

Zdravlje mikrobiote i kronična bubrežna bolest

Fidri, Pavao

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:020466>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Pavao Fidri

Zdravlje mikrobiote i kronična bubrežna bolest

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu, pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica:

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

CKD – chronic kidney disease

CRP – C-reaktivni protein

DM2 – diabetes mellitus tip 2

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EGCG – epigalokatehingat

eGFR – estimated glomerular filtration

ESA – erythropoiesis stimulatory agent

ESRD – end stage renal disease

GALT – gut - associated lymphoid tissue

GI – gastrointestinalni

IBD – inflammatory bowel disease

IgA – imunoglobulin A

IS – indoksil sulfat

KBB – kronična bubrežna bolest

KVB – kardiovaskularna bolest

LPS - lipopolisaharid

MALT – mucosa – associated lymphoid tissue

NF- κ B – nuclear factor kappa B

pC – p-krezol

PBB – policistična bolest bubrega

pCG – p-krezilglukuronid

pCS – p-krezil sulfat

SCFA – short-chain fatty acids

TMAO – trimetilamin-N-oksid

TNF- α - tumor necrosis factor α

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
4. Sastav mikrobiote	1
4.1. Raspodjela unutar probavnog sustava	2
4.2. Mikrobiota i zdravlje	3
4.3. Evolucija ljudske mikrobiote	4
5. Kronična bubrežna bolest	5
5.1. Komplikacije vezane uz KBB	6
5.2. Progresija kronične bubrežne bolesti	6
5.3. Terapija	7
6. Disbioza mikrobiote	7
6.1. Veza između mikrobiote i KBB	8
6.2. Intestinalna barijera, sistemna upala i progresija KBB	9
6.3. TMAO.....	9
6.4. pCS, pCG, IS.....	10
7. Konstipacija u KBB	11
8. Krvni tlak i mikrobiota	12
9. Terapijske metode za disbiozu kod KBB	13
9.1. Utjecaj prehrane	13
9.2. Kalij u KBB	15
9.3. Utjecaj polifenola	15

9.4. Probiotici	16
9.5. Prebiotici	16
9.6. Fekalna transplantacija	17
9.7. Akarboza	18
9.8. AST-120.....	18
9.9. Antagonisti TLR4	18
10. Zaključak	19
11. Popis literature	20
12. Zahvale	23
13. Životopis	24

SAŽETAK

Zdravlje mikrobiote i kronična bubrežna bolest

Pavao Fidri

Zadnjih godina sve se više pažnje posvećuje ulozi crijevne mikrobiote u patofiziologiji širokog spektra bolesti. Većinom se proučava poveznica s kroničnim bolestima kao što su dijabetes 2, ateroskleroza, hipertenzija i kronična bubrežna bolest. Bakterije u probavnom sustavu nisu zajednica mikroorganizama koja samo pasivno nastanjuje naša crijeva, već predstavljaju vrlo aktivan metabolički sustav koji utječe na brojne funkcije domaćina. Svi ljudi dijele određene sličnosti u sastavu mikrobiote, no različiti genetski i okolišni čimbenici doprinose individualnim razlikama te stoga možemo gledati na mikrobiom kao na „crijevni otisak prsta“. Zbog sve učestalijeg zapadnjačkog stila života mijenja se sastav bakterija a tako se mijenjaju i njihovi produkti. Upravo ćemo u ovom radu objasniti vezu između mikrobiote i bubrežne funkcije te također obrazložiti učinak različitih proizvoda bakterijskog metabolizma na progresiju kronične bubrežne bolesti. Kod kroničnih bubrežnih bolesnika često je prisutna disbioza mikrobiote a osobito oni sa završnim stupnjem bubrežne bolesti imaju potencijalno veći rizik od izloženosti visokim koncentracijama ovih spojeva. Prehrana je jedan od glavnih faktora koji utječe na status crijevne mikrobiote, gdje ona bogata vlaknima i hranom biljnog podrijetla doprinosi prevladavanju simbiotskih vrsti te stvaranju potencijalno nefroprotektivnih spojeva. Opća je praksa u liječenju kroničnih bubrežnih bolesnika da se provodi restriktivna dijeta zbog straha od hiperkalemije povezane s povrćem i voćem i hiperfosfatemije vezane uz mliječne proizvode. Prehrani siromašnoj u tim namirnicama također nedostaju vlakna, polifenoli i vitamini koji dokazano pospješuju ravnotežu u crijevima. Iako postoje objektivni razlozi za takav strog pristup liječenju, novija saznanja govore u prilog korištenju prehrane biljnog podrijetla u tih bolesnika sa svrhom ispravljanja disbioze mikrobiote, smanjenja stvaranja uremičnih toksina te postizanja potencijalnog usporenja progresije kronične bubrežne bolesti.

Ključne riječi: mikrobiota, disbioza, KBB, uremični toksini, prehrana

SUMMARY

Microbiome health and chronic renal disease

Pavao Fidri

In recent years more time is devoted for the exploration of microbiotas role in pathophysiology of different disease. The connection with chronic diseases, such as type 2 diabetes, atherosclerosis, hypertension and chronic kidney disease, is mainly analyzed. The bacteria in the gut are not just a microorganism community passively inhabiting our intestine, instead they represent a very active metabolic system affecting many of the hosts functions. All people share certain microbiota composition similarities, but various genetic and environmental factors contribute to individual differences and therefore we can view our microbiome as a „gut fingerprint“. Because of more frequent westernised diet occurrence, bacterial composition changes and so do their metabolites. In this paper we are going to cover the connection between microbiota and kidney function, as well as the effect of diverse bacterial metabolites on chronic kidney disease progression. Patients with chronic kidney disease often suffer from microbiota dysbiosis and those with end stage renal disease are at a potentially increased risk of high uremic toxin exposure. Diet is one of the crucial factors influencing intestinal microbiota status, the one containing fiber and plant based food being the most beneficial for simbiotic species and for production of nephroprotective compounds. General practice in chronic kidney disease treatment involves restrictive diet measures because of the fear of vegetable and fruit induced hyperkalemia and dairy related hyperphosphatemia. Diet deficient in these foods also lacks fiber, polyphenols and vitamins all of which facilitate intestinal balance. Even though there are objective reasons for such strict treatment approach, new findings suggest that plant based diet could be used in these patients for the correction of disbiosis, lowering of uremic toxin levels and potentially slowing down chronic kidney disease progression.

Key words: microbiota, dysbiosis, CKD, uremic toxins, diet

3. Uvod

Prve teorije o utjecaju crijevne mikrobiote na ljudsko zdravlje postavljene su tek 200 godina nakon otkrića bakterija, od strane ruskog znanstvenika Ilye Metchnikoffa. Metchnikoff je pokušao otkriti potencijalne metode za otklanjanje senilnosti i drugih markera starenja proučavajući stanovnike pojedinih dijelova Istočne Europe. Ti su ljudi pokazivali dulji životni vijek unatoč svojem relativno nižem ekonomskom statusu, te je stoga krenuo istraživati njihove životne stilove i prehranu. Smatrao je da su bolesti povezane sa starenjem rezultat destruktivne transformacije fagocita putem bakterija u kolonu. Bio je zagovornik konzumacije LAB u fermentiranim mliječnim proizvodima sa svrhom promjene stanja u crijevima i poticanjem dugovječnosti. Taj se pristup smatra prvim primjerom korištenja probiotika tj. živih mikroorganizama kao oblika medicinskog rješenja. (1)

Ljudski gastrointestinalni sustav dom je za veliki broj mikroorganizama od kojih većinu čine bakterije. Ukupni naziv za sve te organizme je crijevna mikrobiota koja je evoluirala zajedno s čovjekom tisućama godina kako bi se stvorio međusobno koristan, simbiotski odnos. Procjenjuje se da naš probavni sustav nastanjuje 10^{14} mikroorganizama što je 10 puta više u odnosu na broj ljudskih stanica a sadrže čak 100 puta veći genetski materijal (mikrobiom). Kako mikrobiota ima značajnu ulogu u regulaciji imunskog sustava i metabolizmu domaćina, tako poremećaj u njenoj ravnoteži (disbioza) može prouzrokovati štetu u crijevima, ali i u ekstraintestinalnom tkivu.(2)

4. Sastav mikrobiote

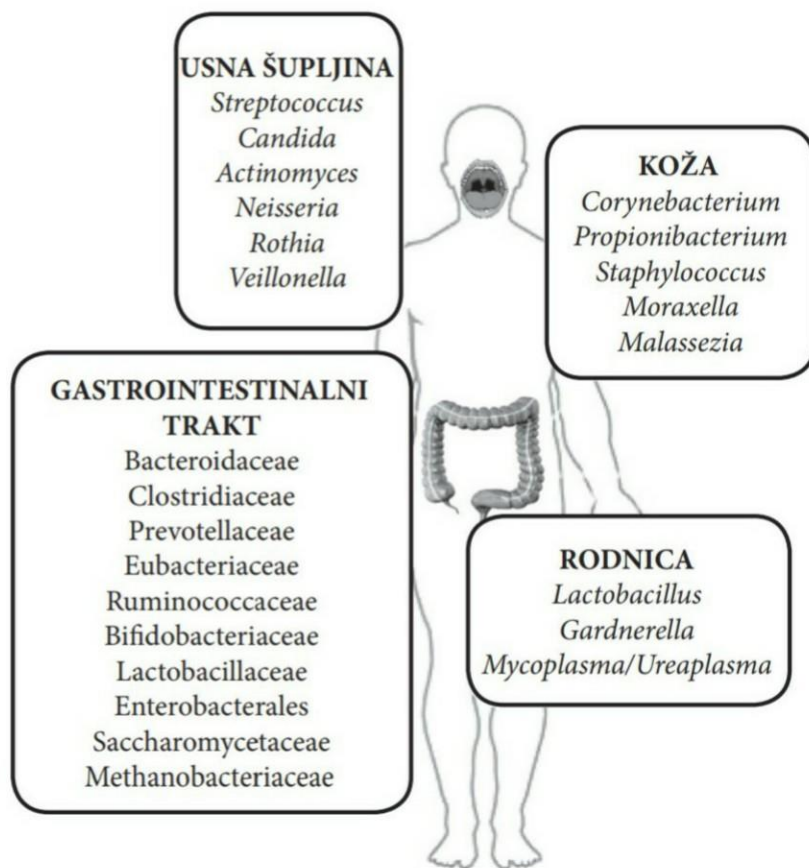
Zadnjih je godina istraživanje mikrobioma i njegovog utjecaja na zdravlje sve intenzivnije posebno zahvaljujući novim metodama sekvenciranja. Glavni gen od interesa je gen za 16S ribosomalnu RNA koji sadrže sve crijevne bakterije a uključuje i hipervarijabilnu regiju V1-V9 prema kojoj se mogu razvrstati pojedine skupine. Do sada je otkriveno preko 2000 vrsta podijeljenih u 12 rodova, gdje 93% čine rodovi *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* i *Actinobacteria*. Studije su pokazale i razlike

u sastavu mikrobiote u pojedinim zemljama što upućuje na utjecaj okolišnih čimbenika i genetike na raspodjelu bakterijskih rodova. (2)

Vjeruje se da razvoj mikrobiote počinje od poroda nakon kojega je kroz život dijete izloženo različitoj hrani, bolestima i antibioticima koji su njeni glavni modulatori. Djeca rođena vaginalnim putem sadrže veliku količinu *Lactobacilla* u probavnom sustavu tijekom prvih nekoliko dana što je posljedica bogatstva iste vrste bakterija u vaginalnoj flori. S druge strane ona rođena carskim rezom pokazuju manjak roda *Bacteroides* ali porast u populaciji *Clostridia*. Iako je u početku raznolikost rodova mikrobiote malena, već su s navršениh 2.5 godina sastav i funkcija mikrobiote vrlo slični onima odrasle osobe te ostaju relativno stabilni tokom života. (2)

4.1. Raspodjela unutar probavnog sustava

U probavnom sustavu postoji razlika u raspodjeli bakterija ovisno o nutritivnim, kemijskim i imunološkim čimbenicima.(2) Kako se spuštamo od jednjaka prema kolonu, tako raste ukupna količina bakterija a 70% ukupne flore u ljudskom tijelu nalazi se u debelom crijevu.(3,4) U tankom crijevu dominiraju fakultativni anaerobi koji mogu opstati u mediju redovito bogatom kiselinom i kisikom, za razliku od kolona gdje uvjeti omogućuju veću raznolikost i rast primarno anaeroba čija su hrana ugljikohidrati neprobavljeni u tankom crijevu.(2) Ako gledamo pojedine rodove i vrste, u jednjaku, duodenumu i jejunumu dominantan je rod *Streptococcus*, u želucu rod *Helicobacter* dok u kolonu većinom nalazimo pripadnike rodova *Firmicutes* i *Bacteroidetes* čiji je omjer potencijalno bitan za sklonosti određenim bolestima.(3,5) Zanimljivo je da sastav bakterija na sluznici i u lumenu također nije jednak, gdje rod *Bacteroidetes* prevladava na sluznici a rod *Firmicutes* nalazimo primarno u fecesu i lumenu.(2)



Izvor: Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8 (1):51 ; Antal I, Jelić M, Sila S, Kolaček S i Tambić Andrašević A. Ljudska mikrobiota i mikrobiom. *Acta Med Croatica*, 73 (2019) 3-11. *Preuzeto:* 02.09.2020. (4, 5)

4.2. Mikrobiota i zdravlje

Postoje mnoge uloge koje mikrobiota igra u održavanju homeostaze domaćina zahvaljujući svom širokom genomu i metaboličkom potencijalu te bi ju se stoga trebalo gledati kao zaseban organ u sklopu našeg organizma. Jedna od tih uloga je i fermentacija složenih ugljikohidrata u kolonu gdje se posljedično stvaraju SCFA: propionat, butirrat i acetat. Te su kiseline zatim apsorbirane od strane epitela lumena crijeva i sudjeluju u ekspresiji gena, proliferaciji i apoptozi. Posebno je značajan doprinos butirata koji služi kao važan izvor energije stanicama kolona i pokazao se kao protuupalni i antitumorski čimbenik. Mikrobiota je odgovorna i za proizvodnju

određenih vitamina koje čovjek nemože sam sintetizirati. *Lactobacilli* primjerice stvaraju vitamin B12, vrsta *Bifidobacterium* odgovorna je za sintezu folata a zamjetna je i proizvodnja vitamina K. Bitna je i uloga u sprječavanju rasta patogenih vrsta putem natjecanja za hranjive tvari i pripojna mjesta u lumenu te nakupljanje antimikrobnih komponenti poput lektina i defenzina.(2) Imunosni sustav također je reguliran mikrobiotom. Preko prepoznavanja specifičnih bakterijskih antigena, TLR4 signali put odgovoran je za razvoj tolerancije na komenzale i njihovo razlikovanje prema patogenim vrstama. Dodatno komenzali sudjeluju u diferencijaciji pomoćničkih i regulatornih limfocita te poticanju sinteze sluzničkog IgA. (6)

4.3. Evolucija ljudske mikrobiote

Nakon evolucijskog odvajanja od zadnjeg zajedničkog predka s primatima, ljudska se vrsta zasebno razvijala i postepeno sve više razlikovala od srodnih čimpanzi i babuna a te su razlike uočljive i u crijevnoj mikrobioti. Izbor hrane, njena priprema i obrada imali su glavni utjecaj u formiranju specifične bakterijske flore, no promjene su vidljive i u samoj morfologiji probavnog sustava. Ukupna se duljina crijeva smanjila, debelo je crijevo postalo relativno kraće u odnosu na tanko dok se pH u želucu smanjio do 1.5. Zanimljiva je činjenica da živi primati, iako dijele neke sličnosti u sastavu mikrobiote, imaju pH želuca između 3 i 6 ovisno o vrsti, a jedine životinje s vrijednostima sličnim onima čovjeka su lešinari. Pitanje je, zašto je naš probavni sustav poprimio te karakteristike? Pretpostavlja se da je kiseli pH štitio od mogućih patogena nakon konzumacija strvina tj. staroga mesa, što bi se moglo povezati sa sličnostima lešinarima a ukupno smanjenje GI sustava posljedica je veće termičke i mehaničke obrade hrane sa manjom potrebom fermentacije u crijevima. Kako se tjelesna energija više nije toliko trošila na razgradnju hrane, smatra se da je mogla biti uložena u razvoj drugih organskih sustava poput mozga, koji se prema nalazima lubanja povećao u periodu nakon otkrića vatre.

Najveću je korist od svoje mikrobiote čovjek imao prilikom naseljavanja različitih prostora Zemlje, gdje su ga čekali novi klimatski uvjeti, novi izvori hrane i nove

bolesti. Zahvaljujući plastičnosti mikrobiote, koja se mijenjala sukladno promjenama stila i uvjeta života, čovjek je s vremenom mogao iskoristiti više nutrijenata iz dostupne hrane i mogao se oduprijeti lokalnim zarazama, što mu je u konačnici omogućilo opstanak i daljnju evoluciju. (7)

5. Kronična bubrežna bolest

Da bi se postavila dijagnoza kronične bubrežne bolesti mora biti prisutno bubrežno oštećenje (nalaz slikovnih pretraga ili biopsije, abnormalnosti sedimenta urina, proteinurija) ili procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ u trajanju od najmanje 3 mjeseca. KBB je kronično i progresivno stanje koje može dovesti do potrebe za dijalizom ili transplantacijom. Postoji podjela na 3 stadija prema albuminuriji i 5 stadija prema eGFR, gdje G5 predstavlja stadij s vrijednosti eGFR $<15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ili označava završni stadij kada se bolesnika priprema za nadomjestnu terapiju primjenom dijalize ili transplantacije. (8)

Različiti su uzroci KBB no za čak 30-50% odgovoran je dijabetes tip 2 a 27% slučajeva posljedica je hipertenzije. Zahvaćena je većinom starija populacija te se smatra da je prevalencija u svijetu 10-14% . Prema mehanizmu nastanka KBB se može razviti zbog prerenalne, renalne ili postrenalne patologije. Razlog gubitka bubrežne funkcije kod prerrenalnog uzroka je smanjena perfuzija bubrega usljed koje se može razviti ishemijska ozljeda poput akutne tubularne nekroze. Primjer za to su bolesnici s cirozom ili srčanim zatajenjem. Na razini samog bubrega najčešće nailazimo na nefrosklerozu i posljedično oštećenje glomerula, krvnih žila, tubula i intersticija a ateroskleroza renalnih arterija i njihova stenoza dovode do ishemije te s vremenom glomeruloskleroze i tubulointersticijske fibroze. Još neka stanja koja ulaze u etiologiju KBB na razini bubrega su PBB, Sjogrenov sindrom i sarkoidoza. Za postrenalnu patologiju bitne su nefrolitijaza, bolesti prostate i kompresija mokraćovoda od strane abdominalnog tumora. (8)

5.1. Komplikacije vezane uz KBB

Oligurični bolesnici su osobito izloženi riziku razvoja hiperkalemije a unos kalija putem prehrane, katabolizam i hipoaldosteronizam mogu doprinijeti tom stanju. Potreban je i oprez s lijekovima za hipertenziju (ACE inhibitori) koji mogu dovesti do hiperkalemije. S napredovanjem KBB, smanjuje se i mogućnost bubrega za ekskreciju H^+ iona te je stoga metabolička acidoza često prisutna u težem stupnju bolesti. Ona se tradicionalno tretira primjenom bikarbonata, no postoje i novija saznanja o korisnom učinku dijetalnih mjera s alkalizirajućim potencijalom. (8)

Hemoglobin je potrebno provjeravati barem jednom godišnje kod KBB stadija 3 i svakih 3 mjeseca kod bolesnika na dijalizi zbog smanjenog stvaranja eritropoetina i kraćeg životnog vijeka eritrocita što rezultira anemijom. Ovisno o razini hemoglobina propisuje se primjena ESA. Zbog smanjene filtracijske sposobnosti razvija se i hiperfosfatemija sa sekundarnim hiperparatiroidizmom i promjenama na kostima u obliku renalne osteodistrofije. Uz hipertenziju koja je potencijalno i rezultirala razvojem bolesti, sama KBB nosi rizik povećanog zadržavanja volumena i porasta tlaka pa je nužna stalna primjena diuretika Henleove petlje.(8)

5.2. Progresija kronične bubrežne bolesti

Postoje čimbenici koji utječu na napredovanje bolesti poput dobi, spola, rase i nekih genetskih značajki na koje se nemože utjecati. Za razliku od prethodnih, hipertenzija i metabolički faktori su stanja čije vrijednosti možemo regulirati odgovarajućom terapijom i potencijalno znatno usporiti pogoršavanje bubrežne funkcije. Ključno je 24-satno mjerenje krvnog tlaka, primarno sistoličkog čije su vrijednosti direktno povezane s progresijom KBB, dok su dislipidemija, pretilost, pušenje i hiperuricemija svi odgovorni za sličan štetan učinak. (8)

5.3. Terapija

Ovisno o uzroku koji je doveo do KBB i stadiju bolesti, moguće je koristiti više pristupa. Kako se radi o kroničnoj bolesti, terapija se svodi na očuvanje preostale bubrežne funkcije. Važno je da se kontroliraju bolesti i stanja koja su inicijalno dovela do KBB, te se tako pokušava usporiti progresiju. Primjena bikarbonata za metaboličku acidozu, reguliranje krvnoga tlaka i razine glukoze, prestanak pušenja i smanjenje tjelesne mase neke su od često primjenjivanih metoda.

Kada bolest značajno uznapreduje, potrebno je započeti sa jednom od bubrežnih zamjenskih terapija. Ukoliko se bolesnik prezentira progresivnom uremičnom encefalopatijom, hipertenzijom koja slabo odgovara na lijekove, perikarditisom, pleuritisom ili metaboličkim poremećajem koji je otporan na terapiju, postoji indikacija za zamjensko liječenje. Provode se hemodijaliza ili peritonealna dijaliza a transplantacija bubrega u slučaju ESRD, najbolja je opcija jer je vezana uz veću stopu preživljenja u odnosu na dugoročnu dijalizu. (8)

6. Disbioza mikrobiote

Kada se naruše međusobni simbiotski odnosi i homeostaza između pripadnika mikrobiote, metaboličkih produkata i imunosti domaćina, javlja se stanje koje nazivamo disbioza. Iako većina ljudi dijeli relativno veliki postotak mikrobioma, disbioza nemože biti definirana kao zasebno stanje jer postoje brojne individualne varijacije u sastavu flore i ono što se smatra zdravim kod jedne osobe nemora vrijediti za drugu.(9) Uobičajeno se može podijeliti na disbiozu s manjkom korisnih mikroorganizama, na onu s prerastanjem potencijalnih patogena i disbiozu sa smanjenom raznolikošću.(10) U prvoj skupini postoji nedostatak komenzalnih anaeroba *Lactobacilla* i *Bifidobacteria* posljedično lošoj prehrani i terapiji antibioticima te može biti povezana s nekim intolerancijama na hranu zbog nedostataka probavnih enzima. Kod putrefaktne disbioze, u kojoj raste broj proteofermentativnih *Bacteroidesa*, viša je koncentracija amonijaka i amina stvorenih metabolizmom komponenti dijete bogate mesom i mastima dok su glavni simptomi

konstipacija, meteorizam neugodnog mirisa i promijenjena funkcija GALT sustava.(9,11) Za razliku od nje, fermentativna disbioza prezentira se dijareom, edemom stijenke i meteorizmom bez mirisa.(9) Prerastanje bakterija može biti prisutno i u tankom crijevu kod smanjene kiselosti želudca pa te osobe lošije podnose ugljikohidrate i gluten uz moguće prerastanje gljive poput *Candida*. Postoji i oblik disbioze gdje genetski čimbenici uzrokuju poremećeni odgovor imunskog sustava i gubitak tolerancije na crijevne bakterije što je bitno za patogenzu IBD.(11) Dokazano je da disbioza igra važnu ulogu u patofiziologiji mnogih kroničnih bolesti poput hipertenzije, pretilosti, DM2 i KVB a novije studije potvrđuju i blisku poveznicu s KBB.(9)

6.1. Veza između mikrobiote i KBB

Postoji više mehanizama preko kojih KBB utječe na razvoj disbioze mikrobiote a glavnim se smatra povećana koncentracija ureje. Kako bubrezi nemogu učinkovito odstraniti ureu iz krvi, raste njena koncentracija u crijevima preko entero-hepatične cirkulacije i pasivne difuzije, gdje se hidrolizirana putem ureaze iz određenih bakterija.(12, 13) Uz CO₂ nastaje i amonijak koji se dalje prevodi u amonijev hidroksid te podiže pH vrijednost u lumenu. Amonijak narušava i epitelnu barijeru crijeva smanjujući broj tight-junction proteina što pogoduje translokaciji bakterija i njihovih produkata u sistemnu cirkulaciju.

Važan je i učinak restrikcije u prehrani o kojoj će kasnije biti više govora. Naime zbog smanjenja rizika od hiperkalemije i hiperfosfatemije, ograničava se unos voća i povrća a time i složenih ugljikohidrata i vlakana koji su ključni supstrati za metabolizam komezalnih bakterija. Na taj način nema dostatne proizvodnje zaštitnih bioaktivnih čestica i SCFA, što naknadno narušava ravnotežu i integritet epitelne barijere crijeva. Različiti lijekovi koji su propisani bolesnicima s KBB, poput vezača fosfata, preparata željeza i aluminijeva hidroksida zajednički doprinose disbiozi uz posebno destruktivno djelovanje čestoga korištenja antibiotika, najviše u bolesnika na dijalizi. (14)

6.2. Intestinalana barijera, sistemna upala i progresija KBB

Lokalna i sistemna upala povezani su s KBB a njihovo perzistiranje i moguće pogoršanje ubrzavaju progresiju bolesti. Uremični toksini koji se stvaraju u crijevima i propusnost epitelne barijere glavni su inicijatori sistemnog upalnog odgovora.(14)

Crijevna barijera je struktura građena od tankog sloja epitelnih stanica međusobno povezanih tight junction proteinima (zonulin, claudin, okcludin) koji sprječavaju paracelularni protok luminalnog sadržaja. (12) U okruženju simbiotske mikrobiote, integritet barijere ostaje očuvan zahvaljujući normalnoj produkciji sluzi, IgA i antimikrobnih peptida a također je prisutna desenzitizacija na LPS bakterijske stijenke. Vezanjem LPS za TLR4 na enterocitima, potiče se NF- κ B signalni put što rezultira stimulacijom proizvodnje IgA i razvojem tolerancije na komenzale. S druge strane, prisutnost disbiotske mikrobiote s prevladavanjem patobionata mijenja odnose na razini barijere. Rastući se broj bakterija prenaša u laminu propriju, gdje ekscitirani makrofazi sintetiziraju povećane količine proupalnih citokina te nastaje stanje supkliničke endotoksemije s prisutnošću mikrobne DNK u krvi. (12) Još jedan čimbenik koji doprinosi disfunkciji barijere u KBB je edem stijenke koji se razvija osobito uz komorbiditete srčanog zatajenja i portalne hipertenzije.(15)

Kod KBB je dokazana direktna povezanost razine TNF- α sa smanjenjem eGFR i progresijom bolesti a mehanizam nastanka obuhvaća poticanje prokoagulantne aktivnosti endotela u bubregu, poremećeni metabolizam matriksa i ekspresiju adhezijskih molekula u žilama.(16) Pored disbioze crijeva, porast koncentracije upalnih modulatora posljedica je promijenjene funkcije visceralnog masnog tkiva gdje se stvaraju citokini i adiponektini.(17)

6.3. Trimetilamin-N-oksid (TMAO)

Trimetilamin-N-oksid je jedan od uremičnih toksina proizvedenih od strane mikrobiote. Iako njegove razine u krvi ne dostižu visoke i klinički značajne vrijednosti u zdravih pojedinaca, postoji sumnja u njegov štetan učinak u bubrežnih bolesnika jer

se primarno izlučuje urinom. Kako nije vezan za proteine u plazmi, hemodijaliza ga uspješno odstranjuje. Prekursori za stvaranje TMAO su primarno karnitin i kolin, prisutni najviše u crvenom mesu, koji prirodno imaju ulogu u energijskom metabolizmu. Određeni rodovi bakterija pretvaraju karnitin u trimetilamin (TMA) nakon čega slijedi njegova oksidacija u TMAO u jetri. TMAO je više puta prepoznat kao proaterogeni i protrobogeni čimbenik ostvarujući svoj učinak preko povećanog formiranja pjenušavih stanica (makrofaga) i poticanja agregacije trombocita.

Zbog prirode nastanka TMAO iz karnitina i kolina, primarno prisutnih u namirnicama životinjskog podrijetla, postavlja se pitanje rizika specifičnih načina prehrane bolesnika. Razlike u razinama plazmatskog TMAO na tašte između omnivora i vegetarijanaca nisu zamjetne, međutim nakon testa opterećenja karnitinom (OCCT), omnivori su pokazali veću vjerojatnost da budu visoki proizvođači TMAO i postigli su veće maksimalne vrijednosti u plazmi. Iako još nije potpuno jasno ima li TMAO direktan toksičan utjecaj na bubrege, zna se da je porast njegove razine vezan uz patogenezu KVB i praćen rastom rizika od kardiovaskularnih događaja kod ishemijske bolesti srca. Budući da su kronični bubrežni bolesnici starije osobe s raznim komorbiditetima koji najčešće uključujući i KVB, reguliranje stvaranja TMAO promjenom prehrane može biti jedna od metoda smanjivanja ukupnog rizika smrtnosti te populacije, osobito kod onih koji nisu na hemodijalizi.(14,15)

6.4. p-krezilsulfat (pCS), p-kreziglukuronid (pCG), indoksilsulfat (IS)

Anaerobne bakterije u crijevima metaboliziraju tirozin i fenilalanin u p-krezol te nakon toga slijedi konjugacija u jetri u pCS i glukuronidacija u pCG u enterocitima. Preko svojeg vaskularnog djelovanja, pCS je direktno povezan s KVB a također postoji i izravan toksični učinak na bubrege. Naime pCS dovodi do rasta oksidativnog stresa i fibroze u stanicama proksimalnih tubula a zajedno s pCG smanjuje aktivnost membranskih prijenosnika. IS nastaje završnom obradom indola u jetri, stvorenog bakterijskim metabolizmom triptofana. Slično kao i pCS, IS doprinosi vaskularnom

oštećenju i ozljedi bubrega djelujući u proksimalnim i distalnim tubulima na oksidativni stres, upalu, fibrozu te na podocyte.(14)

7. Konstipacija u KBB

Premda se na konstipaciju gleda kao na benigni i prolazni simptom u kliničkoj praksi, sve se više istražuje njezina uloga u patofiziologiji KVB i KBB. Bolesnici s KBB nerijetko se prezentiraju tim simptomom primarno zbog ograničenja u prehrani (malo vlakana), sjedilačkog načina života, komorbiditeta i određenih lijekova. S progresijom bubrežne bolesti raste i značaj GI sustava u odstranjenju uremičnih toksina, regulaciji acidobazne ravnoteže i održavanju homeostaze minerala ali u slučaju konstipacije ta je uloga nedostatna pa potencijalno može povećati mortalitet u istoj skupini bolesnika. Konstipacija se prema uzroku dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna „normal transit“ konstipacija praćena je normalnim vremenom prolaska stolice uz osjećaj napetosti i nelagode. Poremećaj motiliteta kolona uz manjak neurona mienteričnog plexusa osobitost je „slow transit“ konstipacije. Različiti su čimbenici koji sudjeluju u razvoju primarne konstipacije a navode se dijeta, status mikrobiote i stres. U kroničnih bubrežnih bolesnika prisutan je miješani tip primarne i sekundarne konstipacije. Sekundarna obuhvaća široki spektar uzroka vezanih uz medikaciju, komorbiditete i dijalizu.(18)

U konstipiranih bolesnika promijenjen je i sastav mikrobiote u kojoj raste broj proteofermentativnih potencijalnih patogena roda *Enterobacteriaceae* a manji je rast obligatnih anaeroba *Lactobacilla* i *Bifidobacteria*. Ta neravnoteža odnosa u crijevima vodi manjem stvaranju zaštitnih masnih kiselina i poremećaju barijere s usporednim rastom sustavne upale i rizika progresije bolesti.

Konstipacija može imati utjecaj i na hiperkalemiju često prisutnu u ovih bolesnika. Duodenum i jejunum odgovorni su za apsorpciju dijetalnog kalija u iznosu 90% od unesene količine. Kalij zatim napušta organizam primarno urinom dok se mali dio secernira u lumen probavnog sustava. Pogoršanjem bubrežne funkcije, veće je opterećenje crijeva kalijem te je u nekih bolesnika na HD pokazana čak tri puta veća

ekskrecija stolicom u odnosu na zdrave pojedince. U tom slučaju dulje zadržavanje fekalne mase u kolonu, daju priliku kaliju da bude ponovno apsorbiran što može objasniti pojavu hiperkalemije u konstipiranih bubrežnih bolesnika. Kao rješenje propisuju se lijekovi za snižavanje kalija čija je posljedica sekundarna konstipacija. Na temelju ovih saznanja, postoji mogućnost da se kontroliranje i sprječavanje konstipacije potencijalno može koristiti kao prevencija pojavi hiperkalemije u rizičnoj skupini bolesnika. (18)

Nedavna su istraživanja pokazala kako uz prisutnost konstipacije s vremenom raste rizik za razvoj KBB, ESRD te progresivno snižavanje eGFR a ta se činjenica djelomično pripisuje nakupljanju i direktnom toksičnom učinku uremičnih toksina. S obzirom na sve navedene poveznice s potencijalno lošijim kliničkim ishodom, konstipacija više nije samo popratna i psihički nelagodna klinička pojava, već moguće područje novih terapijskih pristupa u kroničnih bubrežnih bolesnika.

Postoje dva pristupa u terapiji konstipacije. Nefarmakološki obuhvaća promjenu životnih navika u obliku veće tjelesne aktivnosti i primjenu kontroverzne dijeta s namirnicama biljnog podrijetla koja će kasnije biti detaljno opisana. Problem predstavljaju oni s višim stadijima KBB i bolesnici na dijalizi s drugim komorbiditetima za koje je tjelovježba potencijalno rizična. Iako je konstipacija većinom miješanog tipa, prevladava sekundarni tip s malim odgovorom na promjenu stila života pa je zbog toga češća primjena farmakološke terapije. Prema preporukama American Gastrointestinal Association terapija se započinje osmotskim i „bulk forming“ laksativima nakon koje se ukoliko je potrebno, može prijeći na novije lijekove. Lubiproston, aktivator kloridnih kanala u životinjskim je studijama usporio progresiju KBB i nakupljanje uremičnih toksina djelujući na mikrobiotu a slično djelovanje imala je i laktuloza.(18)

8. Krvni tlak i mikrobiota

Ne postoji mnogo studija koje su istraživale utjecaj mikrobiote na tlak kod ljudi no CARDIA studija je dala dobar uvid u moguću vezu. Ukupna raznolikost i bogatstvo

bakterijske flore smanjena je u hipertenzivnih osoba te postoje određene bakterijske vrste koje su više zastupljene u dotičnoj skupini. Sukladno tomu, pretpostavlja se da SCFA djeluju na tlak preko receptora u krvnim žilama i bubrežima te tako ostvaruju zaštitnu ulogu.(19) U životinjskim je studijama također dokazano da fekalna transplantacija sadržaja hipertenzivnih miševa u normalne miševe potvrđuje utjecaj disbioze na pojavu hipertenzije u normotenzivnih miševa. S obzirom na činjenicu da je hipertenzija jedan od glavnih uzroka KBB, ova povezanost može postati polje od interesa za otkrivanje novih terapijskih mogućnosti.(19)

9. Terapijske metode za disbiozu kod KBB

9.1. Utjecaj prehrane

Tradicionalno se u kroničnih bubrežnih bolesnika pokušava ograničiti unos hrane biljnog podrijetla prvenstveno zbog visoke razine kalija i straha od hiperkalemije. Još je jedna zabluda da se preko hrane biljnog podrijetla ne može unijeti dovoljno proteina i esencijalnih aminokiselina vrlo značajnih u bubrežnih bolesnika, koji ih gube proteinurijom. Nove studije imaju dokaze koji bi mogli promijeniti dosadašnji pristup.(20, 21)

Kao što je prije navedeno, KBB je obilježena disbiotičnom crijevnom florom sa smanjenom raznolikošću i poremećenim omjerom komenzala i proteofermentativnih patobionata. Za zdravlje mikrobiote bitan je unos glavnih supstrata bakterijskog metabolizma u obliku vlakana koja potiču opstanak saharolitičkih anaeroba (*Lactobacilli* i *Bifidobacteriae*) uz potisnutu fermentaciju proteina. Vlakna poboljšavaju i motilitet crijeva te time smanjuju vrijeme dostupno za fermentaciju aminokiselina i formiranje uremičnih toksina. SCFA osim što služe kao izvor energije stanicama kolona također utječu na motilitet i održavaju stalni pH lumena. Oblik kompleksnog ugljikohidrata koji se nemože apsorbirati je amiloza koja ublažavajući oksidativni stres i disbiozu, ima dokazanu korist kod ESRD bolesnika. Jedna karakteristika KBB je i prisutnost metaboličke acidoze. Zbog progresivnog slabljenja bubrežne funkcije, raste opterećenost H⁺ ionima što povećava stvaranje endotelina i angiotenzina II uz

kompenzatorni porast amonijaka u tubulima. To rezultira aktivacijom komplementa i upalne kaskade vodeći prema bubrežnoj fibrozi, ozljedi i padu eGFR. Zapadnjačka dijeta siromašna voćem i povrćem a bogata životinjskim proteinima potencira stvaranje kiseline i pogoršava već prisutnu metaboličku acidozu. U studiji koja je obuhvaćala bolesnike s KBB, prehrana bogata voćem i povrćem smanjila je markere bubrežne ozljede, povećala razinu plazmatskog bikarbonata te ublažila metaboličku acidozu što je bilo usporedivo s rezultatima postignutim primjenom oralnog bikarbonata. Hrana životinjskog podrijetla obiluje i fosfatima koji vode u hiperfosfatemiju, bitan rizični čimbenik KBB, te kao rezultat raste vrijednost FGF-23. Fosfor se u obliku fitata iz biljaka teško apsorbira u našem probavnom sustavu jer ne posjedujemo enzim fitazu odgovoran za razgradnju, pa se ni razina fosfora u plazmi bitno ne mijenja. Na taj se način također može reducirati štetan učinak FGF-23 i njegov doprinos morbiditetu kroničnih bubrežnih bolesnika. Iz dosadašnjeg teksta jasna je uloga uremičnih toksina u patogenezi progresije KBB i činjenica da je modulacija prehrane važan faktor u regulaciji njihovog stvaranja. Prednost vegetarijanske/veganske dijeta je manje formiranje pCS i IS, manja vrijednost kreatinina, mokraćne kiseline i C reaktivnog proteina. Uz to nedostatak L-karnitina i kolina onemogućuje metaboliziranje do TMAO. (21)

Još jedan mineral koji često nedostaje u KBB je magnezij primarno zbog ograničenja u prehrani, lijekova i oštećenja tubula. Ključan je za sprječavanje stvaranja kristala hidroksiapatita u procesu kalcifikacije krvnih žila a podržava i rad srca. Uz hipomagnezijemiju veže se i povišeni KV rizik te veća incidencija i progresija KBB. Bez konzumacije zelenog povrća i određenih mliječnih proizvoda, u prehrani ne postoji značajan izvor vitamina K. Kao kofaktor sudjeluje u brojnim enzimatskim reakcijama i aktivaciji proteina sustava zgrušavanja, dok njegova deficijencija povećava vjerojatnost demineralizacije kostiju i vaskularnu kalcifikaciju. Unatoč tomu njegova razina ovisi i o proizvodnji od strane mikrobiote i interakciji s nekim lijekovima. Varfarin koji se često propisuje kod kroničnih bubrežnih bolesnika, antagonist je

vitamina K a statini inhibiraju sintezu vitamina K2 u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila što može potencirati razvoj krutosti krvnih žila. (21)

Smatra se da je najbolja opcija za KBB konzumacija dijete mediteranskog tipa. Ona je bogata maslinovim uljem, voćem, povrćem i punozrnatim žitaricama a umjerena u ribi, mesu i crnom vinu. Pozitivan utjecaj na KBB proizlazi iz obilja vlakana i polifenola uz manji udio crvenog mesa i jednostavnih šećera zbog čega je reducirana doprinos sintezi toksina i supkliničkoj metaboličkoj acidozi. Nordijska dijeta sa svojim sličnostima mediteranskoj vjerojatno može imati sličan doprinos. Važno je napomenuti kako su ova zapažanja rezultat nedavnih istraživanja koja zahtijevaju daljnju obradu i primjenu u široj kliničkoj praksi ali su put prema inovativnim terapijskim metodama u KBB.(21)

9.2. Kalij u KBB

Snižavanjem eGFR u KBB raste i incidencija hiperkalemije pa je zbog toga preporučeni dnevni unos kalija (2000-3000mg/dan) mnogo niži od preporuka u zdravoj populaciji (4000mg/dan). Studije provedene na kroničnim bubrežnim bolesnicima kojima je propisana prehrana bogata voćem i povrćem nisu pokazale pojavu hiperkalemije već poboljšanje acidoze i oporavak bubrežnog oštećenja no kod bolesnika s eGFR <30 ml/min/1.73 m² potreban je veći oprez. (21,22)

9.3. Utjecaj polifenola

Polifenoli su bioaktivni produkti biljnog metabolizma koji zahvaljujući svojem prebiotičkom učinku na modulaciju crijevne mikrobiote, imaju potencijalno bitnu ulogu u KBB. Resveratrol prisutan u grožđu, ribizlu i brusnicama više je puta pokazao svoju antioksidativnu, antifungalnu i antitumorsku aktivnost. Mnoge su studije ustanovile njegovu ulogu u regulaciji sastava mikrobiote gdje je povećao broj simbiotskih anaeroba *Lactobacilla* i *Bifidobacteria* a snizio razinu *Enterococca*. Također pospješuje organizaciju tight junction proteina te ekspresiju gena odgovornih za održavanje integriteta crijevne barijere. Vrlo slična zapažanja bila su prisutna kod

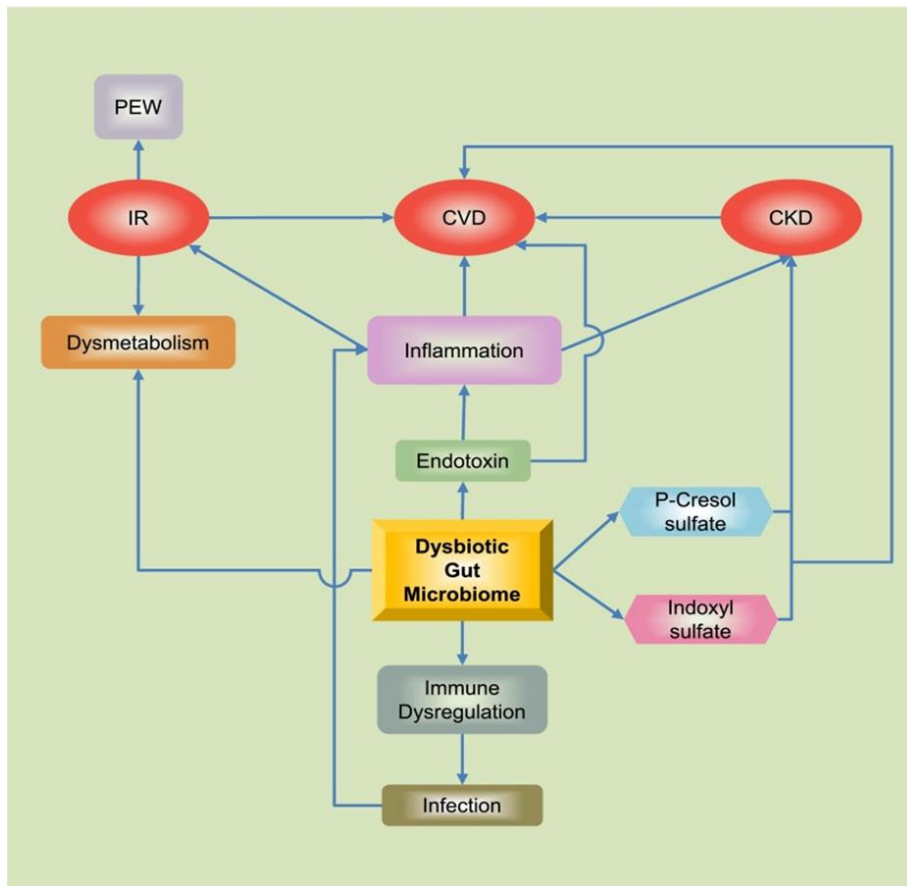
istraživanja antocijanina s njihovim pozitivnim utjecajem na broj komezala i na funkciju stijenke uz doprinos sveukupnom protuupalnom efektu. U skupini katehina često je promatran EGCG iz zelenog čaja i njegova zaštitna funkcija u stanjima poput karcinoma kolona i kolitisa. Nakon primjene u slučaju karcinoma kolona, EGCG je zadržao relativnu ravnotežu sastava mikrobiote koja inače pokazuje bitno redukciju komezala. (22)

9.4. Probiotici

Sa svrhom povrata simbiotičnih odnosa u crijevima, jedna od terapijskih metoda uključuje unos živih mikroorganizama tj. probiotika. Smatra se da mogu suprimirati rast patobionata te održati funkciju crijevne barijere stimulirajući proizvodnju IgA, β -defenzina i mucina.(9,23) Važno je naglasiti da je odabir probiotika izrazito bitan. Kulture koje se koriste moraju biti dio normalne mikrobite, dnevna doza ne bi smjela biti manja od 10^7 - 10^9 stanica a potrebna je i otpornost na promjene pH. Primarno korištene vrste su *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *E.faecium* te kvasac *Saccharomyces boulardii*. (9) Studija gdje su bolesnici na hemodijalizi primali kulture *Lactobacilla* dokazala je smanjenu prisutnost uremičnih toksina u plazmi a u jednom istraživanju koje je uključivalo bolesnike s KBB stadija 3 i 4, terapija *S.thermophilus*, *L.acidophilus* i *B.longum* snizila je vrijednosti ureje u krvi. (21) ProbioticiCKD studija dokazala je smanjene vrijednosti CRP-a, poboljšani status lipida i željeza nakon terapije kvalitetnim probioticima, što su sve parametri ključni za progresiju KBB i ukupan mortalitet ove ugrožene skupine. (9)

9.5. Prebiotici

Najčešće korišteni prebiotici su inulin, frukto-oligosaharidi i galakto-oligosaharidi uz koje se potiče rast *Lactobacilla* i *Bifidobacteria* a pada razina patobionata *Clostridia* i *enterobacteria* te se na taj način modulira prisutna disbioza.(24,25)



Izvor: Ramezani A Raj DS. The gut microbiome, kidney disease and targeted interventions. JASN 2014; 25:657-670; Preuzeto: 25.08.2020. (25)

9.6. Fekalna transplantacija

Fekalna transplantacija je relativno nova terapijska metoda u medicini a obuhvaća prijenos fekalne mikrobiote specifičnog donora primaocu. Može se primijeniti u različite dijelove probavnog sustava ali pokazuje najveći uspjeh kod primjene u sami kolon. Primarno je korištena u slučaju rekurentnih *C.difficile* infekcija koje su sve učestalija pojava zbog povećanog korištenja antibiotika i razvoja bakterijske rezistencije. Upravo je zbog toga i bio potreban novi pristup liječenju, jer je dugoročna antibiotska terapija infekcije pokazivala sve manji učinak. S obzirom na visoki postotak uspjeha u liječenju (90%), fekalna je transplantacija postala široko prihvaćena u svijetu. Kronični bubrežni bolesnici su zbog smanjene imunosti i disbioze crijeva naročito podložni *C.difficile* infekciji. Dokazano je da oni s uznapredovalom KBB i eGFR <30 ml/min/1.73 m² imaju veliki rizik za razvoja infekcije, imaju slabiji

odgovor na inicijalnu terapiju Metronidazolom te pokazuju veću stopu smrtnosti među bolesnicima s istom infekcijom. (26,27)

9.7. Akarboza

Kao inhibitor α -glukozidaze, akarboza onemogućuje razgradnju složenih ugljikohidrata na manje monosaharide i tako povećava dotok neprobavljenih polisaharida u kolon, gdje služe kao supstrat za metabolizam komenzala. U grupi zdravih pojedinaca akarboza je snizila vrijednosti uremičnog toksina pC u urinu i plazmi, pa se smatra da bi mogla doprinijeti regulaciji disbioze u KBB. (12)

9.8. AST-120

Aktivni ugljikov spoj, AST-120, preko adsorbiranja indola i drugih prekursora sprječava formiranje IS i pCS, ključnih uremičnih toksina, te pospješuje njihovo izlučivanje stolicom. Potencijalan doprinos održavanju integriteta crijevne barijere može se pripisati sposobnosti vezanja amonijaka koji remeti funkciju tight junction proteina. Životinjske studije potvrdile su njegovu zaštitnu ulogu u oksidativnom stresu i sistemskoj upali te time u odgodi progresije KBB. 1991. godine je u Japanu odobren kao terapija za uremične simptome i odgodu započinjanja dijalize u KBB a još ga je nekoliko azijskih zemalja uvelo u kliničku praksu.(12,28)

9.9. Antagonisti TLR4

Bakterije preko endotoksina svoje stijenke tj. lipopolisaharida (LPS) djeluju na TLR4 i tako potiču sistemnu upalu. Eritoran i acetamidopiranozid inhibiraju LPS signalni put, snizuju vrijednosti proupalnih citokina i leukocita, što potencijalno može biti korisno u terapiji KBB.(25)

10. Zaključak

Crijevna mikrobiota tj. njezina disbioza već od prije ima poznatu ulogu u patogenezi mnogih kroničnih bolesti a relativno nedavno se ustanovila i nedvojbeno veza s KBB. Teško je sa sigurnošću tvrditi što je u ovom slučaju uzrok a što posljedica, no podaci dijela istraživanja upućuju na zaključak da je KBB ta koja dovodi do poremećaja ravnoteže u crijevima uz genetsku predispoziciju i okolišne čimbenike. Zbog uremije, metaboličke acidoze te mnogih lijekova primijenjenih u ovih bolesnika, smanjuje se broj zaštitnih komenzalnih vrsta a raste broj onih potencijalno patogenih koje proizvodima svoga metabolizma uzrokuju oštećenje bubrega i ubrzavaju progresiju bolesti. Tradicionalno se liječenje KBB svodi na održavanje preostale bubrežne funkcije i korigiranje ključnih parametara putem lijekova te kada je potrebno, upotrebom zamjenske bubrežne terapije u obliku dijalize. Rezultati novih istraživanja ukazuju na postojanje potencijalno korisnih inovativnih terapijskih mogućnosti koje ciljaju disbiotičnu crijevu floru. One primarno obuhvaćaju korištenje prehrane kao moćnog modulatora mikrobiote, sa svrhom obnove homeostaze probavnog sustava. Posebna je koncentracija na biljnim namirnicama bogatim vlaknima, vitaminima i bioaktivnim spojevima koje potiču opstanak simbiota te tako usporavaju napredovanje KBB i smanjuju rizik od ostalih komorbiditeta. Uz dijetu se mogu koristiti i dodaci prehrani u obliku probiotika i prebiotika a lijekovi za adsorpciju uremičnih toksina (AST-120) također imaju svoju upotrebu. Vjerojatan problem u budućoj primjeni može biti potreba za individualiziranjem i strogom kontrolom prehrane koja bi trebala biti bogata vlaknima i biljnim proteinima i sa smanjenim unosom crvenog mesa kako bi se ostvario puni potencijal i izbjegli mogući neželjeni štetni događaji poput hiperkalemije. Od osobite je važnosti educirati bolesnike, motivirati njihovo aktivno sudjelovanje te postići suradljivost bolesnika povezanu sa potrebom svakodnevnog pridržavanja dijetalnih mjera i uzimanja propisane terapije, sve u cilju usporavanja KBB-i i postizanja kvalitete života.

11. Popis literature:

1. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life. *Front Public Health*. 2013;1:52.
2. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017; 474(11): 1823–1836.
3. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29): 8787–8803.
4. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8 (1):51.
5. Antal I, Jelić M, Sila S, Kolaček S , Tambić Andrašević A. Ljudska mikrobiota i mikrobiom. *Acta Med Croatica*, 73 (2019) 3-11.
6. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG i sur. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer. *Front Immunol*. 2018; 9: 1830.
7. Dunn RR, Amato KR, Archie EA, Arandjelovic M, Crittenden AN, Nichols LM. The Internal, External and Extended Microbiomes of Hominins. *Front. Ecol. Evol*. 2020; 19; 8:25.
8. Vaidya SR and Aeddula NR: Chronic Renal Failure StatPearls. StatPearls Publishing LLC.; Treasure Island, FL: 2019
9. Simeoni M , Citraro ML , Cerantonio A i sur.. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbiotiCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *Eur J Nutr*. 2019; 58(5): 2145–2156.
10. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(5): 1137–1150.
11. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F i sur. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(8): 1679.

12. Vaziri ND, Zhao YY and Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 737–746.
13. Vaziri ND, Wong J, Pahl M i sur. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013;83(2):308-15.
14. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R i sur. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)* 2018; 10(7): 300.
15. Wu WK, Chen CC, Liu PY i sur. Identification of TMAO-producer phenotype and host–diet–gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut.* 2019;68:1439–1449
16. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J i sur. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(9): 1546–1556.
17. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease—Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(1): 263.
18. Sumida K, Yamagata K and Kovesdy PC. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep.* 2020; 5(2): 121–134
19. Sun S, Lulla A, Sioda M i sur. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure The CARDIA Study. *Hypertension.* 2019;73:998-1006.
20. Prkačin I, Cavrić G, Kovačević I, Hrabar J, Đermanović Dobrota V, Raos D. Ingestion of red meat promotes chronic kidney disease progression. *Acta Med Croatica* 2019; 73: 237-241.
21. Cases A, Cigarrán-Guldrí S, Mas S and Gonzalez-Parra E. Vegetable-Based Diets for Chronic Kidney Disease? It Is Time to Reconsider. *Nutrients.* 2019; 11(6): 1263

22. Bao N, Chen F and Dai D. The Regulation of Host Intestinal Microbiota by Polyphenols in the Development and Prevention of Chronic Kidney Disease. *Front. Immunol.* 2020; 10:2981
23. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015; 130: 92–98.
24. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6(1): 39–51.
25. Ramezani A, Raj DS. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(4): 657–670.
26. Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine.* 2019;44:716-729.
27. Kim SC, Seo MY, Lee JY i sur. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(1): 125–133.
28. Yamaguchi J, Tanaka T, Inagi R. Effect of AST-120 in Chronic Kidney Disease Treatment: Still a Controversy?. *Nephron* 2017;135(3):201-206.

12. Zahvale:

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Ingrid Prkačin na savjetima, velikoj podršci i strpljenju tijekom izrade diplomskog rada

Najveće hvala mojoj obitelji, posebno bratu i roditeljima koji su me podržavali i pokazali strpljenje i razumijevanje tijekom cijelog studija.

Također hvala svim kolegama na odličnoj atmosferi i podršci ovih šest godina

13. Životopis:

Osobni podaci:

- Pavao Fidri
- datum rođenja: 25/01/1996
- mjesto rođenja i prebivališta: Zagreb
- pfidri@gmail.com

Obrazovanje:

- Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2014. - 2020.)
- V. gimnazija u Zagrebu (2010. – 2014.)
- OŠ I.G. Kovačića u Zagrebu (2002. – 2010.)

Priznanja i nagrade:

- dobitnik Stipendije Grada Zagreba za izvrsnost u trajanju (2016.-2020.)

Aktivnosti:

- demonstrator na Zavodu za kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta
- pasivno prisustvovanje CIRSE IR Summit-u 2018. i 2019. te 1. Studentskoj konferenciji primijenjene fiziologije sporta
- sudjelovanje na Sveučilišnom natjecanju u Zagrebu u sklopu teniske sekcije fakulteta

Osobna znanja i vještine:

- aktivno služenje engleskog jezika, njemački (B2), francuski (A2)