

*Leon Smółka¹, Miłosz Strugała¹, Karolina Kursa², Bartosz Pomianowski¹, Karolina Błady¹,
Krzysztof Bratek³*

**THE IMPACT OF THE GUT MICROBIOME ON THE DEVELOPMENT
OF ATHEROSCLEROSIS AND PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE:
A NARRATIVE REVIEW**

**WPŁYW MIKROBIOMU JELITOWEGO NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY I CHORÓB
NACZYŃ OBWODOWYCH – NARRACYJNY PRZEGLĄD LITERATURY**

¹Department of Anatomy, Medical University of Silesia, Poland
Zakład Anatomii Prawidłowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

²Faculty of Medical Science, Medical University of Silesia, Katowice, Poland
Wydział Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

³Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University
of Warsaw, Poland

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic, progressive process affecting medium- and large-caliber arteries, whereas peripheral artery disease (PAD) is one of its clinical manifestations involving the arteries of the limbs. Although classical risk factors such as an improper diet, arterial hypertension, diabetes, and smoking are well documented, an increasing amount of data indicates the gut microbiome as an important and modifiable factor influencing the pathophysiology of the vascular system. This paper presents a review of the current state of knowledge on the role of the gut microbiome in the initiation and progression of atherosclerosis and PAD, with particular emphasis on bacterial metabolites, pro-inflammatory mechanisms, and potential therapeutic interventions. Gut dysbiosis, defined as a disturbance of microbiological balance, has been associated with increased cardiovascular risk. In patients with vascular diseases, an increased presence of pro-atherogenic taxa such as Enterobacteriaceae, *Streptococcus* spp., *Lachnoclostridium*, and Family XI has been observed, along with a simultaneous reduction in beneficial bacteria producing short-chain fatty acids (SCFAs), including *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus*, and *Ruminococcaceae*. Two key microbiota-derived metabolites influence vascular health. Trimethylamine N-oxide (TMAO), formed from choline and L-carnitine through microbial and hepatic transformations, promotes endothelial dysfunction, acts as a pro-inflammatory factor, and increases platelet reactivity, thereby aggravating the atherosclerotic process. In contrast, SCFAs – such as acetate, propionate, and butyrate – exhibit anti-inflammatory effects, improve insulin sensitivity, and stimulate nitric oxide synthesis in the endothelium, translating into a vasoprotective effect. Therapeutic strategies targeting the gut microbiome show promising potential. These include the use of probiotics and prebiotics (especially *Lactobacillus rhamnosus* GG), the Mediterranean diet, and fecal microbiota transplantation (FMT) – all aiming to restore eubiosis and a beneficial profile of gut-derived metabolites. In conclusion, the gut microbiome represents a potential and significant modulator of the pathogenesis of atherosclerosis and PAD, and its targeted modulation may become an innovative and effective strategy in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: atherosclerosis, gut microbiota, peripheral artery disease (PAD), trimethylamine N-oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFA)

INTRODUCTION

Atherosclerosis is a chronic disease that affects medium- and large-caliber arteries (1). From a histological perspective, conglomerates composed of low-density lipoproteins, foam cells, and cholesterol deposits accumulate between the endothelial layer and the media (2). Classical, well-documented risk factors include a high-calorie diet leading to obesity, diabetes, arterial hypertension, smoking, dyslipidemia, and a sedentary lifestyle (3). Atherosclerosis is the pathological process underlying peripheral artery disease (PAD). In its course, peripheral vessels become narrowed or occluded, most commonly due to atherosclerotic lesions (4). It may also increase the risk of other diseases that are not commonly associated with it, such as osteoarthritis (5). At present, a new research direction in the prevention of atherosclerosis and PAD is the gut microbiome and its links with cardiovascular diseases (6). The microbiome influences, among other things, the levels of short-chain fatty acids and trimethylamine N-oxide.

Short-chain fatty acids (SCFAs) are products of fiber and carbohydrate fermentation formed with the participation of the gut microbiota (7,8). In older individuals, their levels decrease markedly, which partly explains why atherosclerosis does not affect children (9). Their beneficial effects are explained by modulation of the cytokine profile, inhibition of histone deacetylases (HDAC, histone deacetylases), stimulation of acetyltransferase activity, and stabilization of hypoxia-inducible factor activity (10-14).

Trimethylamine N-oxide (TMAO) is a compound formed with the involvement of gut bacteria in a two-step process. First, dietary choline is metabolized by the gut microbiota to trimethylamine (TMA), and subsequently TMAO is formed in the liver by oxidation (15,16). High levels of TMAO increase the concentration of pro-inflammatory cytokines, which may contribute to the development of atherosclerotic disease (17).

The aim of this review is to provide an overview of the literature on the impact of alterations in the gut microbiome and their potential consequences, with particular emphasis on cardiovascular diseases such as atherosclerosis and peripheral artery disease. Studies conducted to date suggest an association between the composition of the gut microbiome and the risk of developing atherosclerosis and PAD. Given that most of the available data are observational, further studies are required to enable conclusions to be drawn regarding a causal relationship between these relationships.

MATERIALS AND METHODS

This paper is a narrative literature review on the impact of the gut microbiome on the development of atherosclerosis and peripheral artery disease (PAD). Bibliographic databases PubMed, Scopus, and Google Scholar were searched, analyzing publications available in English and Polish. The search used combinations of the following keywords: “gut microbiome”, “atherosclerosis”, “peripheral artery disease”, “PAD”, “TMAO”, “SCFA”, “dysbiosis”.

The review included publications concerned the relationship between the gut microbiome (or its metabolites) and the development of atherosclerosis or peripheral artery disease (PAD), contained a description of methods and primary data (clinical, experimental, or observational studies) or high-quality reviews and were published between 2005 and 2025 and were available in full text in English or Polish.

The following were excluded from the analysis: studies not related to the topic (e.g. concerning heart failure, diabetes, or hypertension without a vascular component), publications of low methodological quality or with incomplete description of methods, conference reports, editorial comments, and abstracts lacking primary data.

As a result of the database search, 183 publications were identified. After analysis of titles and abstracts, 83 papers were selected for further assessment, of which, after full-text analysis, 47 publications were included in the review and formed the basis for the substantive analysis. The selection process is presented in Fig. 1.

Additionally, 18 publications were used in developing the theoretical part of the introduction and the pathophysiological background. In total, 65 bibliographic references were ultimately included in the paper.

Based on the selected publications, a critical analysis and qualitative synthesis of the data were performed, taking into account the relationships between the composition of the gut microbiome and the risk and course of atherosclerosis and PAD.

COMPOSITION OF THE GUT MICROBIOME IN INDIVIDUALS WITH VASCULAR DISEASES

Typical alterations in the microbiome. In the study by Jie et al., analysis of stool samples in the study group shows that individuals with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) exhibit a marked increase in the abundance of bacteria from the family Enterobacteriaceae and the genus *Streptococcus* spp. compared with the control group of healthy subjects, which is associated with the presence of specific metabolites (18). The gut

microbiome is responsible, among others, for the metabolism of choline, phosphatidylcholine and L-carnitine (8-20). In patients, bacteria associated with inflammatory bowel diseases, including *Ruminococcus gnavus* and *Eggerthella lenta*, were also more frequently present, whereas the abundance of bacteria with indirect anti-inflammatory effects, such as *Bacteroides* and *Prevotella*, was reduced (21-25). The studies analyzed also suggest that the presence of specific bacterial strains could serve as non-invasive and inexpensive biomarkers.

An increase in the abundance of individual bacterial species is associated with changes in the levels of selected biomarkers. The nature of these relationships was based on an analysis of Spearman correlations between the abundance of a given species and the biomarker, in accordance with the data presented in Jie et al. (2017) (18). These are correlational relationships and reflect only the direction of the association (positive or negative), without indicating the magnitude of the effect. The impact of an increase in colonies of specific bacterial species on individual biomarkers in patients with ASCVD is presented in Table 1.

Increase in Enterobacteriaceae and Streptococcus spp. As a result of gut dysbiosis, excessive proliferation of bacteria from the family *Enterobacteriaceae* occurs. An important component of the cell wall of these and other Gram-negative bacteria is lipopolysaccharide (LPS), which, by binding to TLR4 receptors on intestinal epithelial cells, leads to increased synthesis of pro-inflammatory cytokines, including IL-6. This in turn causes loosening of tight junctions between enterocytes and increased permeability of the intestinal barrier (26). An increased proportion of bacteria from this family has also been reported in inflammatory vascular diseases, including Henoch–Schönlein purpura, where they constitute an important factor in the development and exacerbation of the disease course (27).

Bacteria of the genus *Streptococcus* also play an important role in the pathogenesis of vasculitis. Their involvement may be related to molecular mimicry, which leads to the production of host antibodies that react both with bacterial antigens and with self-cells (cross-reaction). This results in the development of autoimmune vasculitis (28). An increased number of bacteria from this genus has been observed in patients with coronary atherosclerosis (18). Although this may be one of the mechanisms influencing the development of vasculitis, these results were obtained in small study groups, and confirmation of the role of bacteria from this group in the pathogenesis of these diseases requires further studies involving large cohorts.

Decreased abundance of short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria, e.g. Roseburia, Faecalibacterium. Gut dysbiosis leading to a reduced abundance of bacteria producing short-chain fatty acids, such as butyrate and propionate, may contribute to the exacerbation of inflammatory conditions in the body, including the progression of

atherosclerosis and vasculitis (29). Studies have demonstrated a decreased presence of bacteria from the genera *Roseburia* and *Faecalibacterium*, which abundantly produce SCFAs, in patients with diagnosed vascular atherosclerosis (29). The protective effect of SCFAs in the context of atherosclerosis and vascular diseases allows a direct relationship to be observed between gut dysbiosis and the intensification of disease processes, which forms the basis for the development of anti-atherosclerotic therapies aimed at restoring a normal gut microbiome. However, it should be emphasized that these observations are based on animal models, and confirmation of the significance of such therapy will require evidence from randomized studies conducted in large populations.

MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF THE GUT MICROBIOME ON VASCULAR DISEASES

TMAO and its role in atherosclerosis. Genetic material of the gut and oral microbiota has been detected in atherosclerotic plaques, which suggests a direct influence of the microbiome on vascular events (30). Patients with atherosclerosis also differ in the composition of the gut microbiota from individuals without this disease (8). Among the indirect mechanisms of microbiome action, the metabolism of trimethylamine N-oxide (TMAO) can be listed. TMAO, whose atherogenic effect has been confirmed, is formed with the participation of gut bacteria as a result of the metabolism of phosphatidylcholine, carnitine, betaine, and other compounds present in animal-derived products. A study including over 4,000 patients, as well as other cohort studies, demonstrated that elevated TMAO levels are a predictive factor for vascular events and that its plasma level can be effectively reduced with antibiotic therapy (20,31).

Protective effects of SCFAs. Short-chain fatty acids (SCFAs) are a group that includes, among others, acetic, butyric, and propionic acids, produced by anaerobic gut bacteria. SCFAs act as mediators of immune and endocrine signaling pathways, exert anti-inflammatory and immunomodulatory effects, and therefore have a significant impact on the maintenance of homeostasis (32,33). SCFAs are produced by bacteria such as *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus bromii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, and a fiber-rich diet increases their concentration (7). In animal models, it has been shown that butyric acid, through activation of neural pathways, stimulates fat burning in brown adipose tissue, supports insulin sensitivity, reduces obesity, and lowers plasma triglyceride levels (34,35). In patients with hypercholesterolemia, propionic acid supplementation reduces total cholesterol and LDL fractions and stimulates the differentiation of intestinal T lymphocytes

toward regulatory T cells (36). Many other potential mechanisms by which SCFAs influence cardiovascular risk require further, detailed characterization (8,30) (Fig. 2).

Metabolic endotoxemia. Another important mechanism is metabolic endotoxemia. Studies conducted in animal models have shown that a high-fat diet promotes the overgrowth of Gram-negative bacteria producing lipopolysaccharide (LPS) relative to Gram-positive bacteria and, through the altered gut flora, induces increased permeability of the gut–blood barrier. These phenomena lead to a chronic, moderate increase in plasma LPS concentration (37), which triggers inflammation within blood vessels, adipose tissue, and connective tissue. Elevated LPS levels also stimulate adipocyte hypertrophy (38). LPS is bound by lipopolysaccharide-binding protein (LBP), which is then taken up by macrophages, granulocytes, and enterocytes, thereby activating the expression of inflammatory mediators. Through loosened junctions between enterocytes, other toxins produced by the gut microbiome may also translocate into the plasma. Chylomicrons may constitute an additional source of bacterial toxins and LPS, and their transport is enhanced by a high-fat diet (39) (Fig.3).

Summarizing the key mechanisms by which the microbiome influences vascular diseases: a diet with a high proportion of animal-derived products leads to an increase in plasma TMAO levels, and this rise can be used as a predictive factor for vascular events.

A fiber-rich diet increases SCFA concentrations, and these exhibit multiple effects that reduce vascular risk, including improved insulin sensitivity, attenuation of inflammation, and a decrease in LDL levels.

Metabolic endotoxemia is a chronic elevation of LPS levels in plasma and tissues, induced by a high-fat diet, which predisposes to chronic inflammation and thereby increases vascular risk.

THE MICROBIOME AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE (PAD)

Disturbances of the gut microbiome arise as a result of multiple factors and dietary errors, including, among others, the use of broad-spectrum antibiotic therapy, a diet low in fiber and plant-based products but rich in products containing L-carnitine, ornithine, and betaine, alcohol consumption, chronic stress, obesity, low levels of physical activity, and chronic diseases (such as diabetes, autoimmune disorders, or arterial hypertension) (40,41).

In recent years, a significant impact of gut dysbiosis on the development of peripheral artery disease (PAD) has been observed, as well as a negative influence on the course of many conditions, including chronic heart failure. Metabolites produced by gut bacteria may exert protective, anti-inflammatory, antithrombotic, and anti-atherosclerotic effects by inhibiting

plaque formation (42). However, under the influence of risk factors for the development of dysbiosis, the beneficial functions of gut bacteria and their metabolites are weakened, which leads to the development and progression of many diseases, including atherosclerosis. In the study by Tian Y et al., a protective effect of bacterial taxa of the genera *Coprococcus* 2, *Ruminococcaceae* UCG-004, and *Ruminococcaceae* UCG-010 on the risk of PAD was demonstrated, whereas bacteria of the genus *Lachnospirillum* and Family XI were associated with an increased risk (43).

As a result of the aforementioned factors, the composition of the gut microbiota is altered: the abundance of bacteria of the genera *Coprococcus*, *Ruminococcaceae* UCG-004, and *Ruminococcaceae* UCG-010, which exert protective effects, decreases in favor of the taxa Family XI and *Lachnospirillum* (43), which are characterized by pro-inflammatory and pro-atherogenic properties.

The protective effect of bacteria of the genus *Coprococcus* has been demonstrated through increased synthesis of short-chain fatty acids (SCFAs) (44), such as butyric, propionic, and acetic acids. These compounds exert direct anti-inflammatory effects, including inhibition of the synthesis of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α (45), which contributes to the attenuation of the actions of these cytokines, known to be important in the pathogenesis of atherosclerosis and PAD (46,47).

Ruminococcaceae UCG-004 and *Ruminococcaceae* UCG-010 are also responsible for increased SCFA synthesis, particularly butyric acid (48). Butyrate not only inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by blocking activation of the NF- κ B pathway (49), but also promotes nitric oxide synthesis in the endothelium of peripheral vessels, which improves vasodilation and reduces oxidative stress – one of the factors in the development of atherosclerosis (50). Bacteria belonging to Family XI (bacteria of the genus *Clostridium*) were identified by Tian Y et al. as a risk factor for the development of PAD (OR = 1.113, 95% CI: 1.001–1.238, $p = 0.048$) (43). Their presence may be related to occupation of the intestinal niche at the expense of beneficial, protective bacterial strains.

A high-fat diet promotes the proliferation of bacteria of the genus *Lachnospirillum* (51). Their pro-atherogenic action consists in enhancing the production of trimethylamine (TMA), which is converted in the liver by the enzyme FMO3 (flavin-containing monooxygenase 3) into trimethylamine N-oxide (TMAO), a compound that represents an important risk factor for atherosclerosis. TMAO inhibits nitric oxide (NO) production and stimulates platelet adhesion, thereby contributing to the development of PAD and increasing

the risk of cardiovascular events (52,53). A positive correlation has also been demonstrated between TMAO levels in the body and the severity of symptoms of chronic heart failure (54). Understanding the pathogenesis of gut dysbiosis as a risk factor for peripheral artery disease should constitute an important component of preventive strategies and guide patients toward eliminating factors that promote the development of dysbiosis.

POTENTIAL THERAPEUTIC INTERVENTIONS

Probiotics and prebiotics. Therapeutic interventions based on supplementation with appropriate probiotics make it possible to effectively modify the gut microbiome. A proper composition of the intestinal microflora helps reduce the concentration of TMAO, a compound with pro-inflammatory activity. Among probiotic bacterial strains, *Lactobacillus rhamnosus* GG has the greatest impact on lowering TMAO levels, and its supplementation has been shown to reduce plasma TMAO concentrations (55). The effects of other probiotic bacterial strains have not demonstrated a significant reduction in TMAO levels in in vivo studies, which suggests a limited efficacy of probiotic therapy in preventing excessive TMAO production associated with gut dysbiosis (56).

In in vitro studies, the effectiveness of the preparation Symprove™, containing the strains *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174 and *Enterococcus faecium* NCIMB 30176, has been demonstrated. Administration of the preparation led to colonization of the large intestine by probiotic bacteria, increased SCFA synthesis, and higher production of anti-inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-10, with a simultaneous reduction in pro-inflammatory cytokine levels (57).

Although these results are promising and support the concept of gut microbiome modification as one component of atherosclerosis prevention, it should be emphasized that clinical evidence demonstrating the impact of microbiome modification on patient survival and other hard cardiovascular endpoints is still lacking.

Mediterranean diet. An appropriate diet is a key factor in counteracting gut dysbiosis. Red meat is rich in TMA precursors, such as carnitine and choline, which are enzymatically converted in the liver to TMAO – a compound with pro-inflammatory and prothrombotic effects. A beneficial gut microbiota profile is supported by the consumption of vegetables and fiber, which promote the growth of SCFA-producing bacteria (58). The Mediterranean diet, rich in fruits, vegetables, ω -3 polyunsaturated fatty acids, and polyphenols, enables the maintenance of a favorable gut microbiota profile and enhances SCFA production (59,60). The

low content of red meat in this diet further limits TMAO formation, making it particularly recommended for individuals at risk of developing PAD. Educating patients about the potential benefits of dietary changes may effectively reduce the risk of PAD, and in the future, appropriate nutritional education may become an important component of PAD prevention.

Fecal microbiota transplantation (FMT). Another potential method of restoring a normal gut microbiome is fecal microbiota transplantation (FMT). In a study by Goloshchapov OV et al. conducted in three healthy volunteers, capsule-based FMT was used, resulting in stable colonization of the intestines by donor microbiota, which persisted for one year (61). These findings indicate the possibility of permanent and effective reconstruction of the gut microbiota and suggest potential therapeutic benefits of FMT in patients with dysbiosis.

Gut dysbiosis frequently coexists with numerous autoimmune diseases, such as Hashimoto's thyroiditis, multiple sclerosis, or type 1 diabetes. In recent years, there has been growing interest in the therapeutic use of FMT in the treatment of autoimmune diseases. Understanding the pathogenetic mechanisms of these conditions may in the future make FMT an important component of therapy for these disease entities (62-65).

However, studies evaluating the effect of FMT on the modulation of inflammatory processes in individuals with autoimmune diseases, as well as the role of FMT in restoring a normal gut microbiota, have important limitations. The study groups were small and characterized by substantial heterogeneity. It will therefore be essential to conduct further studies to assess the safety and long-term effects of FMT.

CONCLUSIONS

- Current data suggest an important role of the gut microbiome in the pathogenesis of atherosclerosis and peripheral artery disease (PAD).
- Gut dysbiosis, i.e. disruption of the microbiological balance, leads to an increase in pro-inflammatory bacteria and a decrease in bacteria producing short-chain fatty acids (SCFAs), which promotes the development of inflammation, endothelial dysfunction, and progression of atherosclerotic lesions.
- Two microbiota-derived metabolites are of key importance in modulating vascular health:
 - a) Trimethylamine N-oxide (TMAO), formed from phosphatidylcholine and L-carnitine, which exerts a pro-atherogenic effect by enhancing inflammation and thrombosis

- b) Short-chain fatty acids (SCFAs), such as butyrate, acetate, and propionate, which have anti-inflammatory, immunomodulatory, and endothelium-supporting effects.
- Promising microbiota-targeted therapeutic strategies include: probiotic supplementation (particularly *Lactobacillus rhamnosus* GG), prebiotic intake, implementation of a Mediterranean diet and fecal microbiota transplantation (FMT)
- The aim of these interventions is to restore eubiosis, increase SCFA production, and reduce TMAO levels, which may translate into improved vascular status and reduced cardiovascular risk.
- These interventions remain experimental; clinical decision-making should be based on currently applicable guidelines.
- The gut microbiota represents a novel, modifiable target in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, including atherosclerosis and PAD.
- Further clinical studies are needed to develop personalized microbiota-based therapies as an adjunct to standard cardiological treatment.
- The causal relationship between the gut microbiota and the incidence of PAD remains hypothetical. Important limitations of the analyzed studies include small clinical sample sizes, lack of long-term follow-up, and differences between the bacterial strains investigated.
- Long-term randomized controlled trials are necessary to confirm the effectiveness of gut microbiome modification in PAD prevention.

REFERENCES

1. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):281-291.
2. Beręsewicz A. Miażdżyca – choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyń*. 2006;3(1):1–6.
3. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(4):394-406.

4. Nordanstig J, Behrendt CA, Bradbury AW, de Borst GJ, Fowkes F, Golledge J, et al. Peripheral arterial disease (PAD) - A challenging manifestation of atherosclerosis. *Prev Med.* 2023;171:107489.
5. Smółka L, Pomianowski B, Strugała M, Osuch K, Pakulska J, Blady K. Physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Acta Angiologica* 2025;31(3):100-112.
6. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-1196.
7. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200.
8. Shen X, Li L, Sun Z, Zang G, Zhang L, Shao C, Wang Z. Gut Microbiota and Atherosclerosis-Focusing on the Plaque Stability. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:668532.
9. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18:2.
10. Xiao Y, Guo Z, Li Z, Ling H, Song C. Role and mechanism of action of butyrate in atherosclerotic diseases: a review. *J Appl Microbiol.* 2021;131(2):543-552.
11. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009;461(7268):1282-1286.
12. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell.* 2012;48(4):612-626.
13. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10):858-876.
14. Vinolo MA, Hirabara SM, Curi R. G-protein-coupled receptors as fat sensors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(2):112-116.
15. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(52):21307-21312.
16. 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. *mBio.* 2015;6(2):e00042-15.

17. Ma SR, Tong Q, Lin Y, Pan LB, Fu J, Peng R, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):207.
18. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845.
19. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57-63.
20. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1575-1584.
21. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013 May;19(5):576-85.
22. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834-841.
23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-546.
24. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631-637.
25. Prindiville T, Cantrell M, Wilson KH. Ribosomal DNA sequence analysis of mucosa-associated bacteria in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(6):824-833.
26. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1844-1854.e1.
27. Paradis T, Bègue H, Basmacıyan L, Dalle F, Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2506.
28. Wang X, Zhang L, Wang Y, Liu X, Zhang H, Liu Y, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with Henoch-Schönlein Purpura in children. *Int Immunopharmacol.* 2018;58:1-8.

29. Cunningham MW. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0045-2018.
30. Feng Y, Xu D. Short-chain fatty acids are potential goalkeepers of atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1271001.
31. Lehtiniemi J, Karhunen PJ, Goebeler S, Nikkari S, Nikkari ST. Identification of different bacterial DNAs in human coronary arteries. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(1):13–16.
32. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Penella B, Gaudio GV, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):201-207.
33. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6356.
34. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem.* 2011;22(9):849-855.
35. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut.* 2018;67(7):1269-1279.
36. Haghikia A, Zimmermann F, Schumann P, Jasina A, Roessler J, Schmidt D, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J.* 2022;43(6):518-533.
37. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772.
38. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470-1481.
39. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie.* 2011;93(1):39-45.
40. White LS, Van den Bogaerde J, Kamm M. The gut microbiota: cause and cure of gut diseases. *Med J Aust.* 2018;209(7):312-317.
41. Madhogaria B, Bhowmik P, Kundu A. Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infect Med (Beijing).* 2022;1(3):180-191.

42. Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021;13(1):144.
43. Tian Y, Yao G, Skudder-Hill L, Xu G, Qian Y, Tang F, et al. Gut microbiota's causative relationship with peripheral artery disease: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024 Mar 5;15:1340262.
44. Lu K, Zhou Y, He L, Li Y, Shahzad M, Li D. Coprococcus protects against high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Appl Microbiol*. 2024;135(6):lxae125.
45. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52-59.
46. Tsioufis P, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15937.
47. Djahanpour N, Ahsan N, Li B, Khan H, Conelly K, Leong Poi H, et al. A Systematic Review of Interleukins as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Peripheral Artery Disease. *Biomolecules*. 2023;13(11):1640.
48. Oluwagbemigun K, Schnermann ME, Schmid M, Cryan JF, Nöthlings U. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults. *Gut Pathog*. 2022;14(1):15.
49. Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol*. 2017;51:47-56.
50. Dias MTS, Aguilar EC, Campos GP, do Couto NF, Capettini LDSA, Braga WF, et al. Butyrate inhibits LPC-induced endothelial dysfunction by regulating nNOS-produced NO and ROS production. *Nitric Oxide*. 2023;138-139:42-50.
51. Wu YT, Shen SJ, Liao KF, Huang CY. Dietary Plant and Animal Protein Sources Oppositely Modulate Fecal *Bifidobacteria* and *Lachnospirillum* in Vegetarians and Omnivores. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0204721.
52. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353-366.

53. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124.
54. Yang Y, Yang B, Li X, Xue L, Liu B, Liang Y, et al. Higher circulating Trimethylamine N-oxide levels are associated with worse severity and prognosis in pulmonary hypertension: a cohort study. *Respir Res*. 2022;23(1):344.
55. Cantero MA, Guedes MRA, Fernandes R, Lollo PCB. Trimethylamine N-oxide reduction is related to probiotic strain specificity: A systematic review. *Nutr Res*. 2022;104:29-35.
56. Sohoulí MH, Ozovanu OD, Fatahi S, Hekmatdoost A. Impact of probiotic supplementation on trimethylamine N-oxide (TMAO) in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;50:56-62.
57. Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, et al. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm*. 2019;555:1-10.
58. Fu Y, Moscoso DI, Porter J, Krishnareddy S, Abrams JA, Seres D, et al. Relationship Between Dietary Fiber Intake and Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria During Critical Illness: A Prospective Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(3):463-471.
59. Panyod S, Wu WK, Chen CC, Wu MS, Ho CT, Sheen LY. Modulation of gut microbiota by foods and herbs to prevent cardiovascular diseases. *J Tradit Complement Med*. 2021;13(2):107-118.
60. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020;13(1):7.
61. Goloshchapov OV, Olekhovich EI, Sidorenko SV, Moiseev IS, Kucher MA, Fedorov DE, et al. Long-term impact of fecal transplantation in healthy volunteers. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):312.
62. Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 14;23(18):10729.
63. Hou S, Yu J, Li Y, Zhao D, Zhang Z. Advances in Fecal Microbiota Transplantation for Gut Dysbiosis-Related Diseases. *Adv Sci (Weinh)*. 2025;12(13):e2413197.
64. Zhang X, Luo X, Tian L, Yue P, Li M, Liu K, et al. The gut microbiome dysbiosis and regulation by fecal microbiota transplantation: umbrella review. *Front Microbiol*. 2023;14:1286429.

65. Blady K, Pomianowski B, Strugała M, Smółka L, Kursa K, Stanek A. Vitamin D in Atopic Dermatitis: Role in Disease and Skin Microbiome. *Nutrients*. 2025;17:3584.

Received: 05.08.2025

Accepted for publication: 26.11.2025

Otrzymano: 05.08.2025 r.

Zaakceptowano do druku: 26.11.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Bartosz Pomianowski

Department of Anatomy, Medical University of Silesia

email: bartekpomian@gmail.com

&

Leon Smółka

Department of Anatomy, Medical University of Silesia

email: leon.smolka@gmail.com

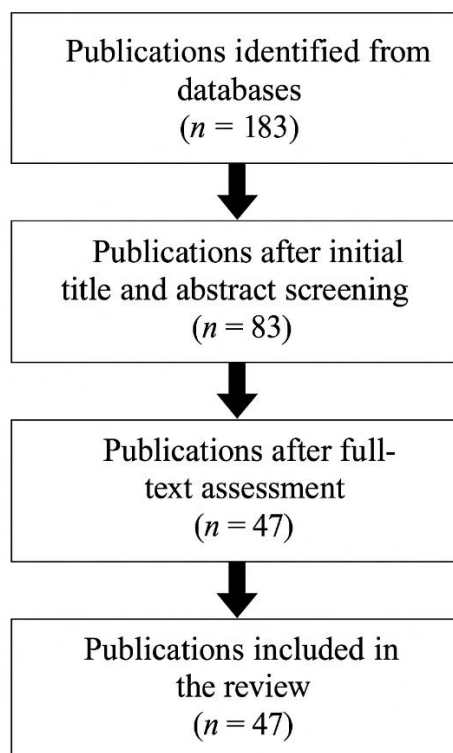


Fig. 1. Flowchart of the article selection process

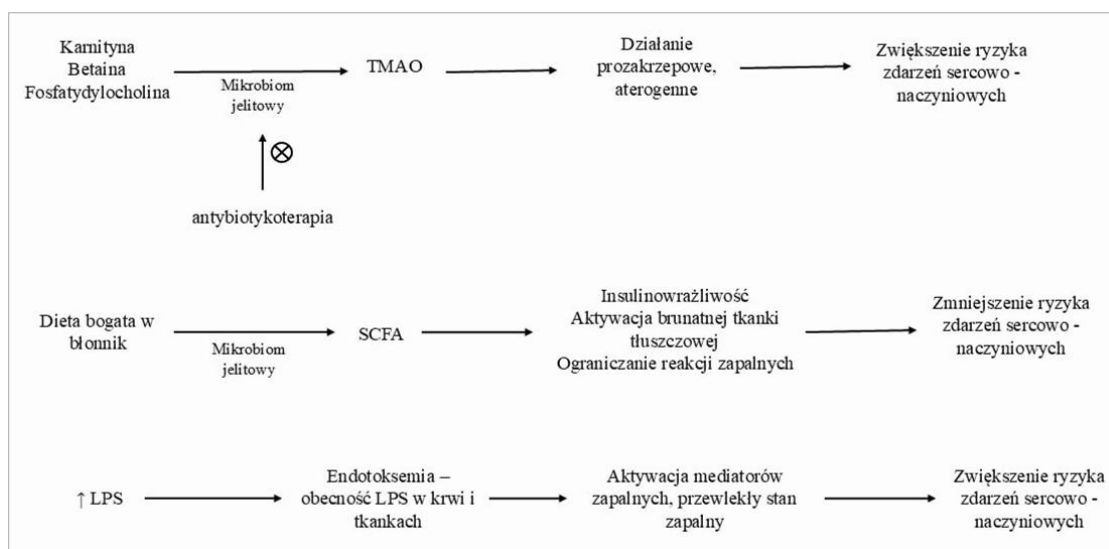
Ryc. 1. Schemat procesu selekcji artykułów

Table 1. Effect of specific bacterial species on individual biomarkers in patients with ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) (18)

Tab.1. Wpływ określonych gatunków bakterii na poszczególne biomarkery u osób chorujących na ASCVD (ang. atherosclerotic cardiovascular disease) (18)

Bacterial species	Biomarker	Nature of association
<i>Klebsiella oxytoca</i>	AST, HBDH, CKMB	positive correlation (higher abundance associated with higher biomarker levels)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	HBDH	positive correlation
<i>Bifidobacterium dentium</i>	HBDH	positive correlation
<i>Faecalibacterium cf. prausnitzii</i>	Uric acid	negative correlation

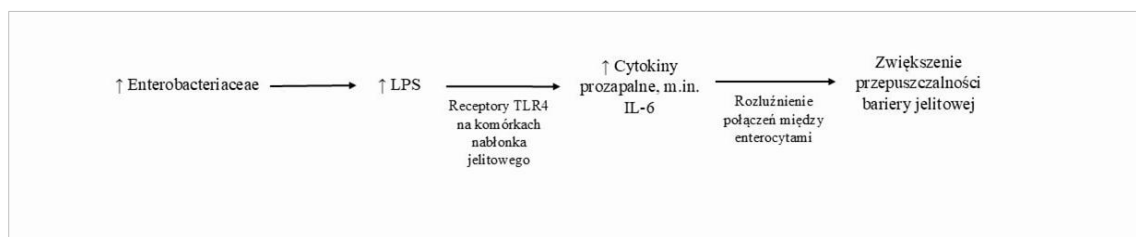
AST – aspartate aminotransferase; HBDH – β -hydroxybutyrate dehydrogenase; CKMB – creatine kinase MB cardiac isoenzyme.



TMAO – trimethylamine N-oxide; SCFA – short-chain fatty acids; LPS – lipopolysaccharide

Fig. 2. Impact of gut microbiota metabolites on vascular events. Based on: (7,20,38)

Ryc. 2. Wpływ metabolitów flory jelitowej na zdarzenia naczyniowe, na podstawie: (7,20,38)



LPS – lipopolysaccharide; TLR4 – Toll-like receptor 4; IL-6 – interleukin 6

Fig. 3. Mechanism of intestinal barrier disruption. Based on: (37-39)

Ryc.3. Mechanizm rozszczelnienia bariery jelitowej, na podstawie: (37-39)

*Leon Smółka¹, Miłosz Strugała¹, Karolina Kursa², Bartosz Pomianowski¹, Karolina Błady¹,
Krzysztof Bratek³*

**THE IMPACT OF THE GUT MICROBIOME ON THE DEVELOPMENT
OF ATHEROSCLEROSIS AND PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE:
A NARRATIVE REVIEW**

**WPŁYW MIKROBIOMU JELITOWEGO NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY I CHORÓB
NACZYŃ OBWODOWYCH – NARRACYJNY PRZEGLĄD LITERATURY**

¹Department of Anatomy, Medical University of Silesia, Poland
Zakład Anatomii Prawidłowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

²Faculty of Medical Science, Medical University of Silesia, Katowice, Poland
Wydział Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

³Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University
of Warsaw, Poland

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Miażdżycy to przewlekły, postępujący proces dotyczący tętnic średniego i dużego kalibru, natomiast choroba tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) jest jedną z jej klinicznych manifestacji w zakresie tętnic kończyn. Choć klasyczne czynniki ryzyka, takie jak nieprawidłowa dieta, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i palenie tytoniu, są dobrze udokumentowane, coraz więcej danych wskazuje na mikrobiom jelitowy jako istotny i modyfikowalny czynnik wpływający na patofizjologię układu naczyniowego. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat roli mikrobiomu jelitowego w inicjacji i progresji miażdżycy oraz PAD, ze szczególnym uwzględnieniem metabolitów bakteryjnych, mechanizmów prozapalnych i potencjalnych interwencji terapeutycznych. Dysbioza jelitowa, definiowana jako zaburzenie równowagi mikrobiologicznej, została powiązana ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U pacjentów z chorobami naczyniowymi obserwuje się zwiększoną obecność taksonów proaterogennych, takich jak *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Lachnoclostridium* oraz Family XI, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby korzystnych bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, ang. *short-chain fatty acids*), m.in. *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* 2 i *Ruminococcaceae*. Dwa kluczowe metabolity mikrobioty wpływają na zdrowie naczyń: N-tlenek trimetyloaminy (TMAO, ang. *trimethylamine N-oxide*), powstający z cholicy i L-karnityny w wyniku przemian mikrobiologicznych i wątrobowych, sprzyja dysfunkcji śródbłonna, stanowi czynnik prozapalny oraz zwiększa reaktywność płytek krwi, nasilając proces miażdżycowy. Z kolei SCFA – takie jak octan, propionian i maślan – wykazują działanie przeciwzapalne, poprawiają wrażliwość na insulinę i stymulują syntezę tlenu azotu w śródbłonie, co przekłada się na efekt wazoprotekcyjny. Strategie terapeutyczne ukierunkowane na mikrobiom jelitowy wykazują obiecujący potencjał. Należą do nich stosowanie probiotyków i prebiotyków (zwłaszcza *Lactobacillus rhamnosus* GG), dieta śródziemnomorska oraz transplantacja mikrobioty kałowej (FMT, ang. *fecal microbiota transplantation*) – wszystkie mają na celu przywrócenie eubiozy oraz korzystnego profilu metabolitów jelitowych. Podsumowując, mikrobiom jelitowy stanowi potencjalny, istotny modulator patogenezы miażdżycy i PAD, a jego ukierunkowana modulacja może stać się nowatorską i skuteczną strategią w prewencji oraz leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: *miażdżycy, mikrobiota jelitowa, choroba naczyń obwodowych (PAD), TMAO, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA)*

WPROWADZENIE

Miażdżyca to choroba przewlekła, która dotyka tętnic średniego i dużego kalibru (1). Pod względem histologicznym dochodzi do gromadzenia się pomiędzy warstwą śródbłónka a mięśniówką konglomeratów zbudowanych z lipoprotein o małej gęstości, komórek piankowatych oraz skupisk cholesterolu (2). Klasycznymi, dobrze udokumentowanymi czynnikami ryzyka są: wysokokaloryczna dieta prowadząca do otyłości, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia oraz siedzący tryb życia (3). Miażdżyca jest procesem patologicznym leżącym u podłoża choroby tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*). W jej przebiegu dochodzi do zwężenia lub zamknięcia naczyń obwodowych, co najczęściej spowodowane jest właśnie zmianami miażdżycowymi (4). Może ona również zwiększać ryzyko innych chorób, które powszechnie nie są z nią kojarzone, na przykład choroby zwyrodnieniowej stawów (5). Obecnie nowym kierunkiem badań w celu prewencji miażdżycy oraz PAD jest mikrobiom jelitowy i jego powiązania z chorobami sercowo-naczyniowymi (6). Mikrobiom ma wpływ między innymi na poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz N-tlenku trimetyloaminy.

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, ang. *short-chain fatty acids*) to produkty fermentacji błonnika oraz węglowodanów, powstające przy udziale mikrobioty jelitowej (7,8). U osób starszych ich poziom wyraźnie spada, co pozwala na częściowe wytłumaczenie, dlaczego miażdżyca nie dotyka dzieci (9). Ich korzystny wpływ uzasadnia się poprzez: modulację profilu cytokin, hamowanie deacetylaz histonowych (HDAC, ang. *histone deacetylases*), stymulację aktywności acetylotransferaz oraz stabilizację aktywności czynnika indukowanego hipoksją (10-14).

N-tlenek trimetyloaminy (TMAO) to związek powstający przy udziale bakterii jelitowych w wyniku dwuetapowego procesu. Początkowo cholina zawarta w pożywieniu jest metabolizowana przez mikrobiotę jelitową do trimetyloaminy (TMA, ang. *trimethylamine*), a następnie w wyniku oksydacji w wątrobie powstaje TMAO (15,16). Jego wysoki poziom wpływa na wzrost stężenia cytokin prozapalnych, co może przyczyniać się do rozwoju choroby miażdżycowej (17).

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej wpływu zmian w mikrobiomie jelitowym oraz ich potencjalnych konsekwencji, ze szczególnym uwzględnieniem chorób sercowo-naczyniowych, takich jak miażdżyca i choroba naczyń obwodowych. Dotychczas przeprowadzone badania sugerują związek między składem mikrobiomu jelitowego, a ryzykiem rozwoju miażdżycy i PAD. Ze względu na fakt, że

większość danych ma charakter obserwacyjny, wymagane są dalsze badania, mogące pozwolić na wnioskowanie o związku przyczynowo skutkowym między tymi zależnościami.

MATERIAŁY I METODYKA

Praca stanowi narracyjny przegląd literatury dotyczącej wpływu mikrobiomu jelitowego na rozwój miażdżycy oraz choroby tętnic obwodowych (PAD).

Przeszukano bibliograficzne bazy danych: PubMed, Scopus oraz Google Scholar, analizując publikacje dostępne w języku angielskim i polskim. W wyszukiwaniu zastosowano kombinacje słów kluczowych: “gut microbiome”, “atherosclerosis”, “peripheral artery disease”, “PAD”, “TMAO”, “SCFA”, “dysbiosis”.

Do przeglądu włączono publikacje: dotyczące związku między mikrobiomem jelitowym (lub jego metabolitami) a rozwojem miażdżycy lub choroby tętnic obwodowych (PAD), zawierające opis metod oraz dane pierwotne (badania kliniczne, eksperymentalne, obserwacyjne) bądź przeglądy wysokiej jakości, opublikowane w latach 2005-2025, dostępne w pełnym tekście w języku angielskim lub polskim.

Z analizy wykluczono: prace niezwiązane z tematem (np. dotyczące niewydolności serca, cukrzycy lub nadciśnienia bez komponenty naczyniowej), publikacje o niskiej jakości metodologicznej lub z niepełnym opisem metod, doniesienia konferencyjne, komentarze redakcyjne oraz streszczenia pozbawione danych pierwotnych.

W wyniku przeszukania baz danych zidentyfikowano 183 publikacje. Po analizie tytułów i streszczeń do dalszej oceny zakwalifikowano 83 prace, z czego po analizie pełnych tekstów do przeglądu włączono 47 publikacji, które stanowiły podstawę analizy merytorycznej. Schemat procesu selekcji przedstawiono na Ryc. 1.

Dodatkowo 18 publikacji wykorzystano przy opracowaniu części teoretycznej wprowadzenia i tła patofizjologicznego. Łącznie 65 pozycji bibliograficznych zostało ostatecznie wykorzystanych w pracy.

Na podstawie zakwalifikowanych publikacji przeprowadzono krytyczną analizę i jakościową syntezę danych, uwzględniającą zależności między składem mikrobiomu jelitowego a ryzykiem i przebiegiem miażdżycy oraz PAD.

SKŁAD MIKROBIOMU JELITOWEGO U OSÓB Z CHOROBYMI NACZYŃ

Typowe zmiany w mikrobiomie. W badaniu Jie i wsp. z analizy próbek stolca w grupie badanych wynika, że u osób chorujących na chorobę sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy (ASCVD, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) obserwuje się znaczny

wzrost liczebności bakterii z rodziny Enterobacteriaceae i rodzaju *Streptococcus* spp. w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, co wiąże się z obecnością specyficznych metabolitów (18). Mikrobiom jelitowy odpowiada m.in. za metabolizm choliny, fosfatydylocholiny i L-karnityny (8-20). U osób chorych częściej występowały także bakterie związane z chorobami zapalnymi jelit obejmujące m.in. *Ruminococcus gnavus* i *Eggerthella lenta*, zaś liczebność bakterii z grupy bakterii wykazujących pośrednie działanie przeciwzapalne, takich jak *Bacteroides* i *Prevotella* była obniżona (21-25). Analizowane badania sugerują także, że obecność określonych szczepów bakteryjnych mogłaby pełnić funkcję nieinwazyjnych i tanich biomarkerów.

Wzrost obfitości poszczególnych gatunków bakterii wiąże się ze zmianą poziomów wybranych biomarkerów. Charakter tych zależności oparto na analizie korelacji Spearmana pomiędzy obfitością danego gatunku a biomarkerem, zgodnie z danymi przedstawionymi w Jie et al. (2017) (18). Są to zależności korelacyjne, odzwierciedlają jedynie kierunek asocjacji (dodatni lub ujemny), bez wskazania skali efektu. Wpływ wzrostu kolonii określonych gatunków bakterii na poszczególne biomarkery u osób chorujących na ASCVD został przedstawiony w Tabeli 1.

Wzrost Enterobacteriaceae i Streptococcus spp. W wyniku dysbiozy jelitowej dochodzi do nadmiernego namnażania się bakterii z rodziny Enterobacteriaceae. Istotnym składnikiem ściany komórkowej tych, jak i innych bakterii Gram-ujemnych, jest lipopolisacharyd (LPS), który wiążąc się z receptorami TLR4 na komórkach nabłonka jelitowego, prowadzi do wzrostu syntezy cytokin prozapalnych, w tym IL-6, co z kolei powoduje rozluźnienie połączeń ścisłych między enterocytami i zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej (26). Zwiększony udział bakterii z tej rodziny odnotowano również w chorobach zapalnych naczyń, w tym w płamicy Schönleina-Henocha, gdzie stanowią one istotny czynnik rozwoju i zaostrzenia przebiegu choroby (27).

Bakterie z rodzaju *Streptococcus* również odgrywają istotną rolę w patogenezie zapalen naczyń. Ich udział może być związany ze zjawiskiem mimikry molekularnej, które prowadzi do produkcji przez organizm gospodarza przeciwciał reagujących zarówno z antygenami bakteryjnymi, jak i z komórkami własnymi (reakcja krzyżowa). Prowadzi to do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia naczyń (28). Zwiększona liczba bakterii z tego rodzaju została odnotowana u pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych (18). Choć może być to jeden z mechanizmów wpływających na rozwój zapaleń naczyń, to wyniki te zostały uzyskane na niewielkich grupach badanych, a potwierdzenie roli bakterii z tej grupy w patogenezie tych chorób wymaga dalszych badań obejmujących duże grupy badanych.

Spadek liczebności bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), np. *Roseburia*, *Faecalibacterium*. Dysbioza jelitowa prowadząca do zmniejszenia liczebności bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, takie jak maślan i propionian, może przyczyniać się do nasilenia stanów zapalnych w organizmie, w tym do progresji miażdżycy oraz zapaleń naczyń (29). Badania wykazały zmniejszoną obecność bakterii z rodzajów *Roseburia* i *Faecalibacterium*, które obficie produkują SCFA, u pacjentów z rozpoznaną miażdżycą naczyń (29). Ochronne działanie SCFA w kontekście miażdżycy i chorób naczyń pozwala zauważyć bezpośrednią zależność pomiędzy dysbiozą jelitową a nasileniem procesów chorobowych, co stanowi podstawę do rozwoju terapii przeciwmiażdżycowej opartej na przywracaniu prawidłowego mikrobiomu jelitowego. Należy jednak zaznaczyć, że obserwacje te oparte są na modelach zwierzęcych, a potwierdzenie istotności takiej terapii wymagać będzie dowodów opartych na randomizowanych badaniach przeprowadzonych na dużej populacji.

MECHANIZMY WPŁYWU MIKROBIOMU NA CHOROBY NACZYNIOWE

TMAO i jego rola w miażdżycy. Materiał genetyczny flory jelitowej oraz jamy ustnej został wykryty w blaszkach miażdżycowych, co sugeruje bezpośredni wpływ mikrobiomu na zdarzenia naczyniowe (30). Pacjenci z miażdżycą różnią się również składem flory jelitowej od osób bez tej choroby (8). Wśród pośrednich mechanizmów oddziaływania mikrobiomu można wymienić metabolizm N-tlenku trimetyloaminy (TMAO). TMAO, którego działanie aterogenne zostało potwierdzone, powstaje z udziałem bakterii jelitowych w wyniku przemian fosfatydylocholiny, karnityny, betainy oraz innych związków obecnych w produktach pochodzenia zwierzęcego. Badanie obejmujące ponad 4000 pacjentów oraz inne badania kohortowe wykazały, że podwyższony poziom TMAO jest czynnikiem predykcyjnym zdarzeń naczyniowych oraz że jego poziom w osoczu można skutecznie obniżyć za pomocą antybiotykoterapii (20,31).

SCFA – działanie ochronne. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) to grupa obejmująca m.in. kwasy octowy, masłowy i propionowy, produkowane przez beztlenowe bakterie jelitowe. SCFA pełnią funkcję mediatorów szlaków sygnałowych układów odpornościowego i dokrewnego, wykazują działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, przez co mają istotny wpływ na utrzymanie homeostazy (32,33). SCFA wytwarzane są przez bakterie takie jak *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus bromii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, a dieta bogata w błonnik zwiększa ich stężenie (7). W badaniach na modelach zwierzęcych ustalono, że kwas masłowy poprzez aktywację szlaków

układu nerwowego stymuluje spalanie tłuszczu w brunatnej tkance tłuszczowej, wspomaga insulinowrażliwość, redukcję otyłości i obniżenie poziomu triglicerydów w osoczu (34,35).

U pacjentów z hipercholesterolemią suplementacja kwasem propionowym obniża całkowity poziom cholesterolu oraz frakcji LDL, a także stymuluje różnicowanie limfocytów T jelit w kierunku limfocytów regulatorowych (36). Wiele innych potencjalnych mechanizmów działania SCFA na ryzyko sercowo-naczyniowe wymaga dalszego, szczegółowego opisu (8,30) (Ryc. 2).

Endotoksemia metaboliczna. Kolejnym istotnym mechanizmem jest endotoksemia metaboliczna. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały, że dieta bogata w tłuszcz sprzyja rozrostowi bakterii Gram-ujemnych, wytwarzających lipopolisacharyd (LPS, ang. *lipopolysaccharide*), w stosunku do bakterii Gram-dodatnich oraz indukuje, przez zmienioną florę jelitową, wzrost przepuszczalności bariery krew-jelito. Zjawiska te prowadzą do przewlekłego, umiarkowanego wzrostu stężenia LPS w osoczu (37), który wywołuje stan zapalny w obrębie naczyń krwionośnych, tkanki tłuszczowej oraz łącznej. Zwiększone stężenie LPS stymuluje także przerost adipocytów (38). LPS jest wiązany przez białko wiążące LPS (LBP, ang. *lipopolysaccharide-binding protein*), które następnie wchłaniane jest przez makrofagi, granulocyty oraz enterocyty, co aktywuje ekspresję mediatorów zapalnych. Przez rozszczelnione połączenia między enterocytami do osocza mogą także przenikać inne toksyny wytwarzane przez mikrobiom jelitowy. Źródłem toksyn bakteryjnych oraz LPS mogą być także chylomikrony – ich transport nasila dieta wysokotłuszczowa (39) (Ryc. 3).

Podsumowując najważniejsze mechanizmy wpływu mikrobiomu na choroby naczyniowe: dieta ze znacznym udziałem produktów zwierzęcych powoduje wzrost stężenia TMAO w osoczu, zaś wzrost stężenia tego związku można wykorzystać jako czynnik predykcyjny zdarzeń naczyniowych.

Dieta bogata w błonnik prowadzi do podniesienia stężenia SCFA, które wykazują wiele różnorodnych działań obniżających ryzyko naczyniowe, w tym podniesienie insulinowrażliwości, ograniczanie zapaleń oraz spadek stężenia LDL.

Endotoksemia metaboliczna to przewlekłe podniesienie stężenia LPS w osoczu i tkankach powodowane przez dietę bogatotłuszczową, które predysponuje do przewlekłego zapalenia i zwiększenia ryzyka naczyniowego.

MIKROBIOM A CHOROBY NACZYŃ OBWODOWYCH (PAD)

Do zaburzeń mikrobiomu jelitowego dochodzi w wyniku działania wielu czynników oraz błędów dietetycznych, obejmujących m.in. stosowanie antybiotykoterapii o szerokim

spektrum działania, dietę ubogą w błonnik i produkty pochodzenia roślinnego, a bogatą w produkty zawierające L-karnitynę, ornitynę i betainę, spożywanie alkoholu, przewlekły stres, otyłość, niski poziom aktywności fizycznej oraz choroby przewlekłe (takie jak cukrzyca, choroby autoimmunologiczne czy nadciśnienie tętnicze) (40,41).

W ostatnich latach zaobserwowano istotny wpływ dysbiozy jelitowej na rozwój choroby naczyń obwodowych oraz negatywny wpływ na przebieg wielu schorzeń, w tym przewlekłej niewydolności serca. Metabolity wytwarzane przez bakterie jelitowe mogą wykazywać działanie ochronne, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe oraz hamujące powstawanie blaszki miażdżycowej (42). Jednakże w wyniku działania czynników ryzyka rozwoju dysbiozy dochodzi do osłabienia korzystnej funkcji bakterii jelitowych i ich metabolitów, co prowadzi do rozwoju i progresji wielu chorób, w tym miażdżycy. W badaniu Tian Y et al. wykazano ochronny wpływ taksonów bakteryjnych: rodzaju *Coprococcus* 2, *Ruminococcaceae* UCG-004 oraz *Ruminococcaceae* UCG-010 na ryzyko wystąpienia PAD, podczas gdy bakterie rodzaju *Lachnoclostridium* oraz Family XI wykazywały działanie zwiększające to ryzyko (43).

W wyniku działania wymienionych wcześniej czynników dochodzi do zmiany składu mikrobioty jelitowej – obniżeniu ulega liczebność bakterii z rodzaju *Coprococcus*, *Ruminococcaceae* UCG-004 i *Ruminococcaceae* UCG-010, wykazujących działanie ochronne, na rzecz taksonów: Family XI oraz *Lachnoclostridium* (43), które cechuje działanie prozapalne i proaterogenne.

Działanie ochronne bakterii z rodzaju *Coprococcus* zostało wykazane poprzez zwiększoną syntezę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) (44), takich jak kwas masłowy, propionowy i octowy. Związki te wykazują bezpośrednie działanie przeciwzapalne, m.in. poprzez hamowanie syntezy cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i TNF- α (45), co przyczynia się do osłabienia działania tych cytokin, istotnych w patogenezie miażdżycy i PAD (46,47).

Ruminococcaceae UCG-004 i *Ruminococcaceae* UCG-010 również odpowiadają za zwiększoną syntezę SCFA, zwłaszcza kwasu masłowego (48). Maślan nie tylko hamuje produkcję cytokin prozapalnych poprzez blokowanie aktywacji szlaku NF- κ B (49), ale także promuje syntezę tlenu azotu w śródbłonku naczyń obwodowych, co poprawia wazodylatację i hamuje stres oksydacyjny – jeden z czynników rozwoju miażdżycy (50). Bakterie należące do Family XI (bakterie z rodzaju *Clostridium*) zostały zidentyfikowane przez Tian Y et al. jako czynnik ryzyka rozwoju PAD (OR = 1.113, 95% CI: 1.001–1.238, p = 0.048) (43). Ich

obecność może być związana z zajmowaniem niszy jelitowej kosztem korzystnych, działających protekcyjnie szczepów bakterii.

Dieta wysokotłuszczowa sprzyja rozrostowi bakterii z rodzaju *Lachnoclostridium* (51). Ich działanie proaterogenne polega na nasileniu produkcji trimetyloaminy (TMA), która w wątrobie przekształcana jest przez enzym FMO3 (flawinową monooksygenazę 3) do N-tlenku trimetyloaminy (TMAO) – związku stanowiącego istotny czynnik ryzyka miażdżycy. TMAO hamuje produkcję tlenku azotu (NO) oraz stymuluje adhezję płytek krwi, co przyczynia się do rozwoju PAD oraz zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (52,53). Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TMAO w organizmie a nasileniem objawów przewlekłej niewydolności serca (54).

Zrozumienie patogenezы dysbiozy jelitowej jako czynnika ryzyka choroby naczyń obwodowych powinno stanowić istotny element działań profilaktycznych oraz ukierunkować pacjentów na eliminację czynników sprzyjających wystąpieniu dysbiozy.

POTENCJALNE INTERWENCJE TERAPEUTYCZNE

Probiotyki i prebiotyki. Interwencje terapeutyczne polegające na suplementacji odpowiednich probiotyków umożliwiają skuteczną modyfikację mikrobiomu jelitowego. Prawidłowy skład mikroflory jelitowej pozwala zmniejszyć stężenie TMAO, związku o działaniu prozapalnym. Spośród szczepów bakterii probiotycznych największy wpływ na obniżenie poziomu TMAO wykazuje *Lactobacillus rhamnosus* GG, którego suplementacja prowadziła do redukcji stężenia TMAO w osoczu (55). W badaniach in vivo nie wykazano istotnego wpływu innych szczepów bakterii probiotycznych na zmniejszenie poziomu TMAO, co sugeruje ograniczoną skuteczność probiotykoterapii w zapobieganiu nadmiernej produkcji TMAO związanej z dysbiozą jelitową (56).

W badaniach in vitro wykazano skuteczność preparatu Symprove™, zawierającego szczepy *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174 oraz *Enterococcus faecium* NCIMB 30176. Podawanie preparatu doprowadziło do kolonizacji jelita grubego przez bakterie probiotyczne, wzrostu syntezy SCFA oraz zwiększenia produkcji cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-6 i IL-10, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu cytokin prozapalnych (57).

Choć wyniki badań są obiecujące i pozwalają na postrzeganie modyfikacji mikrobiomu jelitowego jako jednej ze składowych prewencji miażdżycy, to należy podkreślić, iż brak dotychczas dowodów klinicznych świadczących o wpływie modyfikacji mikrobiomu na przeżywalność chorych oraz na inne twarde punkty końcowe sercowo-naczyniowe.

Dieta śródziemnomorska. Odpowiednia dieta jest kluczowym czynnikiem przeciwdziałającym dysbiozie jelitowej. Czerwone mięso jest bogate w prekursory TMA, takie jak karnityna i cholina, które w procesie enzymatycznym przekształcane są w wątrobie do TMAO – związku o działaniu prozapalnym i prozakrzepowym. Korzystny profil mikrobioty jelitowej wspierany jest przez spożycie warzyw i błonnika, które promują rozwój bakterii produkujących SCFA (58). Dieta śródziemnomorska, bogata w owoce, warzywa, wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -3 i polifenole, umożliwia zachowanie korzystnego profilu mikrobioty jelitowej i nasila produkcję SCFA (59,60). Niski udział czerwonego mięsa w tej diecie dodatkowo ogranicza powstawanie TMAO, co czyni ją szczególnie rekomendowaną dla osób z grupy ryzyka rozwoju PAD. Edukacja pacjenta na temat potencjalnych korzyści wynikających ze zmiany nawyków żywieniowych może skutecznie ograniczyć ryzyko wystąpienia PAD, a w przyszłości właściwa edukacja żywieniowa może stać się istotnym elementem prewencji PAD.

Transplantacja mikrobioty kałowej (FMT, ang. *fecal microbiota transplantation*). Innym potencjalnym sposobem przywrócenia prawidłowego mikrobiomu jelitowego jest transplantacja mikrobioty kałowej (FMT). W badaniu Goloshchapov OV i wsp. przeprowadzonym na trzech zdrowych ochotnikach, zastosowano kapsułkową FMT, uzyskując stabilną kolonizację jelit przez mikrobiotę dawcy, która utrzymywała się przez rok (61). Wyniki te wskazują na możliwość trwałej i skutecznej rekonstrukcji mikrobioty jelitowej oraz sugerują potencjalne korzyści terapeutyczne FMT u pacjentów z dysbiozą.

Dysbioza jelitowa często współwystępuje z licznymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Hashimoto, stwardnienie rozsiane czy cukrzyca typu 1. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania terapeutycznym zastosowaniem FMT w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Zrozumienie mechanizmów patogenetycznych tych schorzeń może w przyszłości uczynić FMT istotnym elementem terapii tych jednostek chorobowych (62–65).

Badania oceniające wpływ FMT na modulację nasilenia procesów zapalnych u osób cierpiących na choroby autoimmunologiczne oraz rolę FMT w przywróceniu prawidłowej mikrobioty jelitowej posiadają jednak istotne ograniczenia. Badane grupy były niewielkie i cechowały się dużą heterogennością. Istotne zatem będzie przeprowadzenie dalszych badań pozwalających ocenić bezpieczeństwo oraz długoterminowe skutki FMT.

WNIOSKI

- Aktualne dane sugerują istotną rolę mikrobiomu jelitowego w patogenezie miażdżycy oraz choroby naczyń obwodowych (PAD).
- Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie równowagi składu mikrobiologicznego, prowadzi do zwiększenia liczby bakterii prozapalnych oraz zmniejszenia liczby bakterii produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), co sprzyja rozwojowi stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna oraz progresji zmian miażdżycowych.
- Kluczowe znaczenie w modulowaniu zdrowia naczyń mają dwa metabolity mikrobioty:
 - a) N-tlenek trimetyloaminy (TMAO), powstający z fosfatydylocholiny i L-karnityny, działający proaterogennie poprzez nasilanie stanu zapalnego i procesów zakrzepowych.
 - b) krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), takie jak maślan, octan i propionian, wykazujące działanie przeciwzapalne, immunomodulujące oraz wspierające funkcję śródbłonna.
- Obiecujące strategie terapeutyczne ukierunkowane na mikrobiotę obejmują: suplementację probiotyków (szczególnie *Lactobacillus rhamnosus* GG), spożycie prebiotyków, wprowadzenie diety śródziemnomorskiej, transplantację mikrobioty kałowej (FMT).
- Celem interwencji jest przywrócenie eubiozy, zwiększenie produkcji SCFA oraz obniżenie poziomu TMAO, co może przełożyć się na poprawę stanu naczyń i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Interwencje pozostają eksperymentalne; decyzje kliniczne powinny opierać się na aktualnie obowiązujących wytycznych.
- Mikrobiota jelitowa stanowi nowy, modyfikowalny cel w prewencji i leczeniu chorób sercowo-naczyniowych, w tym miażdżycy i PAD.
- Konieczne są dalsze badania kliniczne w celu opracowania spersonalizowanych terapii mikrobiotycznych jako uzupełnienia standardowego leczenia kardiologicznego.
- Związek przyczynowo-skutkowy między mikrobiotą jelitową, a częstością występowania PAD pozostaje wciąż hipotezą. Do istotnych ograniczeń analizowanych badań należą: mała liczebność prób klinicznych, brak długofalowych badań, różnice między analizowanymi szczepami bakterii.
- Długofalowe, randomizowane badania kontrolne są konieczne w celu potwierdzenia skuteczności modyfikacji mikrobiomu jelitowego w prewencji PAD.

PIŚMIENNICTWO

1. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91(4):281-291.
2. Beręsewicz A. Miażdżycyca – choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Choroby Serca i Naczyń.* 2006;3(1):1–6.
3. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):394-406.
4. Nordanstig J, Behrendt CA, Bradbury AW, de Borst GJ, Fowkes F, Golledge J, et al. Peripheral arterial disease (PAD) - A challenging manifestation of atherosclerosis. *Prev Med.* 2023;171:107489.
5. Smółka L, Pomianowski B, Strugała M, Osuch K, Pakulska J, Blady K. Physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Acta Angiologica* 2025;31(3):100-112.
6. Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017;120(7):1183-1196.
7. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189-200.
8. Shen X, Li L, Sun Z, Zang G, Zhang L, Shao C, Wang Z. Gut Microbiota and Atherosclerosis-Focusing on the Plaque Stability. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:668532.
9. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing.* 2021;18:2.
10. Xiao Y, Guo Z, Li Z, Ling H, Song C. Role and mechanism of action of butyrate in atherosclerotic diseases: a review. *J Appl Microbiol.* 2021;131(2):543-552.
11. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009;461(7268):1282-1286.
12. Donohoe DR, Collins LB, Wali A, Bigler R, Sun W, Bultman SJ. The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate-mediated histone acetylation and cell proliferation. *Mol Cell.* 2012;48(4):612-626.

13. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011;3(10):858-876.
14. Vinolo MA, Hirabara SM, Curi R. G-protein-coupled receptors as fat sensors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(2):112-116.
15. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycy radical enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(52):21307-21312.
16. 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. *mBio*. 2015;6(2):e00042-15.
17. Ma SR, Tong Q, Lin Y, Pan LB, Fu J, Peng R, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):207.
18. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845.
19. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.
20. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-1584.
21. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 May;19(5):576-85.
22. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):834-841.
23. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-546.
24. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-637.
25. Prindiville T, Cantrell M, Wilson KH. Ribosomal DNA sequence analysis of mucosa-associated bacteria in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):824-833.

26. Willing BP, Dicksved J, Halfvarson J, et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1844-1854.e1.
27. Paradis T, Bègue H, Basmaciyan L, Dalle F, Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2506.
28. Wang X, Zhang L, Wang Y, Liu X, Zhang H, Liu Y, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with Henoch-Schönlein Purpura in children. *Int Immunopharmacol*. 2018;58:1-8.
29. Cunningham MW. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr*. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0045-2018.
30. Feng Y, Xu D. Short-chain fatty acids are potential goalkeepers of atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1271001.
31. Lehtiniemi J, Karhunen PJ, Goebeler S, Nikkari S, Nikkari ST. Identification of different bacterial DNAs in human coronary arteries. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(1):13–16.
32. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Penella B, Gaudio GV, et al. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(1):201-207.
33. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356.
34. Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *J Nutr Biochem*. 2011;22(9):849-855.
35. Li Z, Yi CX, Katiraei S, Kooijman S, Zhou E, Chung CK, et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67(7):1269-1279.
36. Haghikia A, Zimmermann F, Schumann P, Jasina A, Roessler J, Schmidt D, et al. Propionate attenuates atherosclerosis by immune-dependent regulation of intestinal cholesterol metabolism. *Eur Heart J*. 2022;43(6):518-533.
37. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772.

38. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-1481.
39. Laugerette F, Vors C, Peretti N, Michalski MC. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*. 2011;93(1):39-45.
40. White LS, Van den Bogaerde J, Kamm M. The gut microbiota: cause and cure of gut diseases. *Med J Aust*. 2018;209(7):312-317.
41. Madhogaria B, Bhowmik P, Kundu A. Correlation between human gut microbiome and diseases. *Infect Med (Beijing)*. 2022;1(3):180-191.
42. Duttaroy AK. Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis, Hypertension and Human Blood Platelet Function: A Review. *Nutrients*. 2021;13(1):144.
43. Tian Y, Yao G, Skudder-Hill L, Xu G, Qian Y, Tang F, et al. Gut microbiota's causative relationship with peripheral artery disease: a Mendelian randomization study. *Front Microbiol*. 2024 Mar 5;15:1340262.
44. Lu K, Zhou Y, He L, Li Y, Shahzad M, Li D. Coprococcus protects against high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice. *J Appl Microbiol*. 2024;135(6):lxae125.
45. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:52-59.
46. Tsioufis P, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15937.
47. Djahanpour N, Ahsan N, Li B, Khan H, Conelly K, Leong Poi H, et al. A Systematic Review of Interleukins as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Peripheral Artery Disease. *Biomolecules*. 2023;13(11):1640.
48. Oluwagbemigun K, Schnermann ME, Schmid M, Cryan JF, Nöthlings U. A prospective investigation into the association between the gut microbiome composition and cognitive performance among healthy young adults. *Gut Pathog*. 2022;14(1):15.
49. Lee C, Kim BG, Kim JH, Chun J, Im JP, Kim JS. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol*. 2017;51:47-56.

50. Dias MTS, Aguilar EC, Campos GP, do Couto NF, Capettini LDSA, Braga WF, et al. Butyrate inhibits LPC-induced endothelial dysfunction by regulating nNOS-produced NO and ROS production. *Nitric Oxide*. 2023;138-139:42-50.
51. Wu YT, Shen SJ, Liao KF, Huang CY. Dietary Plant and Animal Protein Sources Oppositely Modulate Fecal Bilophila and Lachnoclostridium in Vegetarians and Omnivores. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0204721.
52. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*. 2020;128(5):353-366.
53. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165(1):111-124.
54. Yang Y, Yang B, Li X, Xue L, Liu B, Liang Y, et al. Higher circulating Trimethylamine N-oxide levels are associated with worse severity and prognosis in pulmonary hypertension: a cohort study. *Respir Res*. 2022;23(1):344.
55. Cantero MA, Guedes MRA, Fernandes R, Lollo PCB. Trimethylamine N-oxide reduction is related to probiotic strain specificity: A systematic review. *Nutr Res*. 2022;104:29-35.
56. Sohouli MH, Ozovanu OD, Fatahi S, Hekmatdoost A. Impact of probiotic supplementation on trimethylamine N-oxide (TMAO) in humans: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;50:56-62.
57. Moens F, Van den Abbeele P, Basit AW, Dodoo C, Chatterjee R, Smith B, et al. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. *Int J Pharm*. 2019;555:1-10.
58. Fu Y, Moscoso DI, Porter J, Krishnareddy S, Abrams JA, Seres D, et al. Relationship Between Dietary Fiber Intake and Short-Chain Fatty Acid-Producing Bacteria During Critical Illness: A Prospective Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(3):463-471.
59. Panyod S, Wu WK, Chen CC, Wu MS, Ho CT, Sheen LY. Modulation of gut microbiota by foods and herbs to prevent cardiovascular diseases. *J Tradit Complement Med*. 2021;13(2):107-118.
60. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2020;13(1):7.

61. Goloshchapov OV, Olekhnovich EI, Sidorenko SV, Moiseev IS, Kucher MA, Fedorov DE, et al. Long-term impact of fecal transplantation in healthy volunteers. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):312.
62. Belvoncikova P, Maronek M, Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 14;23(18):10729.
63. Hou S, Yu J, Li Y, Zhao D, Zhang Z. Advances in Fecal Microbiota Transplantation for Gut Dysbiosis-Related Diseases. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(13):e2413197.
64. Zhang X, Luo X, Tian L, Yue P, Li M, Liu K, et al. The gut microbiome dysbiosis and regulation by fecal microbiota transplantation: umbrella review. *Front Microbiol.* 2023;14:1286429.
65. Blady K, Pomianowski B, Strugała M, Smółka L, Kurska K, Stanek A. Vitamin D in Atopic Dermatitis: Role in Disease and Skin Microbiome. *Nutrients.* 2025;17:3584.

Received: 05.08.2025

Accepted for publication: 26.11.2025

Otrzymano: 05.08.2025 r.

Zaakceptowano do druku: 26.11.2025 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Bartosz Pomianowski

Department of Anatomy, Medical University of Silesia

email: bartekpomian@gmail.com

&

Leon Smółka

Department of Anatomy, Medical University of Silesia

email: leon.smolka@gmail.com