom te zajedno čine osovinu mozak-crijevo. Komunikacija između ENS i CNS ostvaruje se kroz 2 neuroanatomska puta i jednim neuroendokrinim putem. Crijevo je do spleničke fleksure inervirano od strane vagusnog živca te u tom dijelu crijeva postoji direktna izmjenjena informacija neurona ENS s ograncima živca vagusa(78). Drugi neuroanatomski put čine sinapse neurona ENS-a s autonomnim živčanim sustavom preko kralježnične moždine i paravertebralnih simpatičkih ganglija(78). Neuroendokrini put uključuje sve produkte koji se oslobađaju u krv od strane enteričkih neurona ili pak metaboličke produkte crijevnih bakterija koji ostvaruju učinak na osovinu hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda kao i učinak hormona na fekalnu mikrobiotu(79).

Fekalna mikrobiota u bliskom je kontaktu s ENS od samog rođenja te ima važan učinak u razvoju kako ENS tako i CNS(80). U GF miševa primjećene su više razine noradrenalina, serotonina u strijatumu, više razine sinaptofizina i PSD-95 proteina koje su podložne smanjenju pri izlaganju GF miševa fekalnoj mikrobioti te promijenjena ekspresija gena bitnih za sinaptičku plastičnost uključujući smanjenu razinu BDNF – proteina bitnog za preživljavanje neurona i njihovu diferencijaciju i migraciju(80). U istoj studiji zapažena je i razlika u ponašanju miševa te su GF miševi pokazivali manju anksioznost te su bili više aktivni od miševa s normalnom fekalnom mikrobiotom(80). Razlike u razini BDNF i ponašanja miševa podložne su promjeni ukoliko se GF miševima daje fekalna mikrobiota miševa uzgojenih u nesterilnim uvjetima(81). Smanjenje ekspresije BDNF i drugih sinaptičkih proteina koje se događaju starenjem i dovode do smanjenja sinaptičke plastičnosti povezane su s promjenom crijevne mikrobiote koja se događa starenjem te pokazuju svojstvo reverzibilnosti u slučaju probiotičke suplementacije i povećanja obilnosti bakterijskih sojeva *Actinobacteria* i *Bacteroidetes*(82). Za vrstu *Lactobacillus rhamnosus* ustanovljen je utjecaj na ekspresiju GABA (gama-aminomaslačna kiselina) receptora i ponašanje miševa interakcijom s vagus živcom uz izostanak utjecaja u vagotomiranih miševa(83).

Na mišjim modelima uočena je i pojačana aktivnost osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda na stres u životinja uzgajanih u sterilnim uvjetima(84). Pojačana reakcija na stres se u prvih 6 - 8 tjedana života mogla djelomično smanjiti davanjem fecesa



miševa koji su posjedovali fekalnu mikrobiotu, ali nakon 14 tjedna života davanje takvog fecesa nije imalo učinka na reakciju na stres GF miševa upućujući na dugoročni učinak rane mikrobiote na razvoj reakcije na stres(84). Veza fekalne mikrobiote i stresa nije jednosmjerna te je izlaganje stresu povezano s promjenama fekalne mikrobiote te posljedičnim promjenama ponašanja(85,86).

Fekalna mikrobiota utječe na proizvodnju kateholamina u crijevu i to u njihovoj nekonjugiranoj funkcionalnoj formi. Značajna je razlika između SPF i GF miševa u koncentraciji i formi kateholamina u crijevu – GF miševi uz nižu koncentraciju kateholamina imali su veliki udio kateholamina u konjugiranom obliku(87). Osim utjecaja kateholamina na ENS za dopamin je utvrđena i povezanost s apsorpcijom vode u kolonu ukazujući na široki spektar funkcija fekalne mikrobiote(87). Uz navedeni učinak slobodnih kateholamina fekalna mikrobiota utječe direktno na simpatički živčani sustav djelovanjem SCFA na G protein-coupled receptor 41 (GPR41)(88).

Crijevna bakterije djeluju na motilitet gastrointestinalnog trakta proizvodima svoga metabolizma, interakcijom s ENS te indirektno oslobađanjem upalnih medijatora djelovanjem na gastrointestinalni imunski sustav(89). SCFA su metabolit crijevnih bakterija čiji je učinak na crijevni motilitet najistraženiji. SCFA povezane su s povećanim motilitetom kolona u kojem se i proizvode, ali i ileuma vjerojatno zbog kolo-ilealnog refluxa(90,91). Mehanizmi kojim SCFA ostvaruju taj učinak uključuju djelovanje na ENS(90,91) i direktni učinak na glatke mišićne stanice kolona(92).

U ENS se oslobađa 90% serotonina – neurotransmitera s bitnim učinkom na crijevni motilitet(93). Crijevna mikrobiota različitim metabolitima utječu na proizvodnju serotonina u enterokromafinim stanicama crijeva te tako potiče motilitet crijeva(93). Kod GF miševa zamijećene su niže razine serumskog serotonina koje se mogu povisiti izlaganjem GF miševa određenim metabolitima crijevnih bakterija(93,94). *Lactobacillus reuteri* ima sposobnost poticanja crijevnog motiliteta putem direktnog učinka na o kalciju ovisne kalijeve kanale(95). Određeni bakterijski sojevi imaju sposobnost proizvodnje dušikova oksida (NO) iz nitrita(96). NO u crijevu je inhibitorni neurotransmiter te inhibira crijevni motilitet(97).

Endotoksin Gram-negativnih bakterija uzrokuje oslobađanje mnogih upalnih medijatora od strane upalnih stanica među kojima je i NO te uzrokuje inhibiciju crijevnog motiliteta te može ukazivati na patofiziološki mehanizam nastanka ileusa u sepsi(98). Gastrointestinalni motilitet CONV-R miševa u odnosu na GF miševe značajno je brži uz kraću retenciju

sadržaja u cekumu u CONV-R miševa(99). Razlika u motilitetu prouzročena izostankom crijevne mikroflore objašnjava razvoj distenzije cekuma u GF miševa(100).

Osovina crijevo – mozak je dvosmjerna i vrlo je važan utjecaj CNS-a na strukturu fekalne mikrobiote. CNS mijenja strukturu fekalne mikrobiote djelovanjem na motilitet gastrointestinalnog sustava, proizvodnju sluzi, imunosni sustav i permeabilnost crijevne sluznice te direktnim poticanjem ili inhibicijom rasta različitih bakterija djelovanjem neurotransmitera(79).

### 3. Fekalna mikrobiota u bolesti

#### 3.1 Upalne bolesti crijeva

Termin upalne bolesti crijeva obuhvaćaju 2 klinička entiteta: ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Incidencija obiju bolesti kroz posljednjih 30 godina bila je značajno viša u zemljama Sjeverne Amerike i Europe koje trenutno bilježe stabilnu incidenciju dok se u zemljama u razvoju bilježi porast incidencije upalnih bolesti crijeva(101). To su bolesti složene patofiziologije obilježene upalnom reakcijom u crijevu kao posljedicom neadekvatne aktivacije imunskog sustava. Pod utjecajem su genetičkih i okolišnih faktora. Od okolišnih faktora, osim pušenja, najveća znanstvena pozornost posvećena je istraživanju promjena fekalne mikrobiote karakterističnih za upalne bolesti crijeva.

Crijevne bakterije imaju vrlo važnu ulogu u sazrijevanju imunskog sustava. U prethodnim poglavljima opisane su razlike u pojedinim segmentima imunskog sustava u prisustvu i bez prisustva fekalne mikrobiote na animalnim modelima. Za neke vrste, rodove ili pak bakterijske metaboličke produkte zapažena je važnost za sazrijevanje regulatornih T limfocita te poticaj na proizvodnju interleukina s protuupalnim svojstvima. Određene bakterijske vrste imaju suprotna svojstva te se vjeruje da je upravo disbioza u smislu prevlasti bakterija s protuupalnim učinkom u odnosu na one s protuupalnim učinkom jedan od glavnih okolišnih uzročnih čimbenika nastanka upalnih bolesti crijeva(102).

Utjecaj naslijeđa na fekalnu mikrobiotu i posljedično na oslabljenu regulaciju upalne reakcije najbolje je vidljiv na modelu gena CARD-9 (eng. *caspase recruitment domain family member 9*) važnog za regulaciju upalnog odgovora na crijevne mikroorganizme. CARD-9 nokaut miševi osjetljiviji su na kolitis i sporije se oporavljaju od kolitisa izazvanog dekstran natrij sulfatom u odnosu na miševe divljeg tipa(103). Izostanak CARD-9 gena u složenoj je vezi s promjenama crijevne mikroflore u nokaut miševa te transfer takve mikroflore uzrokuje veću osjetljivost na kolitis i u GF miševa(103). Promjena u crijevnoj mikrobioti nastala poremećajem imunskog odgovora zbog izostanka CARD-9 gena dovodi do smanjenog metabolizma triptofana u ligande za aril hidrokarbonski receptor na T limfocitima te posljedično smanjene proizvodnje IL-22 važnog za regulaciju upalnog odgovora(103). Unošenjem *Lactobacillus* sojeva u prehranu nokaut miševa postiže se bolji metabolizam triptofana te uspješnija regulacija upale ukazujući na složeni međuodnos naslijeđa i okoliša.(103).

Sastav fekalne mikrobiote u pacijenata oboljelih od upalnih bolesti crijeva značajno se razlikuje od zdravih osoba. Pacijenti s Crohnovom bolešću imaju smanjenu raznolikost koljena *Firmicutes* uz izrazito smanjenu prisutnost određenih vrsta iz soja *Clostridium* koje su značajne za razvoj i uspostavljanje normalnog broja funkcionalnih regulatornih T limfocita(104). Smanjena prisutnost bakterija podgrupe *Lachnospiraceae* uz povećanu prisutnost bakterija iz podgrupa *Bacillus* i *Proteobacteria* svojstvene su pacijentima s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom u odnosu na zdravu populaciju(105).

Određene bakterijske vrste imaju definirana proupalna svojstva te je njihov broj nerijetko povećan u pacijenata s upalnim bolestima crijeva. Primjer je ahderentno invazivna *E. coli* i druge invazivne filogenetske grupe *E. coli* koje svojom sposobnošću ulaska u epitelne stanice mogu prodrijeti u dublje slojeve crijeva te uzrokovati aktivaciju imunskog sustava(106). Prevalencija invazivnih filogenetskih grupa *E. coli* značajno je veća u osoba s upalnim bolestima crijeva, posebice u pacijenata oboljelih od Crohnove bolesti(107–109). Sulfat – reducirajuće bakterije (npr. *Desulfovibrio*) druga su skupina bakterija čija je prevalencija često povećana u osoba s upalnom bolešću crijeva, pogotovo u pacijenata oboljelih od ulceroznog kolitisa(110). Patofiziološki mehanizam kojim ostvaruju proupalni mehanizam uključuje proizvodnju sumporovodika koji inhibira oksidaciju butirata – supstrata važnog za prehranu enterocita te proizvodnju regulatornih T limfocita(111,112).

Suprotan učinak na proizvodnju butirata te posljedično na epitelnu barijeru i regulatorne T limfocite imaju vrste butirata-producirajuće bakterije. *Roseburia hominis* primjer je butirata – producirajuće bakterije čija je prisutnost značajno snižena u osoba oboljelih od ulceroznog kolitisa te je u obrnuto proporcionalnom odnosu s težinom kliničke slike(113). U bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom ustanovljena je i niža razina *Faecalibacterium prausnitzii*(113,114). Osim što spada u skupinu butirata – producirajućih bakterija, *Faecalibacterium prausnitzii* ostvaruje protuupalni učinak brojnim drugim mehanizmima uključujući smanjenje aktivacije NF- $\kappa$ B i proizvodnje IL-8 i IL-12 uz povećanu proizvodnju protuupalnog IL-10 i IL-27(115,116) . Manjak takvih protuupalnih bakterija uz prevlast proupalnih stvara pogodan mikrookoliš za nastanak i dugotrajnu progresiju kronične upale u crijevu.

Poremećena funkcija mukoznog sloja i epitelne barijere karakteristična je za upalne bolesti crijeva. Narušena barijera omogućuje kontakt brojnih komenzalnih bakterija s imunskim sustavom i tako pogoduje daljnjoj progresiji bolesti. Disbioza karakterizirana smanjenim

razinama bakterija koje sudjeluju u glikoproteina koji čine mukoznu barijeru dovodi do povećane sklonosti infekcijama te nastanku upale zbog povećanja crijevne permeabilnosti(75,117). Narušavanje epitelne barijere dovodi do veće raspoloživosti kisika u crijevu i prevlasti fakultativno anaerobnih bakterija nad anaerobnim bakterijama (uključujući butirat – producirajuće bakterije)(118). Smanjenje butirat – producirajućih bakterija pokreće pozitivnu povratnu spregu u kojoj, zbog smanjene raspoloživosti butirata, enterociti prelaze na anaerobni metabolizam ostavljajući više kisika fakultativnim anaerobima potičući tako njihovo daljnje razmnožavanje(119,120). Opisani patogenetski mehanizam jedan je od razloga nalaska povećanih razina crijevnih bakterija u sluznici bolesnika od upalnih bolesti crijeva u odnosu na zdravu populaciju(121).

## 3.2 Metabolički sindrom i nealkoholna masna bolest jetre

Metabolički sindrom je skup metaboličkih nepravilnosti koje zajedno povećavaju rizik kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa II. Uključuje povišeni krvni tlak, povišenu koncentraciju glukoze u krvi, abdominalnu pretilost te povišene razine kolesterola i/ili triglicerida u krvi. Metabolički sindrom pod velikim je utjecajem genetičkih i okolišnih čimbenika, a najvažnijim okolišnim čimbenikom smatra se neadekvatna prehrana koja dovodi do rastuće epidemije pretilosti.

### 3.2.1. Pretilost

Pretilost je najčešće uzrokovana prekomjernim unosom kalorija. Prehrana svojom količinom i vrstom utječe na fekalnu mikrobiotu, ali i fekalna mikrobiota ima vrlo značajan učinak na apsorpciju hranjivih tvari. GF miševi u odnosu na CONV-R na jednakim prehranama manje su skloni nakupljanju masnog tkiva. Vjeruje se da fekalna mikrobiota pomaže u iskorištavanju hranjivih tvari iz crijeva jer su u CONV-R miševa izmjerene više vrijednosti kiselina Krebsova ciklusa(122). Drugi mehanizam na koji fekalna mikrobiota može utjecati na povećanu odlaganje masnog tkiva je inhibicija ekspresije fasting-induced adipose factor (Fiaf), cirkulirajućeg inhibitora lipoprotein lipaze koji sprječava odlaganje triglicerida u adipocite(123). Povećana mišićna masa i s njom povezana potrošnja energije GF miševa u asocijaciji je s višom razinom fosforilacije AMP-activated protein kinase (AMPK) u skeletnim mišićima i jetri(124). Da su te promjene vezane uz fekalnu mikrobiotu dokazuje transfer fekalne mikrobiote iz CONV-R miševa u GF miševima koji nakon transfera bilježe izraziti porast tjelesne mase uz oskudnu prehranu(123). Davanje fekalne mikrobiote CONV-R miševa GF miševima povećava ekspresiju Sterol response element binding protein 1 (SREBP-1) and carbohydrate response element binding protein (ChREBP), dvaju proteina sa sinergističkim učinkom bitnih za lipogenezu stimuliranu glukozom i inzulinom(120).

*Bacteroides thetaiotaomicron* je mikroorganizam čiji je učinak na povećanu apsorpciju kalorija iz hrane temeljito istražen. *B. thetaiotaomicron* dan GF miševima dovodi do povećane ekspresije kolipaze, enzima koji potiče aktivnost pankreatične lipaze(125). *B. thetaiotaomicron* potiče i lučenje angiogenina posredovanjem Panethovih stanica te tako dovodi do povećane prokrvljenosti crijevne sluznice i posljedično bolje apsorpcije hranjivih tvari(125,126). Učinak *B. fragilis* na povećanje tjelesne mase dodatno je izražen uz prisutnost

*Methanobrevibacter smithii* arheje koja proizvodi plinoviti vodik te tako dodatno potiče razgradnju ugljikohidrata(127).

Učinak SCFA na pretilost dvoznačan je. SCFA su energetska izvor za enterocite, ali se mogu i metabolizirati u jetri u masne kiseline. Uz prethodno spomenuti učinak na otpuštanje neuropeptida YY propionat inhibira sintezu kolesterola i masnih kiselina u jetri te usporava pražnjenje želuca postižući dulji osjećaj sitosti(128). Butirat i propionat potiču otpuštanje inkretina gastričnog inhibitornog polipeptida (GIP) i glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) mehanizmom neovisnim o FFAR – 3(129). Butirat djelujući na FFAR te mehanizmima neovisnim o FFAR potiče otpuštanje leptina – adipokina koji smanjuje apetit i potiče potrošnju energije(130). Opisani učinci SCFA ukazivali bi na povezanost smanjenog broja SCFA – producirajućih bakterija i pretilosti. Međutim, određene studije FFAR receptora dokazale su suprotan učinak. Nokaut miševi za FFAR-2 i FFAR-3 receptore znatno su manje skloni debljanju u odnosu na divlji tip te bolje reguliraju razinu glukoze u krvi(131,132). Nokaut miševi za FFAR-3 receptor iskazuju sniženu ekspresiju neuropeptida YY koji inhibira crijevni motilitet(131). Ubrzani motilitet crijeva onemogućava adekvatan metabolizam i apsorpciju svih hranjivih tvari.

Povezanost neadekvatnog razvoja nespecifične imunosti u crijevu dokazana je na mišjem nokaut modelu za gen koji kodira Toll-like receptor 5. Miševi čije stanice ne posjeduju TLR5 uspostavljaju mikrobiotu koja stvara sklonost debljanju, hiperlipidemiji i nastanku inzulinske rezistencije(133). Smanjenim kalorijskim unosom uspješno se regulirala hiperlipidemija i pretilost, ali ne i inzulinska rezistencija upućujući na složeni učinak crijevnih mikrobiota i imunskog sustava na razvoj metaboličkog sindroma(133).

Disbioza karakteristična za pretilost je povećanje prisutnosti bakterijskog koljena *Firmicutes* i proporcionalno smanjenje koljena *Bacteroidetes*(134,135). Humane studije također dokazuju povezanost promjena u prisutnosti koljena *Firmicutes* i *Bacteroidetes* i apsorpcije kalorija iz hrane(135,136).

Pretilost dovodi do stanja kronične upale niskog intenziteta, posebno izražene u jetri, gušterači i masnom tkivu, koja ima sistemski učinak na ljudski organizam(137). Smatra se da kroničnoj upali pridonosi endotoksemija i bakterijemija koja je u zrokovana promjenama u crijevnoj permeabilnosti zbog promjene fekalne mikrobiote uzrokovane visokim unosom kalorija(138). Endotoksemija i bakterijemija pogoduju održavanju trajne kronične upalne reakcije i s njom vezanom razvoju inzulinske rezistencije, oštećenja arterijskih stijenki u

aterosklerozi te razvoja steatohepatitisa(138–140). Smatra se da je glavni uzrok povećanja crijevne permeabilnosti smanjena prisutnost bakterijskog roda *Bifidobacteria*(141). Probiotskom nadoknadom soja *Bifidobacteria* i drugih bakterijskih vrsta poput *Akkermansia muciniphila* smanjuje se permeabilnost crijevne stjenke te postiže bolje inzulinska osjetljivost te tendencija smanjenja tjelesne mase(141–143). Bakterijske vrste roda *Bifidobacterium* stimuliraju otpuštanje glukagonu-sličnog peptida-2 (GLP-2)(144). GLP-2 svoj učinak ostvaruje preko oslobađanja inzulinu-sličnog hormona rasta-1 povećavajući ekspresiju tight-junctiona i proliferaciju enterocita u crijevnim kriptama poboljšavajući tako funkciju epitelne barijere(145,146). Fekalna mikrobiota u interakciji je s crijevnom permeabilnosti i djelovanjem na ekspresiju kanabinoidnih receptora CB-1. Dijeta bogata mastima svojim učinkom na mikrobiotu djeluje na povećanu ekspresiju CB-1 receptora u kolonu, dok probiotička suplementacija rodovima *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* smanjuje ekspresiju kanabinoidnih receptora(147). Učinak CB-1 na crijevnju permeabilnost nije u potpunosti definiran jer postoje studije sa dokazanim suprotnim učincima na crijevnju permeabilnost(147,148). Visok kalorijski unos povećava ekspresiju CB-1 receptora i u masnom tkivu uzrokujući nakupljanje masnog tkiva(147).

Suplementacija prehrane određenim bakterijskim metabolitima poput SCFA pozitivno ili negativno utječe na komponente metaboličkog sindroma ovisno o vrsti kiseline koja se suplementira(149). Većina acetata u miševa na prehrani bogatoj mastima oslobađa se u krv od strane fekalne mikrobiote(150). Acetat djeluje preko osovine crijevo-mozak uzrokujući aktivaciju parasimpatikusa i posljedično povećano oslobađanje grelina i inzulina te hiperfagiju i pretilost(150). Povišene koncentracije lipopolisaharida, čije su razine u krvi uzrokovane poremećajem crijevne permeabilnosti, povezane su sa sniženom razinom HDL-a, povišenim razinama triglicerida, inzulinskom rezistencijom i povišenim krvnim tlakom(151). Više koncentracije LPS povezane su i s pojačanom ekspresijom proprotein convertaze subtilisin/kexin tipa 9 (PCSK9) – enzima koji smanjuje raspoloživost LDL receptora na površini hepatocita te posljedično slabije endocitoze LDL čestica(152).



### 3.2.2 Hipertenzija

Hipertenzija je definirana kao porast sistoličkog tlaka iznad 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka iznad 90 mmHg. Mali postotak hipertenzije može se pripisati genetskim razlozima, u većini slučajeva hipertenzija je uzrokovana okolišnim čimbenicima. Jedan od najviše proučenih okolišnih čimbenika za koji je dokazan utjecaj na prevenciju ili nastanak hipertenzije je prehrana. Dodatak voća, povrća i vlakana i mediteranska prehrana snižavaju krvni tlak i smanjuju učestalost uz hipertenziju vezanih kardiovaskularnih događaja(153,154). Sličan učinak ima i redukcija unosa zasićenih masnih kiselina(154). Učinak prehrane na hipertenziju sigurno je dijelom i posljedica njenog utjecaja na strukturu fekalne mikrobiote.

Analizom studija koje su istraživale povezanost promjena fekalne mikrobiote i hipertenzije dobiveni su različiti rezultati povećane ili smanjene prisutnosti određenih bakterijskih rodova(155). Povećana prisutnost raznih sojeva povezana je s hipertenzijom, ali samo su neki poput *Clostridium*, *Desulfovibrio* i *Streptococcus* bili u više studija povećane brojnosti u hipertoničara u odnosu na ljude s normalnim vrijednostima krvnog tlaka(156–161). U istim studijama često je zamijećena smanjena razina sojeva *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* i *Lactobacillus*. Mnoge od bakterija čija je prisutnost niža u hipertoničara spadaju u skupinu SCFA – producirajućih bakterija. U većini studija koje su istraživale povezanost mikrobiote i hipertenzije ustanovljena je manja raznolikost fekalne mikrobiote u osoba s povišenim krvnim tlakom(155).

Učinak SCFA na krvni tlak nije jasno definiran. U hipertoničara su prisutne niže razine SCFA – producirajućih bakterija, a mediteranska dijeta, za koju je karakteristično da potiče proizvodnju SCFA, snižava krvni tlak mogao bi se donijeti zaključak o protektivnom učinku SCFA od hipertenzije. Međutim, više fekalne razine SCFA povezane su s potpuno suprotnim učinkom tj. povećanim krvnim tlakom(162). Povišena fekalna razina SCFA i povezanost s povišenim krvnim tlakom mogla bi biti uvjetovana disbiozom koja ometa apsorpciju SCFA i dovodi do smanjenih razina SCFA u krvi i ciljnim organima i većom koncentracijom u fecesu. Dva različita učinka SCFA na krvni tlak potencijalno su uvjetovani djelovanjem SCFA na različite receptore. Djelovanjem na FFAR-2 uzrokuje vazodilataciju i smanjenje krvnog tlaka, a djelovanjem na jukstaglomerularni aparat preko olfaktornog receptora Olfr78 stimulira otpuštanje renina i povišenje tlaka(163).

Povećana crijevna permeabilnost koja vodi do subkliničke bakterijemije i endotoksemije stvarajući stanje kronične upale također može pogodovati povišenju krvnog tlaka djelujući na krvožilnu stjenku te stimulirajući simpatikus(155).

### 3.2.3 Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest krvnih žila karakterizirana stvaranjem ateromskih plakova i ovapnjenjem krvnih žila sa sklonošću trombozi. To je bolest složene etiopatogeneze s brojnim predispozicijskim čimbenicima koji mogu biti modificirani djelovanjem crijevne mikrobiote. Brojne studije dokazale su razlike fekalne mikrobiote između ljudi sa simptomatskom aterosklerotskom bolešću i zdravih kontrola. Razlike uključuju povećanu prisutnost bakterijskih rodova *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Veilonella*, *Collinsella* određenih vrsta roda *Clostridium*, *Enterobacteriace* i *Streptococcus* i smanjenu prisutnost bakterijskih rodova *Eubacterium*, *Roseburia* i *Faecalibacterium*(164–166). Bakterije iz rodova čija je prisutnost povećana u simptomatskoj aterosklerozi nerijetko su patogene ili oportunistički patogene čime doprinose upalnoj reakciji koja je jedan od etiopatogenetskih mehanizama nastanka aterosklerotskog plaka. Rodovi koji su bili manje zastupljeni imaju sposobnost produkcije SCFA ponovno ukazujući na opsežnu metaboličku ulogu tog metabolita crijevnih bakterija. Na mišjem modelu transfer proupalne mikrobiote ubrzavao je progresiju ateroskleroze te bio praćen niskim razinama proizvedenih SCFA(167).

Fekalna mikrobiota sudjeluje u katabolizmu fosfatidilkolina, kolina i L-karnitina iz prehrane, predominantno iz crvenog mesa, ribe, jaja i mlijeka. Ti nutrijenti u svom sastavu sadrže trimetilamin kojeg crijevne bakterije (poglavito sojevi *Clostridium* i *Eubacterium*) oslobađaju u plinovitom obliku te se brzo apsorbira u krv(168). Apsorbirani trimetilamin se u jetri djelovanjem flavin – monooksigenaze 3 metabolizira trimetilamin – N – oksid (TMAO)(169). Ekspresija flavin – monooksigenaze 3 pod regulacijom je aktivacije FXR. Budući da crijevne bakterije sudjeluju u metabolizmu žučnih kiselina, fekalna mikrobiota regulira i samu ekspresiju flavin – monooksigenaze 3(31). Povišene vrijednosti TMAO-a povezane su s progresijom ateroskleroze i kronične bubrežne bolesti te je suplementacija kolina u prehrani na animalnim modelima povezana s progresijom tih bolesti(168,170). U novijim metaanalizama ustanovljen je izostanak kauzalne veze te moguće povećanje koncentracije TMAO u krvi kao posljedice progresije bolesti uz koje se TMAO povezuje i s tim bolestima vezanih disbioza(171).

### 3.2.4 Dijabetes

Dijabetes koji se razvija u metaboličkom sindromu uzrokovan je nastankom inzulinske rezistencije i definira se kao dijabetes tipa 2. Kao i sve ostale komponente metaboličkog sindroma, i dijabetes tipa 2 je usko vezan odnosno uzrokovan pretilošću, a uzrokuje druge komponente metaboličkog sindroma poput ateroskleroze. Kronična upala smatra se vezom između pretilosti i dijabetesa tipa 2(172). Značajna karakteristika pretilosti je povećano otpuštanje TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor) iz adipocita koji je vezan s nastankom inzulinske rezistencije i čija neutralizacija poboljšava toleranciju glukoze na mišjim modelima(173). Povećano otpuštanje proinflammatoryh citokina iz masnog tkiva uzrokovano je nakupljanjem makrofaga u masnom tkivu(174), ali i otpuštanjem iz adipocita u korelaciji s veličinom adipocita zbog disregulacije hipertrofičnih stanica(175). Inzulinska rezistencija nastaje i aktivacijom IKK- $\beta$  i NF- $\kappa$ B u hepatocitima uzrokujući proizvodnju proinflammatoryh citokina IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  i posljedičnu inzulinsku rezistenciju u jetri i udaljenim tkivima uzrokovanu nakupljanjem masnih kiselina u jetri(176). Važan receptor koji je povezan s proizvodnjom proupalnih citokina u raznim tkivima je Toll-like receptor 4 za LPS(177). Nokaut miševi za TLR4 na prehrani bogatoj mastima pokazuju sklonost za razvoj pretilosti, ali uz manju sklonost razvoju inzulinske rezistencije(177). TLR4 se stoga može smatrati važnom vezom koja povezuje poremećaj crijevne mikrobiote u pretilosti, povećanje crijevne permeabilnosti i posljedični nastanak inzulinske rezistencije(177).

U humanim studijama ustanovljene su razlike u strukturi fekalne mikrobiote između osoba poremećene inzulinske osjetljivosti i zdrave populacije slične onima između pretila populacije i osoba normalne tjelesne težine. U pojedinaca s dijabetesom tipa 2 ustanovljene su niže razine butirata producirajućih bakterija poput *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* i *Eubacterium rectale*, koljena *Firmicutes* i razreda *Clostridia*, te rodova *Bacteroides* i *Bifidobacterium*(178–180). Povećana prisutnost ustanovljena je za oportunističke patogene *Bacteroides caccae*, *Clostridium hathewayi*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Eggerthella lenta* i *Escherichia coli* te razred *Betaproteobacteriae*(178,179). Posebna zanimljivost vezana je uz bakteriju *Akkermansia muciniphila*, mucin degradirajuću bakteriju čija je smanjena prisutnost ustanovljena i u pretilosti i u dijabetesu(142). Prebiotička stimulacija proliferacije spomenute bakterije vezana je uz smanjenje crijevne permeabilnosti, endotoksemije, nakupljanja masnog tkiva, upale u masnom tkivu i poboljšanje inzulinske osjetljivosti(142). Učinak se jednim dijelom ostvaruje

djelujući na crijevni sustav endokanabinoida(142). Na mišjim modelima se ranim postnatalnim davanjem vankomicina omogućila proliferacija *A. munciphila* i tako smanjila incidencija dijabetesa(181). Terapija metforminom povezana je s povećanom proliferacijom *A. munciphila* što je jedan od mogućih puteva kojim metformin ostvaruje svoj antidijabetički učinak(182). Određeni antibiotici poput ampicilina i norfloksacina na mišjim modelima poboljšavaju inzulinsku osjetljivost učinkom na fekalnu mikrobiotu(183). Primjena rifaksimina povećava prisutnost crijevnih bakterija s pozitivnim učincima na zdravlje poput *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* te *Bifidobacterium*(184).

### 3.3 Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD)

Nealkoholna masna bolest jetre klinički je entitet karakteriziran nakupljanjem masti u jetri bez prisutnosti karakterističnih etioloških faktora poput konzumacije alkohola. Premda nije uključena u definiciju metaboličkog sindroma, NAFLD usko je vezana uz metabolički sindrom. Glavni rizični faktori za razvoj NAFLD su pretilost i inzulinska rezistencija(185). NAFLD svojom progresijom može napredovati u NASH i kasnije u jetrenu fibrozu i cirozu.

Patogenetski mehanizam učinka fekalne mikrobiote na nastanak NAFLD sličan je mehanizmu nastanka inzulinske rezistencije. Analizom pacijenata s NAFLD ustanovljena je povećana crijevna permeabilnost(186). U pacijenata s NASH, naprednijim stadijem NAFLD ustanovljeno je i prekomjerno bujanje bakterija u tankom crijevu(187). Navedene promjene povezane su s pojačanim djelovanjem LPS-a(187). LPS djelujući na Toll-like receptor 4 aktivira sustav inflamasona u Kupfferovim stanicama i potiče oslobađanje upalnih citokina: IL-1 $\beta$ , IL-8 i TNF- $\alpha$ (188–191). O važnosti upalnog patogenetskog puta u nastanku i progresiji NAFLD govori činjenica da je u slučaju uništavanja Kupfferovih stanica ili kod miševa s uklonjenim genom za TLR4 izostao nastanak i progresija NAFLD. Aktivacija TLR-4 na Itovim stanicama dovodi do pojačanog oslobađanja TGF- $\beta$ , faktora bitnog za nastanak i progresiju jetrene fibroze(192).

Masna promjena jetre događa se i u uvjetima dugotrajne primjene parenteralne prehrane. Jedan od mogućih uzroka je nedostatak kolina, čija suplementacija poboljšava nastalu steatozu u pacijenata na parenteralnoj prehrani(193). Prevlad bakterija koje imaju sposobnost metabolizma kolina u trietilamin bi tako mogla biti povezana sa smanjenom dostupnošću kolina i posljedičnim nastankom NAFLD(194).

Premda NAFLD svojom definicijom nije uzrokovana povećanim unosom alkohola, proizvodnja endogenog alkohola od strane određenih bakterijskih sojeva povezana je s nastankom NAFLD(195). Bakterije poput skupina *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, roda *Escherichia* i vrste *Klebsiella pneumonia* pokazuju povećanu prisutnost u bolesnika s NASH-om i povezani su s višim razinama etanola u krvi kod pacijenata(195,196). Povećane razine etanola povezane su i s nastankom NAFLD i u djece, ali uz dominaciju drugih bakterijskih skupina poput razreda Gammaproteobacteria i roda *Proteobacteria*(197).

Disbioza u smislu smanjene prisutnosti sojeva *Coprococcus* te *Faecalibacterium prausnitzii* povezana je s NASH i NAFLD(198). Pacijenti s NASH imaju više razine *Clostridium*

*coccoides* i smanjene razine *Bacteroidetes* od pacijenata sa steatozom i zdravih kontrola(199). Kroz progresiju same NAFLD mijenja se i fekalna mikrobiota, a najznačajnija promjena je obilje *Bacteroides vulgatus* koje raste s progresijom NASH, a nastankom fibroze progresijom fibroze povećava se prisutnost *Ruminococcus*(200). Navedena promjena fekalne mikrobiote ukazuje na moguću ulogu crijevnih bakterija u progresiji jetrene fibroze, ali se može koristiti i za neinvazivnu procjenu same progresije bolesti analizom fekalnih uzoraka bolesnika(201).

### 3.4 Kolorektalni karcinom

Fekalna mikrobiota čini složen sustav koji je pod velikim utjecajem okolišnih čimbenika, ali i čimbenika iz samog organizma s kojim je u neprekidnom međuodnosu(202). Sastav prehrane u direktnoj je korelaciji s proizvodima bakterijskog metabolizma, jer crijevne bakterije iskorištavaju nutrijente koji su im dostupni. Proizvodnja butirata i drugih SCFA ovisna je o unosu vlakana i saharolitičkoj fermentaciji složenih ugljikohidrata(14). Osim što predstavlja supstrat nužan za proizvodnju SCFA, neprobavljivi ugljikohidrati potiču i rast bakterija koje ih proizvode(17). Butirat ostvaruje antitumorski učinak na više načina. U upalnim bolestima crijeva neregulirana upalna reakcija pogoduje nastanku karcinoma te je incidencija karcinoma u pacijenata s upalnim bolestima crijeva znatno viša u odnosu na zdravu populaciju. Butirat stimulira diferencijaciju regulatornih T limfocita i tako djeluje na prekid upalne reakcije(49). Butirat je i potentni inhibitor histonske deacetilaze – enzima čija je aktivnost često povišena u karcinomima i vezana s povećanom ekspresijom onkogeno(203). Butirat potiče i diferencijaciju tumorskih stanica kolona djelujući na protein kinazu C (PKC) i c-Jun N-terminalnu kinazu (JNK)(204). Smanjeni unos vlakana karakterističan za takozvanu prehranu zapadnih zemalja povezan je sa smanjenim antitumorskim djelovanjem butirata(205).

Prehrana bogata mastima i životinjskim proteinima uz slabljenje antitumorskog djelovanja može dovesti do proizvodnje određenih metabolita koji imaju protumorski učinak. Fermentacija proteina od strane crijevnih bakterija dovodi do oslobađanja brojnih spojeva koji pokazuju *in vitro* protumorski učinak poput amonijaka, krezola i fenola te sumporovodika koji uz direktni protumorski učinak smanjuje i oksidaciju butirata u enterocitima(206). Prehrana bogata životinjskim bjelanjčevinama na animalnim modelima dovodi do povećane proizvodnje N-nitrozo spojeva, poznatih karcinogena, te većih razina DNA oštećenja u odnosu na bjelanjčevine biljnog podrijetla(206). Visok udio masti u prehrani vodi i u povećanu proizvodnju žučnih kiselina koje se dekonjugiraju i modificiraju od strane crijevnih bakterija(31). Žučne kiseline su etiološki faktor za karcinogenezu svakog dijela probavnog trakta od jednjaka do rektuma, uključujući jetru i gušteraču(207,208).

Nastanak tumora u debelom crijevu velikim dijelom je uvjetovan disbiozom tj. gubitkom simbiotskog odnosa mikroflore i domaćina(209). Karakteristične promjene su proliferacija *Bacteroides*, *Fusobacterium* i *Campylobacter* rodova uz smanjenu proliferaciju butirata producirajućih bakterija *Faecalibacterium* i *Roseburia*(210). *Fusobacterium nucleatum* je bakterija koja je često prisutna u dentalnim plakovima gdje uzrokuje periodontitits(211) te

ima visoku prevalenciju u kolorektalnim adenomima i karcinomima te se vjeruje da posjeduje proonkogeni potencijal koji nije nužno vezan uz poticanje upalne reakcije(212–214).

*Fusobacterium nucleatum* sama ili u kombinaciji s drugim bakterijskim vrstama može se koristiti kao biomarker za neizvazivnu dijagnostiku kolorektalnog karcinoma(215).

*Bacteroides fragilis* producira enterotoksin koji potiče upalnu reakciju i razgrađuje vezu E-kadherina i  $\beta$ -katenina te tako povećava ekspresiju protoonkogena *c-myc*(216).

*Streptococcus gallolyticus* još je jedan oportunistički patogen povezan s nastankom karcinoma kolona inducirajući ciklo-oksigenazu 2(217). *Enterococcus faecalis* vanstaničnom proizvodnjom slobodnih radikala kisika uzrokuje oštećenja DNA i potiče karcinogenezu(218).

Mikrobiota indirektno djeluje na razvoj karcinoma metabolizmom ksenobiotika(219). Brojne oralno unesene tvari podliježu prvom metabolizmu od strane crijevnih bakterija, prije tzv. metabolizma prvog prolaska koji se odvija u jetri(219). Tim mehanizmom brojnim potencijalno karcinogenim tvarima se može smanjiti karcinogeni učinak, a druge tvari mogu biti metabolizirane u karcinogene produkte(220). Fekalna mikrobiota metabolizira i određene kemoterapeutike upućujući na potrebu profiliranja strukture fekalne mikrobiote u osoba na kemoterapiji s ciljem postizanja što boljeg odgovora na terapiju(221).



### 3.5 Sindrom iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog crijeva je funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog sustava karakteriziran abdominalnom boli i proljevom i/ili opstipacijom. IBS je uzrokovan genetičkim i okolišnim faktorima uz važan učinak psihosocijalnih čimbenika te zahvaća oko 11% svjetske populacije(222). Bolest je povezana s radom na rukovodećim pozicijama i kompleksnim poslovima te je češća u ženskog spola(223). Iako postoje i određene razlike između razvijenih država i država u razvoju u incidenciji IBS-a, teško je definirati jesu li one uzrokovane razlikama u socioekonomskom statusu i vrsti posla ili slabijim traženjem zdravstvene zaštite i njenom lošijom dostupnošću(222).

Fekalna mikrobiota mijenja se pod utjecajem naslijeđa, prehrane, stresa, uporabe antibiotika i raznih drugih čimbenika. Budući da fekalna mikrobiota djeluje na brojne metaboličke, imunosne i neurološke funkcije vjeruje se da su promjene mikrobiote važan patogenetski korak u razvoju IBS-a. U ranom razvoju fekalna mikrobiota regulira aktivnost osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda, ali i stres mijenja crijevnu mikrobiotu(84,86). Promjena crijevne mikrobiote uvjetovana stresom moguća je patogenetska veza između stresa i nastanka IBS-a.

Analizom studija koje su uspoređivale fekalnu mikrobiotu bolesnika s IBS-om i zdravih kontrola ustanovljene su određene razlike u zastupljenosti pojedinih grupa bakterija. Značajna razlika koja je uočena u više različitih studija bila je smanjena prisutnost roda *Bifidobacterium*(224). Suplementacija *Bifidobacterium longum* povezana je sa smanjenim otpuštanjem kortizola i smanjenim doživljajem stresa(225). Druge vrste roda *Bifidobacterium* poboljšavaju kliničko stanje pacijenata s IBS-om(226). Vjeruje se da je taj učinak u vezi s prethodno opisanim poboljšanjem funkcije crijevne barijere i inhibicijom upalne reakcije koje su povezane s djelovanjem *Bifidobacterium*, ali i povećanjem bioraspoloživosti vitamina D koji poboljšava kliničko stanje pacijenata s IBS-om(227,228). Druga razlika koja je uočena u više studija je povećanje omjera *Firmicutes/Bacteroidetes* karakteristično i za pretilost(224). Pretilost je povezana s poremećenom funkcijom mukozno – epitelne barijere i posljedičnim prodorom bakterija u mukozu te upalnom reakcijom. Smanjene razine bakterije *Collinsella aerofaciens* povezane s nižim rizikom karcinoma kolona uz povećane razine *Ruminococcus torques*, bakterije povezane s Crohnovom bolešću primjer su disbioza zajedničkih za funkcionalne i strukturne bolesti gastrointestinalnog sustava(229).

Preosjetljivost na crijevnu distenziju karakteristično je obilježje IBS-a. Na mišjim modelima transferom fekalne mikrobiote miševa s IBS-om GF miševima uočen je nastanak hipersenzibilnosti i u GF miševa(230). Fekalna mikrobiota miševa s IBS povezana je s nižim razinama roda *Bifidobacterium*, što je u korelaciji s prethodno opisanim studijama, i višim razinama sulfat – reducirajućih bakterija i porodice *Enterobacteriaceae*(230). Sulfat – reducirajuće bakterije etiološki su vezane i uz upalne bolesti crijeva, posebice ulcerozni kolitis, ukazujući na patogenetsku ulogu crijevne upale u nastanku IBS-a(110). Jednak učinak dobio se i u studiji s transferom fekalne mikrobiote ljudi oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva sa simptomima proljeva(231). U miševa koji su primili takvu mikrobiotu ustanovljeno je ubrzano pražnjenje crijeva, poremećaj funkcije crijevne barijere, razvoj upalne reakcije u kolonu te sklonost anksioznom ponašanju(231). Učinak upalne reakcije kao etiološkog faktora nastanka IBS-a očituje se i visokom incidencijom post – infektivnog sindroma iritabilnog crijeva nakon bakterijskih gastrointestinalnih infekcija(232).

Prisutnost bakterija koje proizvode butirat i metan smanjena je u pacijenata s IBS-om dominiranim proljevom ili u mješanom obliku IBS-a(233). Patogenetski mehanizmi koji su u korelaciji sa smanjenjem tih bakterijskih populacija su: povećana propusnost crijevne barijere uslijed nedostatka butirata te nakupljanje vodika koji uzrokuje distenziju crijeva zbog izostanka ugradnje vodika u metan(233).

Fekalna mikrobiota usko je povezana uz ENS i djeluje direktno na neurone i mišićne stanice djelujući tako na crijevni motilitet. Crijevne bakterije bitne su za homeostazu intestinalnih glijalnih stanica, potpornih stanica neurona(234). *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, koje su često smanjene prisutnosti u osoba s IBS-om, imaju sposobnost proizvodnje GABA – inhibitornog neurotransmitera povezujući njihov manjak s povećanim crijevnim motilitetom u pacijenata s dijarealnim tipom IBS-a(235,236). Serotoninergički sustav u crijevu ,koji je pod velikim utjecajem crijevne mikroflore, povezuje se s pronociceptivnim odgovorom i pogoršanjem visceralne boli u pacijenata s IBS-om(237).

Animalne studije na GF miševima i miševima koji su bili izloženi djelovanju antibiotika u ranom postnatalnom razdoblju pokazuju veću osjetljivost za visceralnu bol(238,239).

Izloženost stresu u ranom postnatalnom razdoblju također djeluje na strukturu mikrobiote te povećava visceralnu osjetljivost(240). Primjenom antibiotika s definiranim eubiotičkim učinkom, poput rifaksimina, postignut je povoljan učinak u vidu smanjenja visceralne osjetljivosti na animalnim modelima(241).

### 3.6 Neurološke i psihijatrijske bolesti

Fekalna mikrobiota u ranom posnatalnom razvoju djeluje na ekspresiju gena bitnih za sinaptičku plastičnost i uspostavu normalne aktivnosti osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda(80,84). Većina serotonina iz ljudskog tijela proizvede se u crijevu, a djelovanje serotonina regulirano je metaboličkim proizvodima crijevnih bakterija, posebice acetatom(242). Crijevna mikroflora proizvodnjom SCFA potiče i proizvodnju serotonina djelujući na enterokromafine stanice(93,243). Vežina neuropsihijatrijskih bolesti je multifaktorijalna s raznim neurološkim, psihološkim, neuroendokrinim, neuroinflamatornim i drugim faktorima na koje crijevna mikrobiota može utjecati.

Depresija je psihijatrijska bolest kompleksne etiologije za koju su karakteristična određena obilježja poput poremećene osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i stanje kronične upale niskog intenziteta. U usporedbi sa zdravom populacijom osobe s depresijom imaju povišene razine proupalnih citokina poput IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  te C – reaktivnog proteina(244). Pacijenti s depresijom imali su znatno viši kiurenin/triptofan omjer – parametar razvoja upalne reakcije i potencijalnog nakupljanja neurotoksičnih produkata(244,245). U istoj studiji analizom fekalne mikrobiote ustanovljena je veća prisutnost porodice *Thermoanaerobacteriaceae* i rodova *Eggerthella*, *Holdemania*, *Gelria*, *Turicibacter*, *Paraprevotella* i *Anaerofilum* uz smanjen uz prisutnost porodice *Prevotellaceae* i rodova *Prevotella* i *Dialister* te uz općenito smanjenje mikrobne raznolikosti(244). Transplantacijom fekalne mikrobiote tih pacijenata GF miševima inducira u miševa ponašanje slično depresivnom i promjena biokemijskih parametara slična onoj koja je prisutna u ljudi s depresijom ukazujući na važnu ulogu fekalne mikrobiote u patogenezi depresije(244). Povezanost fekalne mikrobiote i psiholoških faktora u nastanku psihijatrijskih bolesti poput anksioznosti i depresije očituje se u i u pokusima s GF miševima kod kojih su u odrasloj dobi zamijećeni anksiozno – depresivni obrasci ponašanja te određeni neurološki biljezi navedenih bolesti poput smanjene ekspresije BDNF(80,81). Studije koje su dokazale povezanost izloženosti stresu u ranom postnatalnom razdoblju i nastanka visceralne hiperalgezije povezuju rani stres i s anksioznim obrascima ponašanja na animalnim modelima(240). Uloga fekalne mikrobiote ispituje se i u brojnim drugim psihijatrijskim bolestima, poput autizma, u kojima su ispitivanjima dokazani pozitivni učinci primjene probiotika, ali nužno je provesti dodatne studije kako bi se bolje definirala korelacija ili uzročno – posljedični odnos između crijevnog mikrobiote i autizma(246).

Poremećaj sinteze BDNF-a tipičan je nalaz u neurodegenerativnim bolestima i postavlja hipotezu o vezi između mikrobiote i neurodegenerativnih bolesti(247). Mikrobiota je bitna i za sazrijevanje i funkciju mikroglije u CNS-u(248). Za sazrijevanje mikroglije posebno je bitno djelovanje SCFA na FFAR-2 povezujući izostanak crijevnih bakterija koje proizvode SCFA i poremećaj funkcije mikroglije koji je često prisutan u neurodegenerativnim bolestima(248). Starija životna dob – vodeći rizični čimbenik za nastanak neurodegenerativnih bolesti karakterizirana je promjenom strukture fekalne mikrobiote(249). U starijoj dobi javlja se stanje kronične upale slično kroničnoj upali u metaboličkom sindromu i posredovano je smanjenom prisutnošću iste bakterijske vrste, a to je *Faecalibacterium prausnitzii*(250).

Stanje kronične upale dovodi do poremećaja funkcije krvno – moždane barijere, a posebno se ističe učinak lipopolisaharida na smanjenje izljeva amiloida  $\beta$  iz mozga uz što uz povećanu proizvodnju u neuronima dovodi do nakupljanja amiloida  $\beta$  u mozgu(251). Infekcija s *Helicobacter pylori* povezuje se s ubrzanom progresijom Alzheimerove bolesti djelovanjem proupalnih medijatora na krvno – moždanu barijeru(252).

Promjene fekalne mikrobiote prisutne su i u drugim neurodegenerativnim bolestima poput Parkinsonove bolesti. Karakteristične promjene su smanjena prisutnost roda *Prevotella* i vrste *Clostridium coccoides* te više bakterija roda *Lactobacillus*(253,254). Smanjene vrijednosti proteina koji veže LPS u pacijenata s Parkinsonovom bolesti ukazuju na povećanu crijevnu permeabilnost za LPS(254). GF miševi karakterizirani su promijenjenim metabolizmom dopamina i rasporedom dopaminskih receptora u mozgu. U odnosu na CONV-R miševe GF miševi pokazuju veću ekspresiju dopaminskih receptora u hipokampusu, ali nižu u bazalnim ganglijima – strukturama čiji poremećaj funkcije dovodi do motoričkih simptoma Parkinsonove bolesti(80).

Na mišjem modelu s povećanom ekspresijom  $\alpha$ Syn ( $\alpha$ -sinukleina) zapažena je veća sklonost razvoja Parkinsonove bolesti u miševa koji su primili fekalnu mikrobiotu od pacijenata s Parkinsonovom bolesti u odnosu na one koji su primili fekalnu mikrobiotu od zdravih ljudi(255). Pozitivni učinci pojedinih antibiotika, a posebice probiotika na Parkinsonovu bolest jednim velikim dijelom su uzrokovani djelovanjem na strukturu crijevne mikroflore. Mehanizmi uključuju povećanu proizvodnju L-DOPA, proizvodnju vitamina s antioksidativnim svojstvima i šire promjene fekalne mikrobiote(256).

Budući da je česta karakteristika disbioze kronična upalna reakcija niskog intenziteta, proučavan je utjecaj mikrobiote i na neurološke bolesti upalne etiologije poput multiple skleroze. U studijama nije ustanovljena značajna razlika u raznolikosti mikrobiote između pacijenata s multiplom sklerozom i zdravih pojedinaca, ali uočene su razlike u određenim bakterijskim rodovima za koje je teško definirati jesu li posljedica imunomodulatorne terapije(257).

## 4. Terapijska primjena prebiotika, probiotika i transplantacije fekalne mikrobiote

Fekalna mikrobiota djeluje na brojne fiziološke i patološke procese. Iz tog razloga u posljednje vrijeme se intenzivno istražuju mogućnosti terapijskog utjecaja na crijevnu mikrofloru s ciljem postizanja što boljeg terapijskog učinka u mnogim bolestima. Načini na koji se terapijski učinak pokušava ostvariti uključuju primjenu prebiotika, probiotika te transplantaciju fekalne mikrobiote.

### 4.1 Prebiotici

Definicija prebiotika u prošlosti bila je ograničena na supstrate koji stimuliraju rodove *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*(258). Danas je definicija proširena i uključuje sve supstrate koji se mogu iskoristiti od strane mikrobiote u svrhu postizanja pozitivnih učinaka na zdravlje(258). Supstrati s definiranim prebiotičkim učinkom su fruktooligosaharidi, galaktooligosaharidi i inulin. To su supstrati koje metaboliziraju bakterije roda *Bifidobacterium* te oni potiču proliferaciju *Bifidobacterium* koja se povezuje s pozitivnim učincima na zdravlje(259). Druge, manje istražene tvari, poput polifenola jednako tako se metaboliziraju od bifidobakterija i posjeduju prebiotička svojstva(260). Pozitivni učinak dojenja na strukturu fekalne mikrobiote i zdravlje dojenčadi ostvaruje se prebiotičkim svojstvima oligosaharida majčina mlijeka(261). Metabolizam složenih ugljikohidrata koji su sastav prebiotika veže se i uz povećanu proizvodnju SCFA jer se proizvedeni laktat i acetat mogu upotrijebiti za sintezu butirata i propionata(17).

Razlike u fekalnoj mikrobioti djece rođene carskim rezom i vaginalnim putem povezane su s većom učestalošću alergijskih reakcija u djece rođene carskim rezom(59). Nadalje, dojenje je utječe na strukturu fekalne mikrobiote i djeluje protektivno na nastanak alergija. Studije koje su analizirale učinak prebiotičke suplementacije oligosaharidima na fekalnu mikrobiotu dojenčadi i sklonost nastanku alergijskih reakcija ustanovile su sličnu strukturu mikrobiote u djece koja su dojena i djece koja su primala prebiotičku suplementaciju te u obje grupe nižu incidenciju alergija u odnosu na grupu koja je primala standardni mliječni pripravak za dojenčad(262,263).

Prebiotička suplementacija inulinom ili GOS poboljšava i apsorpciju kalcija u crijevu(264,265). Potencijalni mehanizmi kojima se postiže povećana apsorpcija uključuju

proliferaciju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* spp. koje proizvode laktat i acetat te potiču proizvodnju SCFA(266). Kiseli pH poboljšava apsorpciju kalcija u tankom crijevu, a butirat prehranom enterocita stimulira njihovu proliferaciju te dovodi do povećanja apsorpcijske površine(266).

Inulin i oligofruktoza korisni su za pacijente s konstipacijom te su u više studija povezani s povećanjem tjednog broja stolica(267,268). U pacijenata s IBS-om dijeta s niskim sadržajem fermentabilnih oligosaharida povezana je s kliničkim poboljšanjem(269). Međutim, takva prehrana snižava razinu bifidobakterija te bi se trebala prakticirati uz probiotičku suplementaciju(269).

Učinak primjene prebiotika na upalnu bolest crijeva nije istražen kao za probiotike, ali postoje studije koje povezuju određene prebiotike s benefitima u pacijenata s upalnim bolestima crijeva. *Plantago ovata* sjemenke su po sastavu vlakna koja metaboliziraju crijevne bakterije i u randomiziranom kliničkom ispitivanju pokazale su sličan učinak na održavanje remisije ulceroznog kolitisa kao i terapija mesalaminom(270). Primjena oligofruktoze povezana je s poboljšanjem simptoma i smanjenim vrijednostima fekalnog kalprotektina u pacijenata s ulceroznim kolitisom(271). U studijama koje su uspoređivale učinak probiotika, prebiotika i kombinacije prebiotika i probiotika najveći učinak na poboljšanje simptoma ulceroznog kolitisa ostvaren je primjenom kombinacije prebiotika i probiotika(272). Rezultati primjene probiotika u Crohnovoj bolesti su slabiji i manje konzistentni(273).

Učinak disbioze u pretilosti na crijevnu permeabilnost smanjuje se primjenom GOS-a(274). Primjena GOS-a povezana je i s drugim pozitivnim učincima na zdravlje pretilih ljudi poput povećanja razine IgA, inzulinske osjetljivosti i HDL-a te smanjenja razine fekalnog kalprotektina, C – reaktivnog proteina u plazmi i LDL-a(275–277). Osim poboljšanja funkcije crijevne barijere određeni učinak na poboljšanje biokemijskih parametara može se pripisati i supresiji apetita djelovanjem SCFA(20).

## 4.2 Probiotici

Prema definiciji Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih Naroda i Svjetske zdravstvene organizacije probiotici su „živi mikroorganizmi koji primjenjeni u adekvatnoj količini pridonose poboljšanju zdravlja domaćina“(278). Najčešće korišteni probiotici su bakterijske vrste *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. i kvasci *Saccharomyces* spp. Prebiotici i probiotici na slične načine dovode do korisnih učinaka na zdravlje domaćina. Prebiotici su supstrati koje crijevne bakterije koriste za svoju proliferaciju, a primjenom probiotika direktno unosimo mikroorganizme koji djeluju pozitivno na zdravlje.

Najstarija i najistraženija uloga probiotika je u protekciji od nastanka proljeva povezanog s primjenom antibiotika. Primjena probiotičkih pripravaka, posebice *Saccharomyces boulardi* i *Lactobacillus rhamnosus*, povezana je s do 50% smanjenjem rizika od nastanka postantimikrobnog proljeva(279). Smanjenje incidencije proljeva povezanog s antimikrobnom terapijom postiže se i konzumacijom proizvoda koji sadrže određene bakterije kao što je jogurt, pri čemu je izraženiji učinak ostvaren primjenom bio jogurta u odnosu na komercijalni(280). Probiotici su učinkoviti i u prevenciji proljeva uzrokovanog *C. difficile* u odraslih i djece(281).

Probiotici se rutinski primjenjuju kao terapija i prevencija akutnog gastroenteritisa u djece, ali rezultati studija koje su analizirale učinak primjene probiotika u navedenoj indikaciji nisu posve konzistentni(282). Najkonzistentniji rezultati dobiveni su za primjenu *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Saccharomyces boulardii*(283). Primjena probiotika učinkovita je i u prevenciji nekrotizirajućeg enterokolitisa u nedonoščadi(284).

*Lactobacillus rhamnosus* GG poboljšava funkciju epitelne barijere čija je disfunkcija važna komponenta funkcionalnih i upalnih poremećaja crijeva, kao i metaboličkog sindroma(285). *Lactobacillus* spp. povezani su i s rezistencijom od infekcije enteropatogenim sojem *E. coli*, a njihova suplementacija prilikom primjene trojne terapije za eradikaciju infekcije *Helicobacter pylori* povećava učinkovitost trojne terapije(286,287).

Probiotička suplementacija dovodi do povećane proizvodnje SCFA te posljedično do korisnih učinaka na zdravlje u onim bolestima za koje je karakteristično smanjenje SCFA producirajuće bakterijske populacije(288). Tako je primjena *E. coli* Nissle 1917 jednako učinkovita u indukciji remisije i prevenciji relapsa upalnih bolesti crijeva, a VSL#3 probiotička smjesa učinkovitija od same primjene mesalazina(289). *Lactobacillus* i



*Saccharomyces boulardii* probiotici pokazali su učinkovitost u održavanju stanja remisije u upalnoj bolesti crijeva(290). Specifična primjena *Faecalibacterium prausnitzii* i drugih butirata – producirajućih bakterija *in vitro* poboljšava funkciju epitelne barijere i proizvodnju SCFA(291).

Premda prehrana siromašna fermentabilnim oligosaharidima dovodi do poboljšanja simptoma IBS-a, suplementacija određenim probioticima također djeluje pozitivno(292). Značajniji učinak ostvaren je primjenom probiotika koji su sadržavali više bakterijskih vrsta kroz vremenski period dulji od 8 tjedana u odnosu na primjenu jednovrsnih probiotika kroz kraći vremenski period(292).

Učinci probiotika preko povećanja proizvodnje SCFA i djelovanjem na crijevnu barijeru i imunosti sustav povezani su i s benefitima primjene probiotika u metaboličkom sindromu(293). Probiotici su povezani sa smanjenjem tjelesne težine u pretilih žena(294) te sa smanjenjem razine triglicerida i povećanjem razine HDL-a u ljudi s normalnim do blago povišenim vrijednostima kolesterola ukazujući na potencijalnu ulogu probiotika u prevenciji nastanka hiperkolesterolemije i metaboličkog sindroma(295). Laktat – producirajuće bakterije poboljšavaju inzulinsku osjetljivost u miševa na prehrani bogatoj mastima(296).

U *in vitro* studijama bakterije koje proizvode mliječnu kiselinu sprječavaju proliferaciju tumorskih stanica kolona te štite od DNA oštećenja(297,298). *Clostridium butyricum* i *Bacillus subtilis* – bakterije pretpostavljenog antitumorskog učinka na mišjim modelima inhibiraju nastanak kolorektalnog karcinoma(299). Jednak učinak opažen je i primjenom butirata – producirajuće bakterije *Butyrivibrio fibrisolvens*(300). Primjena *Bifidobacterium lactis* u ljudi s karcinomom kolona nije dovela do učinka sličnom opisanom na *in vitro* i animalnim modelima te su potrebne daljnje studije i studije u kojima će se ispitivati učinci drugih probiotika(301). Osim direktnog učinka na kolorektalni karcinom promjene fekalne mikrobiote mijenjaju i metabolizam kemoterapeutika što je dodatni aspekt koji treba razmatrati u interakciji fekalne mikrobiote i kolorektalnog karcinoma(221).

### 4.3 Transplantacija fekalne mikrobiote

Transplantacija fekalne mikrobiote postupak je kojim se pripremljeni fekalni materijal donora daje primaocu. Priprema fekalnog materijala uključuje miješanje fekalnog materijala donora s oko 150 mL fiziološke otopine i dodatno filtriranje. Tako pripremljeni materijal može se primjenjivati u svježem ili smrznutom obliku. Meta-analize i randomizirana klinička istraživanja u kojima je uspoređivana učinkovitost smrznutog i svježeg materijala ne nalaze značajne razlike u učinkovitosti(302–304). Pripremljeni materijal može se donoru dati kroz gornji dio gastrointestinalnog sustava primjenom nazogastrične, nazojejunalne ili nazoduodenalne tube ili oralne kapsule te kroz donji dio gastrointestinalnog sustava primjenom klizme ili endoskopski prilikom kolonoskopije(305). Svi putevi primjene su gotovo jednako učinkoviti osim klizme kod koje je problem što doseže samo do splenične fleksure kolona(306).

Učinak transplantacije fekalne mikrobiote najviše je ispitivan za pseudomembranozni kolitis uzrokovan *C. difficile*. To je bolest koja se najčešće pojavljuje nakon primjene antibiotika koji djelovanjem na simbiotsku fekalnu mikrobiotu stvara pogodan mikrookoliš za proliferaciju *C. difficile*. Meta-analiza studija koje su istraživale učinak FMT na klostridijski proljev dovodi do zaključka kako je FMT vrlo učinkovita terapija za liječenje klostridijskog proljeva refraktornog na standardno liječenje, kao i rekurentnog proljeva uzrokovanog infekcijom *C. difficile*(307). FMT učinkovitija je za tu indikaciju od primjene vankomicina, a 4% veća učinkovitost ostvarena je davanjem FMT kroz donji dio gastrointestinalnog sustava(307). Vrlo visoka učinkovitost uz najčešće blage nuspojave poput abdominalne neugode, mučnine i povraćanja razlog su rutinske primjene FMT u liječenju *C. difficile* infekcije(308).

Upalne bolesti crijeva karakterizirane su nekontroliranom upalnom reakcijom u crijevu, najvjerojatnije usmjerenom prema antigenima crijevnih bakterija. Kako je struktura crijevne mikrobiote karakteristično promijenjena u upalnim bolestima crijeva, transplantacija fekalne mikrobiote u tim stanjima pokušaj je uspostavljanja eubiotskog stanja. FMT je učinkovita u indukciji remisije upalnih bolesti crijeva, posebice ulceroznog kolitisa(309). Iako su neke studije povezivale pogoršanje upalnih bolesti crijeva s FMT, rizik pogoršanja je marginalan i teško ga je povezati kao direktnu posljedicu FMT(310).

Primjena FMT u liječenju IBS znatno je slabije proučavana nego primjena u upalnim bolestima crijeva ili klostridijskom proljevu. Ipak, postoje studije koje pokazuju učinkovitost primjene FMT u liječenju IBS-a jednaku učinkovitosti dijetne siromašne s fermentabilnim ugljikohidratima(311,312). Osim poboljšanja simptoma, nakon transplantacijom fekalne mikrobiote u primaoca je postignuta struktura fekalne mikrobiote gotovo jednaka onoj u donora(312).

Primjena i učinkovitost FMT u drugim indikacijama nije istraživana kao za prethodne 3 indikacije. U današnje doba epidemije pretilosti i metaboličkog sindroma sve je veći interes o mogućem učinku FMT na poboljšanje određenih komponenti metaboličkog sindroma. Transfer fekalne mikrobiote muškaraca urednog indeksa tjelesne mase pretilim muškarcima dovodi do poboljšanja inzulinske osjetljivosti u pretilih muškaraca(313). Interes o benefitima FMT seže i u područje neurologije te je tako primjećen pozitivan učinak FMT na motoričke simptome pacijenata s Parkinsonovom bolesti(314). Obzirom da je kronična primjena antibiotika povezana s većim rizikom kolorektalnog karcinoma(315), a na nastanak kolorektalnog karcinoma utječu i promjene u crijevnoj mikroflori razmatra se i mogućnost primjene FMT u liječenju i prevenciji kolorektalnog karcinoma. Pozitivni učinak već je primjećen u primjeni kod oboljelih od metastatskog melanoma refrakternog na imunoterapiju(316). Jednako kao i kod probiotika i prebiotika, potencijalni benifiti moduliranja crijevne mikrobiote u onkoloških bolesnika povezani su i metabolizmom kemoterapeutika.

## 5. Zaključak

Fekalna mikrobiota složeni je ekosustav u ljudskom organizmu s brojnim ulogama u održavanju zdravlja i prevenciji bolesti, ali i u nastanku određenih bolesti u slučaju disbioze. Kao i funkcija drugih organa i cjelokupnog organizma, fekalna mikrobiota je pod velikim utjecajem naslijeđa i okolišnih čimbenika. Brojni okolišni čimbenici koji djeluju na crijevnu mikrofloru velikim su dijelom uvjetovani ljudskim prehranbenim navikama, mjestom stanovanja i drugim čimbenicima podložnim promjeni. Učinak prehrane na razvoj i progresiju brojnih bolesti već je temeljito istražen, a za mnoge od tih bolesti je istraživani način na koji promjene crijevne mikrobiote mogu utjecati na te bolesti. Prehrana i crijevna mikrobiota u uzajamnom su međudnosu te se struktura crijevne mikrobiote značajno mijenja u populacija i pojedinaca u ovisnosti o unosu specifičnih nutrijenata kao što su prehranbena vlakna, masti, životinjske bjelančevine i drugim.

Crijevna mikrobiota tema je koja je intenzivno istraživana u posljednjim godinama. Promjene strukture i raznolikosti crijevne mikrobiote dovode se u vezu s vrlo velikim spektrom bolesti koje uključuju bolesti gastrointestinalnog sustava, ali i brojne bolesti koje nisu direktno vezane uz gastrointestinalni sustav kao što su komponente metaboličkog sindroma, sklonost razvoju preosjetljivosti te neurološke bolesti. Patofiziološki mehanizmi kojima crijevne bakterije i drugi crijevni mikroorganizmi ostvaruju navedene funkcije u zdravlju i bolesti su vrlo složeni i opsežni i razlikuju se ovisno o sojevima. Značajan učinak na prevenciju upale ustanovljen je za bakterije koje posjeduju sposobnost proizvodnje SCFA. Antiupalna svojstva takvih bakterijskih sojeva povezana su s zaštitom od nastanka upalnih bolesti crijeva, ali i metaboličkog sindroma koji je obilježen kroničnom upalom niskog intenziteta. SCFA producirajuće bakterije nisu jedine koje se povezuju sa zaštitom od bolesti, ali rezultati studija za njih su najkonzistentniji.

Fekalna mikrobiota vrlo je popularna tema znanstvenih istraživanja u zadnjih 10 godina. Prema rezultatima brojnih provedenih studija i metaanaliza neupitno je da fekalna mikrobiota ima vrlo važnu funkciju u ljudskom organizmu. Terapijsko djelovanje na strukturu fekalne mikrobiote u smislu primjene prebiotika, probiotika i transplantacije fekalne mikrobiote učinkovito je u brojnim kliničkim indikacijama te je u rutinskoj primjeni u mnogim zemljama. Dodatna saznanja o funkcijama fekalne mikrobiote, koja će se dobiti daljnjim studijama, dovest će do boljeg definiranja uloge fekalne mikrobiote u zdravlju i bolesti te njene potencijalne terapijske primjene.

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem, prije svega, svom mentoru doc. dr. sc. Nevenu Baršiću na savjetima, brojnim materijalima i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

Cijeloj svojoj obitelji, roditeljima Dijani i Petru, bratu Jerki, bakama i djedovima i ostatku obitelji te svojoj djevojci Steli želim zahvaliti na bezgraničnoj potpori i podršci za vrijeme studija. U trenutcima kada mi je bilo najteže na njih sam se uvijek mogao osloniti. Bez njih ne bih upravo završavao studij medicine.

Zahvaljujem i svim prijateljima i kolegama s kojima sam studirao na svemu što smo zajedno doživjeli u ovih 6 godina studija.

## 7. Literatura

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biol.* 2016 Aug 19;14(8):e1002533.
2. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PLoS Biol.* 2010;8(7):e1000528. :5.
3. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Can Med Assoc J.* 2013 Mar 19;185(5):385–94.
4. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O’Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017 Dec;5(1):4.
5. Hollister EB, Riehle K, Luna RA, Weidler EM, Rubio-Gonzales M, Mistretta T-A, et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome.* 2015 Dec;3(1):36.
6. Jandhyala SM. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787.
7. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2013;453:124–31. :16.
8. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, et al. Rethinking “Enterotypes”. *PLoS Biol.* 2017;15(10):e1005413. :10.
9. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell.* 2014 Nov;159(4):789–99.
10. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferri F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition. *PLoS Biol.* 2017;15(10):e1005413. :8.
11. Zhao J, Zhang X, Liu H, Brown MA, Qiao S. Dietary Protein and Gut Microbiota Composition and Function. *Curr Protein Pept Sci.* 2018 Nov 28;20(2):145–54.
12. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1526–31.
13. He Y, Wu W, Zheng H-M, Li P, McDonald D, Sheng H-F, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med.* 2018 Oct;24(10):1532–5.

14. Morrison DJ. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *GUT MICROBES*. :12.
15. ROEDIGER WEW. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. :6.
16. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *17(12):10*.
17. Louis P, Young P, Holtrop G, Flint HJ. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environ Microbiol*. 2010 Feb;12(2):304–14.
18. Hosseini E, Grootaert C, Verstraete W, Van de Wiele T. Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut: *Nutrition Reviews® Vol. 69(5):245-258. Nutr Rev*. 2011 May;69(5):245–58.
19. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, Scott KP, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J*. 2014 Jun;8(6):1323–35.
20. Sleeth ML, Thompson EL, Ford HE, Zac-Varghese SEK, Frost G. Free fatty acid receptor 2 and nutrient sensing: a proposed role for fibre, fermentable carbohydrates and short-chain fatty acids in appetite regulation. *Nutr Res Rev*. :11.
21. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*. 2003 Feb;62(1):67–72.
22. Fusaro M, Gallieni M, Porta C, Nickolas TL, Khairallah P. Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health. *J Nephrol*. 2020 Apr;33(2):239–49.
23. Karl JP, Meydani M, Barnett JB, Vanegas SM, Barger K, Fu X, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2017 Oct;106(4):1052–61.
24. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013 Apr;24(2):160–8.
25. Magwira CA, Kullin B, Lewandowski S, Rodgers A, Reid SJ, Abratt VR. Diversity of faecal oxalatedegrading bacteria in black and white South African study groups: insights into understanding the rarity of urolithiasis in the black group. *J Appl Microbiol*. 2012;11.
26. Ogawa J, Kishino S, Ando A, Sugimoto S, Mihara K, Shimizu S. Production of conjugated fatty acids by lactic acid bacteria. *J Biosci Bioeng*. 2005 Oct;100(4):355–64.

27. Brown JM, McIntosh MK. Conjugated Linoleic Acid in Humans: Regulation of Adiposity and Insulin Sensitivity,1,2. 2005;12.
28. ANR MicroObes consortium, ANR MicroObes consortium members, Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013 Aug 29;500(7464):585–8.
29. MetaHIT consortium, Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013 Aug;500(7464):541–6.
30. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, Tigchelaar EF, Maatman A, Dekens JAM, et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res*. 2015 Oct 9;117(9):817–24.
31. Wahlström A. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab*. :10.
32. Jones BV. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome. :6.
33. Zhu Y, Li F, Guo GL. Tissue-specific function of farnesoid X receptor in liver and intestine. *Pharmacol Res*. 2011 Apr;63(4):259–65.
34. Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous Bile Acids Are Ligands for the Nuclear Receptor FXR/BAR. *Mol Cell*. 1999 May;3(5):543–53.
35. Mueller M. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62:7.
36. Sayin SI. Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-beta-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist. *Cell Metab*. :11.
37. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*. 2016 Jul;535(7610):65–74.
38. Balmer ML, Schu CM, Li H, Cuenca M, Kovtonyuk LV, McCoy KD, et al. Microbiota-Derived Compounds Drive Steady-State Granulopoiesis via MyD88/TICAM Signaling. :12.
39. Khosravi A, Yáñez A, Price JG, Chow A, Merad M, Goodridge HS, et al. Gut Microbiota Promote Hematopoiesis to Control Bacterial Infection. *Cell Host Microbe*. 2014 Mar;15(3):374–81.
40. Deshmukh HS, Mei J. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. 2014;18.



41. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL, Gomez Perdiguero E, Geissmann F, Henri S, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014 Oct;15(10):929–37.
42. Smythies LE, Sellers M, Clements RH, Mosteller-Barnum M, Meng G, Benjamin WH, et al. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity. *J Clin Invest*. 2005 Jan 3;115(1):66–75.
43. Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, Burberry A, Kuffa P, Shaw MH, et al. NLRC4-driven interleukin-1 $\beta$  production discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. 2012;22.
44. Östman S, Rask C, Wold AE, Hultkrantz S, Telemo E. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. *Eur J Immunol*. 2006 Sep;36(9):2336–46.
45. Hooper LV, Stappenbeck TS, Hong CV, Gordon JI. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat Immunol*. 2003 Mar;4(3):269–73.
46. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337–41.
47. Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, Romanin DE, Serradell MA, Urdaci MC. Impact of Kefir Derived *Lactobacillus kefir* on the Mucosal Immune Response and Gut Microbiota. *J Immunol Res*. 2015;2015:1–12.
48. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 Jul 6;107(27):12204–9.
49. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569–73.
50. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. *Cell*. 2009 Oct;139(3):485–98.
51. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity*. 2009 Oct;31(4):677–89.
52. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MAE, Ng DCK, Slack E, Hapfelmeier S, et al. Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. *Immunity*. 2011 May;34(5):794–806.
53. Hirota K, Ahlfors H, Duarte JH, Stockinger B. Regulation and function of innate and adaptive interleukin-17-producing cells. *EMBO Rep*. 2012 Feb;13(2):113–20.

54. Talham GL, Jiang H-Q, Bos NA, Cebra JJ. Segmented Filamentous Bacteria Are Potent Stimuli of a Physiologically Normal State of the Murine Gut Mucosal Immune System. *INFECT IMMUN*. 1999;67:9.
55. Janzon A, Goodrich JK, Koren O, Waters JL, Ley RE. Interactions between the Gut Microbiome and Mucosal Immunoglobulins A, M, and G in the Developing Infant Gut. Gilbert JA, editor. *mSystems*. 2019 Nov 26;4(6):e00612-19, /msystems/4/6/msys.00612-19.atom.
56. Johansen F-E, Pekna M, Norderhaug IN, Haneberg B, Hietala MA, Krajci P, et al. Absence of Epithelial Immunoglobulin a Transport, with Increased Mucosal Leakiness, in Polymeric Immunoglobulin Receptor/Secretory Component–Deficient Mice. *J Exp Med*. 1999 Oct 4;190(7):915–22.
57. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal Microbial Diversity during Early-Life Colonization Shapes Long-Term IgE Levels. *Cell Host Microbe*. 2013 Nov;14(5):559–70.
58. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, Cascalho M, et al. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. *Immunity*. 2016 Mar;44(3):647–58.
59. Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(Suppl. 3):12–6.
60. Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatr Ann*. 2015 Nov 1;44(11):e265–9.
61. Kommineni S, Bretl DJ, Lam V, Chakraborty R, Hayward M, Simpson P, et al. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian GI tract. 2016;27.
62. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O’Toole PW, Hill C, Gahan CGM. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci*. 2007 May 1;104(18):7617–21.
63. Shkoporov AN, Hill C. Bacteriophages of the Human Gut: The “Known Unknown” of the Microbiome. *Cell Host Microbe*. 2019 Feb;25(2):195–209.
64. Rolfe RD. Role of Volatile Fatty Acids in Colonization Resistance to *Clostridium difficile*. *INFECT IMMUN*. 1984;45:7.
65. Bohnhoff M, Miller CP, Martin WR. RESISTANCE OF THE MOUSE’S INTESTINAL TRACT TO EXPERIMENTAL SALMONELLA INFECTION. :12.
66. Cherringtn’’M CA, Pearson GR. Short-chain organic acids at pH 5.0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation. :5.

67. Shin R, Suzuki M, Morishita Y. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. :6.
68. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 2015 Jan;517(7533):205–8.
69. Inagaki T, Moschetta A, Lee Y-K, Peng L, Zhao G, Downes M, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 Mar 7;103(10):3920–5.
70. Ducarmon QR, Zwitter RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2019 Jun 5;83(3):e00007-19, /mibr/83/3/MMBR.00007-19.atom.
71. Momose Y, Hirayama K, Itoh K. Competition for proline between indigenous *Escherichia coli* and *E. coli* O157:H7 in gnotobiotic mice associated with infant intestinal microbiota and its contribution to the colonization resistance against *E. coli* O157:H7. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008 Aug;94(2):165–71.
72. Deriu E, Liu JZ, Pezeshki M, Edwards RA, Ochoa RJ, Contreras H, et al. Probiotic Bacteria Reduce *Salmonella Typhimurium* Intestinal Colonization by Competing for Iron. *Cell Host Microbe*. 2013 Jul;14(1):26–37.
73. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut Microbiota: Role in Pathogen Colonization, Immune Responses and Inflammatory Disease. 2018;39.
74. Arike L, Holmén-Larsson J, Hansson GC. Intestinal Muc2 mucin O-glycosylation is affected by microbiota and regulated by differential expression of glycosyltransferases. *Glycobiology*. 2017 Jan 24;glycob;cwv134v1.
75. Zarepour M, Bhullar K, Montero M, Ma C, Huang T, Velcich A, et al. The Mucin Muc2 Limits Pathogen Burdens and Epithelial Barrier Dysfunction during *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium* Colitis. *Bäumler AJ, editor. Infect Immun*. 2013 Oct;81(10):3672–83.
76. Pickard JM, Maurice CF, Kinnebrew MA, Abt MC, Schenten D, Golovkina TV, et al. Rapid fucosylation of intestinal epithelium sustains host–commensal symbiosis in sickness. *Nature*. 2014 Oct;514(7524):638–41.
77. Furness JB. *The Enteric Nervous System*. John Wiley & Sons; 2008. 291 p.
78. Wang H-X, Wang Y-P. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373–80.
79. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. :7.

80. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Feb 15;108(7):3047–52.
81. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 2011 Aug;141(2):599-609.e3.
82. Distrutti E, O'Reilly J-A, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, et al. Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the Age-Related Deficit in LTP. Sakakibara M, editor. *PLoS ONE*. 2014 Sep 9;9(9):e106503.
83. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Sep 20;108(38):16050–5.
84. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice: Commensal microbiota and stress response. *J Physiol*. 2004 Jul;558(1):263–75.
85. Bendtsen KMB, Krych L, Sørensen DB, Pang W, Nielsen S, Josefsen K, et al. Gut Microbiota Composition Is Correlated to Grid Floor Induced Stress and Behavior in the BALB/c Mouse. *PLOS ONE*. 2012;7(10):13.
86. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011 Mar;25(3):397–407.
87. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1288–95.
88. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci*. 2011 May 10;108(19):8030–5.
89. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Nardo GD, De Giorgio R, et al. Interactions Between Commensal Bacteria and Gut Sensorimotor Function in Health and Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Nov;100(11):2560–8.
90. Kamath PS, Phillips SF. Initiation of motility in canine ileum by short chain fatty acids and inhibition by pharmacological agents. *Gut*. 1988 Jul 1;29(7):941–8.
91. Yajima T. Contractile effect of short-chain fatty acids on the isolated colon of the rat. *J Physiol*. 1985 Nov 1;368(1):667–78.

92. Rondeau MP, Meltzer K, Michel KE, McManus CM, Washabau RJ. Short chain fatty acids stimulate feline colonic smooth muscle contraction. *J Feline Med Surg*. 2003 Jun;5(3):167–73.
93. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*. 2015 Apr;161(2):264–76.
94. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res*. 2012 Jun;27(6):1357–67.
95. Kunze WA, Mao Y, Wang B, Huizinga JD, Ma X, Forsythe P, et al. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med*. 2009 Aug 2;13(8b):2261–70.
96. Sobko T, Huang L, Midtvedt T, Norin E, Gustafsson LE, Norman M, et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract. *Free Radic Biol Med*. 2006 Sep;41(6):985–91.
97. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):903–13.
98. Wirthlin DJ, Cullen JJ, Spates ST, Conklin JL, Murray J, Caropreso DK, et al. Gastrointestinal Transit during Endotoxemia: The Role of Nitric Oxide. *J Surg Res*. 1996 Feb;60(2):307–11.
99. Abrams GD, Bishop JE. Effect of the Normal Microbial Flora on Gastrointestinal Motility. *Exp Biol Med*. 1967 Oct 1;126(1):301–4.
100. Wostmann B, Bruckner-Kardoss E. Development of cecal distention in germ-free baby rats. *Am J Physiol-Leg Content*. 1959 Dec 1;197(6):1345–6.
101. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017 Dec;390(10114):2769–78.
102. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*. 2018 Feb;11(1):1–10.
103. Lamas B, Richard ML, Leducq V, Pham H-P, Michel M-L, Da Costa G, et al. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat Med*. 2016 Jun;22(6):598–605.
104. Manichanh C. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006 Feb 1;55(2):205–11.

105. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2007 Aug 21;104(34):13780–5.
106. Elliott TR, Hudspith BN, Wu G, Cooley M, Parkes G, Quiñones B, et al. Quantification and Characterization of Mucosa-Associated and Intracellular *Escherichia coli* in Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Oct;19(11):2326–38.
107. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn’s disease. *Gastroenterology.* 2004 Aug;127(2):412–21.
108. Kotlowski R, Bernstein CN, Sepehri S, Krause DO. High prevalence of *Escherichia coli* belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2007 May 1;56(5):669–75.
109. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn’s disease involving the ileum. *ISME J.* 2007 Sep;1(5):403–18.
110. Rowan F, Docherty NG, Murphy M, Murphy B, Coffey JC, O’Connell PR. Desulfobrio Bacterial Species Are Increased in Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum.* 2010 Nov;53(11):1530–6.
111. Roediger WEW, Duncan A, Kapaniris O, Millard S. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: Implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1993 Mar;104(3):802–9.
112. Kushkevych I, Dordević D, Vítězová M. Possible synergy effect of hydrogen sulfide and acetate produced by sulfate-reducing bacteria on inflammatory bowel disease development. *J Adv Res.* 2021 Jan;27:71–8.
113. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1275–83.
114. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn’s disease: Abundance of *Faecalibacterium prausnitzii*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Apr;28(4):613–9.
115. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux J-J, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2008 Oct 28;105(43):16731–6.

116. Alameddine J, Godefroy E, Papargyris L, Sarrabayrouse G, Tabiasco J, Bridonneau C, et al. Faecalibacterium prausnitzii Skews Human DC to Prime IL10-Producing T Cells Through TLR2/6/JNK Signaling and IL-10, IL-27, CD39, and IDO-1 Induction. *Front Immunol.* 2019 Feb 6;10:143.
117. Michielan A, D’Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1–10.
118. Litvak Y, Byndloss MX, Tsohis RM, Bäumlér AJ. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol.* 2017 Oct;39:1–6.
119. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe.* 2015 May;17(5):662–71.
120. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O’Connell TM, Bunger MK, et al. The Microbiome and Butyrate Regulate Energy Metabolism and Autophagy in the Mammalian Colon. *Cell Metab.* 2011 May;13(5):517–26.
121. Schultsz C, van den Berg FM, ten Kate FW, Tytgat GNJ, Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology.* 1999 Nov;117(5):1089–97.
122. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P, Yetukuri L, Islam S, et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res.* 2010 May;51(5):1101–12.
123. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci.* 2004 Nov 2;101(44):15718–23.
124. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2007 Jan 16;104(3):979–84.
125. Hooper LV. Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine. *Science.* 2001 Feb 2;291(5505):881–4.
126. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. :5.
127. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci.* 2006 Jun 27;103(26):10011–6.
128. Arora T, Sharma R, Frost G. Propionate. Anti-obesity and satiety enhancing factor? *Appetite.* 2011 Apr;56(2):511–5.

129. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. Brennan L, editor. PLoS ONE. 2012 Apr 10;7(4):e35240.
130. Soliman MM, Ahmed MM, Salah-eldin A, Abdel-Aal AA-A. Butyrate regulates leptin expression through different signaling pathways in adipocytes. J Vet Sci. 2011;12(4):319.
131. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. Proc Natl Acad Sci. 2008 Oct 28;105(43):16767–72.
132. Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. Am J Physiol-Endocrinol Metab. 2011 Jan;300(1):E211–20.
133. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-Like Receptor 5. Science. 2010 Apr 9;328(5975):228–31.
134. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci. 2005 Aug 2;102(31):11070–5.
135. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec;444(7122):1027–31.
136. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr. 2011 Jul 1;94(1):58–65.
137. Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An Integrated View of Immunometabolism. Cell. 2018 Jan;172(1–2):22–40.
138. Brun P, Castagliuolo I, Leo VD, Buda A, Pinzani M, Palù G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 2007 Feb;292(2):G518–25.
139. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermúdez-Humarán LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. EMBO Mol Med. 2011 Sep;3(9):559–72.
140. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. Diabetes. 2007 Jul 1;56(7):1761–72.



141. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007 Oct 1;50(11):2374–83.
142. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2013 May 28;110(22):9066–71.
143. Ruan X, Shi H, Xia G, Xiao Y, Dong J, Ming F, et al. Encapsulated Bifidobacteria reduced bacterial translocation in rats following hemorrhagic shock and resuscitation. *Nutrition*. 2007 Oct;23(10):754–61.
144. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug 1;58(8):1091–103.
145. Dubé PE, Forse CL, Bahrami J, Brubaker PL. The Essential Role of Insulin-Like Growth Factor-1 in the Intestinal Tropic Effects of Glucagon-Like Peptide-2 in Mice. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):589–605.
146. Dubé PE, Rowland KJ, Brubaker PL. Glucagon-Like Peptide-2 Activates  $\beta$ -Catenin Signaling in the Mouse Intestinal Crypt: Role of Insulin-Like Growth Factor-I. *Endocrinology*. 2008 Jan 1;149(1):291–301.
147. Muccioli GG. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. 2010;15.
148. Zoppi S, Madrigal JLM, Pérez-Nievas BG, Marín-Jiménez I, Caso JR, Alou L, et al. Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type 1 receptor activation. :9.
149. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019 Oct 1;129(10):4050–7.
150. Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, et al. Acetate mediates a microbiome–brain– $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016 Jun;534(7606):213–7.
151. Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, et al. Bacterial Endotoxin Activity in Human Serum Is Associated With Dyslipidemia, Insulin Resistance, Obesity, and Chronic Inflammation. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1809–15.
152. Xiao H-B, Sun Z-L, Zhang H-B, Zhang D-S. Berberine inhibits dyslipidemia in C57BL/6 mice with lipopolysaccharide induced inflammation. *Pharmacol Rep*. 2012 Jul;64(4):889–95.

153. Appel LJ, Svetkey LP, Cutler JA. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med.* 1997;8.
154. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, 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.
155. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):2982.
156. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci.* 2019;16(6):872–81.
157. Huart J, Leenders J, Taminiou B, Descy J, Saint-Remy A, Daube G, et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension.* 2019 Oct;74(4):1005–13.
158. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure: The CARDIA Study. *Hypertension.* 2019 May;73(5):998–1006.
159. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, Bäckhed F, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4259–67.
160. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 Aug 24;7:381.
161. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome.* 2017 Dec;5(1):14.
162. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller N, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía E, Sierra J, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients.* 2018 Dec 27;11(1):51.
163. Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1191–8.
164. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012 Jan;3(1):1245.
165. Jie Z, Xia H, Zhong S-L, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017 Dec;8(1):845.

166. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Wang H, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019 Dec;7(1):68.
167. Brandsma E, Kloosterhuis NJ, Koster M, Dekker DC, Gijbels MJJ, van der Velden S, et al. A Proinflammatory Gut Microbiota Increases Systemic Inflammation and Accelerates Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019 Jan 4;124(1):94–100.
168. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr;472(7341):57–63.
169. Treacy E. Mutations of the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) cause trimethylaminuria, a defect in detoxication. *Hum Mol Genet*. 1998 May 1;7(5):839–45.
170. Tang WHW, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine *N*-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*. 2015 Jan 30;116(3):448–55.
171. Papandreou C, Moré M, Bellamine A. Trimethylamine *N*-Oxide in Relation to Cardiometabolic Health—Cause or Effect? *Nutrients*. 2020 May 7;12(5):1330.
172. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug;105(2):141–50.
173. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1;259(5091):87–91.
174. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec 15;112(12):1796–808.
175. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar 1;92(3):1023–33.
176. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):183–90.
177. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov 1;116(11):3015–25.

178. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct;490(7418):55–60.
179. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. Bereswill S, editor. *PLoS ONE*. 2010 Feb 5;5(2):e9085.
180. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. Federici M, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug 27;8(8):e71108.
181. Hansen CHF, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2285–94.
182. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading *Akkermansia muciniphila* and Several Short-Chain Fatty Acid–Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):54–62.
183. Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008 Jul;22(7):2416–26.
184. Ponziani FR, Zocco MA, D’Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491.
185. Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment: Asia-Pacific NAFLD guidelines. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):70–85.
186. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1877–87.
187. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, Buckley M, O’Mahony L, Shanahan F, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Nonalcoholic Steatohepatitis: Association with Toll-Like Receptor 4 Expression and Plasma Levels of Interleukin 8. *Dig Dis Sci*. 2011 May;56(5):1524–34.
188. Spruss A, Kanuri G, Wagnerberger S, Haub S, Bischoff SC, Bergheim I. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. 2009 Oct;50(4):1094–104.

189. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):571–9.
190. Boaru SG, Borkham-Kamphorst E, Tihaa L, Haas U, Weiskirchen R. Expression analysis of inflammasomes in experimental models of inflammatory and fibrotic liver disease. *J Inflamm.* 2012;9(1):49.
191. Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology.* 2011 Jul;54(1):133–44.
192. Seki E, De Minicis S, Österreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, et al. TLR4 enhances TGF- $\beta$  signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med.* 2007 Nov;13(11):1324–32.
193. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: A cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology.* 1995 Nov;22(5):1399–403.
194. Martínez-del Campo A, Bodea S, Hamer HA, Marks JA, Haiser HJ, Turnbaugh PJ, et al. Characterization and Detection of a Widely Distributed Gene Cluster That Predicts Anaerobic Choline Utilization by Human Gut Bacteria. Wright GD, editor. *mBio.* 2015 Apr 14;6(2):e00042-15.
195. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):601–9.
196. Yuan J, Chen C, Cui J, Lu J, Yan C, Wei X, et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab.* 2019 Oct;30(4):675-688.e7.
197. Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol.* 2015 Feb 1;91(2):1–9.
198. Silva HE. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep.* 2018;12.
199. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013 Jul;58(1):120–7.
200. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota: Boursier et al. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):764–75.

201. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017 May;25(5):1054-1062.e5.
202. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, Turrone S, Brigidi P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol.* 2012 Aug;20(8):385–91.
203. Cuisset L, Tichonicky L, Delpech M. A Protein Phosphatase Is Involved in the Inhibition of Histone Deacetylation by Sodium Butyrate. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 May;246(3):760–4.
204. Orchel A, Dzierżewicz Z, Parfiniewicz B, Weglarz L, Wilczok T. Butyrate-Induced Differentiation of Colon Cancer Cells Is PKC and JNK Dependent. *Dig Dis Sci.* 2005 Mar;50(3):490–8.
205. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metab.* 2014 Nov;20(5):779–86.
206. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Jan;56(1):184–96.
207. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3329.
208. Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid–microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):111–28.
209. Candela M. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):908.
210. Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, et al. Dysbiosis Signature of Fecal Microbiota in Colorectal Cancer Patients. *Microb Ecol.* 2013 Aug;66(2):462–70.
211. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis: Microbiota in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):648–57.
212. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* Potentiates Intestinal Tumorigenesis and Modulates the Tumor-Immune Microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013 Aug;14(2):207–15.
213. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012 Feb 1;22(2):299–306.

214. McCoy AN, Araújo-Pérez F, Azcárate-Peril A, Yeh JJ, Sandler RS, Keku TO. Fusobacterium Is Associated with Colorectal Adenomas. Goel A, editor. PLoS ONE. 2013 Jan 15;8(1):e53653.
215. Liang Q, Chiu J, Chen Y, Huang Y, Higashimori A, Fang J, et al. Fecal Bacteria Act as Novel Biomarkers for Non-Invasive Diagnosis of Colorectal Cancer. :35.
216. Ulger Toprak N, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of Bacteroides fragilis enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. Clin Microbiol Infect. 2006 Aug;12(8):782–6.
217. Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of Streptococcus gallolyticus infection in patients with colonic malignant disease. Lancet Infect Dis. 2013 Aug;13(8):719–24.
218. Wang X, Huycke MM. Extracellular Superoxide Production by Enterococcus faecalis Promotes Chromosomal Instability in Mammalian Cells. Gastroenterology. 2007 Feb;132(2):551–61.
219. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nat Rev Microbiol. 2016 May;14(5):273–87.
220. Nogacka AM, Gómez-Martín M, Suárez A, González-Bernardo O, de los Reyes-Gavilán CG, González S. Xenobiotics Formed during Food Processing: Their Relation with the Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2019 Apr 25;20(8):2051.
221. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2017 May;17(5):271–85.
222. Card T, Canavan C, West J. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol. 2014 Feb;71.
223. Grodzinsky E, Hallert C, Faresjö T, Bergfors E, Faresjö Å. Could gastrointestinal disorders differ in two close but divergent social environments? Int J Health Geogr. 2012;11(1):5.
224. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol. 2017 Jan 1;312(1):G52–62.
225. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. Transl Psychiatry. 2016 Nov;6(11):e939–e939.
226. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2017 Jul 3;33(7):1191–7.

227. Chen D, Li Y, Sun H, Xiao M, Zhang RL, Qiu L, et al. [Correlation between Vitamin D Status and Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2020 Dec 30;42(6):740–8.
228. Abbasnezhad A, Amani R, Hajiani E, Alavinejad P, Cheraghian B, Ghadiri A. Effect of vitamin D on gastrointestinal symptoms and health-related quality of life in irritable bowel syndrome patients: a randomized double-blind clinical trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Oct;28(10):1533–44.
229. Lyra A, Rinttilä T, Nikkilä J, Krogius-Kurikka L, Kajander K, Malinen E, et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome distinguishable by 16S rRNA gene phylotype quantification. *World J Gastroenterol*. 2009;15(47):5936.
230. Crouzet L, Gaultier E, Del’Homme C, Cartier C, Delmas E, Dapoigny M, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Apr;25(4):e272–82.
231. De Palma G, Lynch MDJ, Lu J, Dang VT, Deng Y, Jury J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med*. 2017 Mar 1;9(379):eaaf6397.
232. Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15(29):3591.
233. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015 Oct;5(1):12693.
234. Kabouridis PS, Lasrado R, McCallum S, Chng SH, Snippert HJ, Clevers H, et al. Microbiota Controls the Homeostasis of Glial Cells in the Gut Lamina Propria. *Neuron*. 2015 Jan;85(2):289–95.
235. Barrett E, Ross RP, O’Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012 Aug;113(2):411–7.
236. Dhakal R, Bajpai VK, Baek K-H. Production of gaba (&#947; - aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Braz J Microbiol*. 2012 Dec;43(4):1230–41.
237. Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM, van Eijk HM, Dekker J, Buurman WA, et al. Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: evidence for involvement of serotonin metabolism - a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Aug;27(8):1127–37.
238. O’Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 2014 Sep;277:885–901.



239. Luczynski P, Tramullas M, Viola M, Shanahan F, Clarke G, O'Mahony S, et al. Microbiota regulates visceral pain in the mouse. *eLife*. 2017 Jun 20;6:e25887.
240. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho A-M, Quigley EMM, et al. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb;65(3):263–7.
241. Xu D, Gao J, Gilliland M, Wu X, Song I, Kao JY, et al. Rifaximin Alters Intestinal Bacteria and Prevents Stress-Induced Gut Inflammation and Visceral Hyperalgesia in Rats. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):484-496.e4.
242. Bhattarai Y, Schmidt BA, Linden DR, Larson ED, Grover M, Beyder A, et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT<sub>3</sub> receptor expression via acetate production. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):G80–7.
243. Reigstad CS, Salmons CE, Iii JFR, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J*. 2015 Apr;29(4):1395–403.
244. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016 Nov;82:109–18.
245. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? :4.
246. Mangiola F. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361.
247. Carlino D, De Vanna M, Tongiorgi E. Is Altered BDNF Biosynthesis a General Feature in Patients with Cognitive Dysfunctions? *The Neuroscientist*. 2013 Aug;19(4):345–53.
248. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015 Jul;18(7):965–77.
249. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9(1):123.
250. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. Ahmed N, editor. *PLoS ONE*. 2010 May 17;5(5):e10667.
251. Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, Lynch JL, Owen JB, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide alters the blood–brain barrier transport of amyloid  $\beta$  protein: A

mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun.* 2009 May;23(4):507–17.

252. Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Gavalas E, Giartza-Taxidou E, Venizelos I, et al. A potential impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease pathobiology and course. *Neurobiol Aging.* 2012 Jul;33(7):e3–4.

253. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord.* 2015 Mar;30(3):350–8.

254. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. Kahle PJ, editor. *PLOS ONE.* 2015 Nov 5;10(11):e0142164.

255. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016 Dec;167(6):1469-1480.e12.

256. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 May;38:1–7.

257. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, Bernstein CN, Van Domselaar G, Graham M, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan;37:101427.

258. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Aug;14(8):491–502.

259. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010 Aug;104(S2):S1–63.

260. Fogliano V, Corollaro ML, Vitaglione P, Napolitano A, Ferracane R, Travaglia F, et al. In vitro bioaccessibility and gut biotransformation of polyphenols present in the water-insoluble cocoa fraction. *Mol Nutr Food Res.* 2011 May;55(S1):S44–55.

261. Garrido D, Ruiz-Moyano S, Lemay DG, Sela DA, German JB, Mills DA. Comparative transcriptomics reveals key differences in the response to milk oligosaccharides of infant gut-associated bifidobacteria. *Sci Rep.* 2015 Oct 16;5(1):13517.

262. Moro G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006 Oct 1;91(10):814–9.

263. Ivakhnenko OS, Nyankovskyy SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatr Pol.* 2013 Sep;88(5):398–404.

264. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. Young Adolescents Who Respond to an Inulin-Type Fructan Substantially Increase Total Absorbed Calcium and Daily Calcium Accretion to the Skeleton. *J Nutr*. 2007 Nov 1;137(11):2524S-2526S.
265. Whisner CM, Martin BR, Schoterman MHC, Nakatsu CH, McCabe LD, McCabe GP, et al. Galacto-oligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls: a double-blind cross-over trial. *Br J Nutr*. 2013 Oct 14;110(7):1292–303.
266. Raschka L, Daniel H. Diet composition and age determine the effects of inulin-type fructans on intestinal calcium absorption in rat. *Eur J Nutr*. 2005 Sep;44(6):360–4.
267. Collado Yurrita L. EFICACIA DE LA INGESTA DE INULINA SOBRE LOS INDICADORES DEL ESTREÑIMIENTO. *Nutr Hosp*. 2014 Aug 1;(2):244–52.
268. Buddington R, Kapadia C, Neumer F, Theis S. Oligofructose Provides Laxation for Irregularity Associated with Low Fiber Intake. *Nutrients*. 2017 Dec 18;9(12):1372.
269. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome and A Probiotic Restores Bifidobacterium Species: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017 Oct;153(4):936–47.
270. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999 Feb;94(2):427–33.
271. Casellas F, Borruel N. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;7.
272. Fujimori S, Seo T, Tatsuguchi A. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. 2009;6.
273. Lichtenstein L. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. :21.
274. Krumbeck JA. Probiotic *Bifidobacterium* strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. 2018;16.
275. Vulevic J, Juric A, Tzortzis G, Gibson GR. A Mixture of trans-Galactooligosaccharides Reduces Markers of Metabolic Syndrome and Modulates the Fecal Microbiota and Immune Function of Overweight Adults. *J Nutr*. 2013 Mar 1;143(3):324–31.
276. Beserra BTS, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on

glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin Nutr.* 2015 Oct;34(5):845–58.

277. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou H-W. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Jan;71(1):9–20.

278. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;11(8):506–14.

279. Blaabjerg S, Artzi D, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics.* 2017 Oct 12;6(4):21.

280. Conway S, Hart A, Clark A, Harvey I. Does eating yogurt prevent antibiotic-associated diarrhoea? A placebo-controlled randomised controlled trial in general practice. *Br J Gen Pract.* 2007 Dec 1;57(545):953–9.

281. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane IBD Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2021 May 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006095.pub4>

282. Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Sep;3(9):655–62.

283. Guarino A, Guandalini S, Vecchio AL. Probiotics for Prevention and Treatment of Diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:9.

284. Sawh SC, Deshpande S, Jansen S, Reynaert CJ, Jones PM. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2016 Oct 5;4:e2429.

285. Han X, Lee A, Huang S, Gao J, Spence JR, Owyang C. *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents epithelial barrier dysfunction induced by interferon-gamma and fecal supernatants from irritable bowel syndrome patients in human intestinal enteroids and colonoids. *Gut Microbes.* 2019 Jan 2;10(1):59–76.

286. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1999 Apr 1;276(4):G941–50.

287. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. del Campo R, editor. *PLOS ONE.* 2019 Oct 2;14(10):e0223309.

288. Markowiak-Kopeć P, Ślizewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020 Apr 16;12(4):1107.
289. Jia K, Tong X, Wang R, Song X. The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(51):e13792.
290. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018 Mar;233(3):2091–103.
291. Geirnaert A, Calatayud M, Grootaert C, Laukens D, Devriese S, Smagghe G, et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn's disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep*. 2017 Dec;7(1):11450.
292. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9):2048.
293. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr*. 2019 Feb;58(1):27–43.
294. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014 Apr 28;111(8):1507–19.
295. Costabile A, Buttarazzi I, Kolida S, Quercia S, Baldini J, Swann JR, et al. An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. Fukumoto Y, editor. *PLOS ONE*. 2017 Dec 11;12(12):e0187964.
296. Huang Y-C, Wu B-H, Chu Y-L, Chang W-C, Wu M-C. Effects of Tempeh Fermentation with *Lactobacillus plantarum* and *Rhizopus oligosporus* on Streptozotocin-Induced Type II Diabetes Mellitus in Rats. 2018;15.
297. Grishina A, Kulikova I, Alieva L, Dodson A, Rowland I, Jin J. Antigenotoxic Effect of Kefir and Ayran Supernatants on Fecal Water-Induced DNA Damage in Human Colon Cells. *Nutr Cancer*. 2010;1–1.
298. Thirabunyanon M, Hongwittayakorn P. Potential Probiotic Lactic Acid Bacteria of Human Origin Induce Antiproliferation of Colon Cancer Cells via Synergic Actions in Adhesion to Cancer Cells and Short-Chain Fatty Acid Bioproduction. *Appl Biochem Biotechnol*. 2013 Jan;169(2):511–25.
299. Chen Z-F, Ai L-Y, Wang J-L, Ren L-L, Yu Y-N, Xu J, et al. Probiotics *Clostridium butyricum* and *Bacillus subtilis* ameliorate intestinal tumorigenesis. *Future Microbiol*. 2015 Sep;10(9):1433–45.

300. Ohkawara S, Furuya H, Nagashima K, Asanuma N, Hino T. Oral Administration of *Butyrivibrio fibrisolvens*, a Butyrate-Producing Bacterium, Decreases the Formation of Aberrant Crypt Foci in the Colon and Rectum of Mice. *J Nutr*. 2005 Dec 1;135(12):2878–83.
301. Worthley DL, Le Leu RK, Whitehall VL, Conlon M, Christophersen C, Belobrajdic D, et al. A human, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of prebiotic, probiotic, and synbiotic supplementation: effects on luminal, inflammatory, epigenetic, and epithelial biomarkers of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep 1;90(3):578–86.
302. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):142.
303. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A meta-analysis? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Aug;88(4):322–9.
304. Wise J. Frozen faecal matter works as well as fresh for transplantation in *C difficile* patients. *BMJ*. 2016 Jan 12;i138.
305. Wang J-W, Kuo C-H, Kuo F-C, Wang Y-K, Hsu W-H, Yu F-J, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118:S23–31.
306. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013 Aug;78(2):240–9.
307. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Sep;46(5):479–93.
308. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):171–85.
309. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct;11(10):1180–99.
310. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2017 Nov 2;8(6):574–88.
311. Holvoet T, Joossens M, Wang J, Boelens J, Verhasselt B, Laukens D, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut*. 2017 May;66(5):980–2.

312. Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. Green J, editor. PLOS ONE. 2018 Nov 14;13(11):e0194904.
313. Vrieze A. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. 2012;143(4):11.
314. Xue L-J, Yang X-Z, Tong Q, Shen P, Ma S-J, Wu S-N, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 28;99(35):e22035.
315. Dik VK, van Oijen MGH, Smeets HM, Siersema PD. Frequent Use of Antibiotics Is Associated with Colorectal Cancer Risk: Results of a Nested Case–Control Study. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan;61(1):255–64.
316. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, Ortenberg R, Lahat A, Katz L, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):602–9.

## 8. Životopis

Rođen sam 6. ožujka 1997. godine u Zagrebu. Živim u Velikoj Gorici gdje sam završio Osnovnu školu Nikole Hribara i Gimnaziju Velika Gorica te osnovnoškolsko i srednjoškolsko glazbeno obrazovanje (smjer truba) u Umjetničkoj školi Franje Lučića. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2015./2016. godine. Osvojio sam Dekanovu nagradu za uspjeh 2016./2017. godine. Bio sam član vodstva Studentske sekcije za infektologiju 2019./2020. i 2020./2021. godine, a kroz studij sam prisustvovao na brojnim radionicama drugih sekcija. Pasivno sam sudjelovao na CROCMID-u 2019. godine. Proteklu akademsku godinu volontirao sam na Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“. Do studija sam aktivno trenirao košarku te igrao za mlađe sastave i seniorski sastav Košarkaškog kluba Gorica. Sada se košarkom bavim rekreativno. Kratko vrijeme prije aktualne COVID-19 pandemije svirao sam trubu u jazz sastavu „Green Hill Boys“ pod vodstvom dirigenta prof. Brune Baršića i nadam se da ću nastaviti dalje svirati kad epidemiološka situacija to dopusti.