

N-óxido de trimetilamina e doenças renais: o que sabemos?

Trimethylamine N-oxide and kidney diseases: what do we know?

Autores

Ozkan Gungor¹

Nuri Baris Hasbal² 

Demet Alaygut³

¹Kahramanmaraş Sutcu Imam University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Kahramanmaraş, Turkey.

²Koc University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey.

³Izmir Katip Celebi University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Izmir, Turkey.

RESUMO

No intestino humano, existe um microbioma metabolicamente ativo cujos produtos metabólicos alcançam diversos órgãos e são utilizados nas atividades fisiológicas do corpo. Quando ocorre disbiose da homeostase microbiana intestinal, os metabólitos patogênicos podem aumentar, e um deles é o N-óxido de trimetilamina (TMAO). Acredita-se que o TMAO tenha um papel na patogênese da resistência à insulina, diabetes, hiperlipidemia, doenças cardíacas ateroscleróticas e eventos cerebrovasculares. O nível de TMAO também está associado à inflamação renal, fibrose, lesão renal aguda, doença renal diabética e doença renal crônica. Nesta revisão, discute-se o efeito do TMAO em diversas doenças renais.

Descritores: N-óxido de Trimetilamina, Microbiota Intestinal, Doença Renal.

ABSTRACT

In the human gut, there is a metabolically active microbiome whose metabolic products reach various organs and are used in the physiological activities of the body. When dysbiosis of intestinal microbial homeostasis occurs, pathogenic metabolites may increase and one of them is trimethyl amine-N-oxide (TMAO). TMAO is thought to have a role in the pathogenesis of insulin resistance, diabetes, hyperlipidemia, atherosclerotic heart diseases, and cerebrovascular events. TMAO level is also associated with renal inflammation, fibrosis, acute kidney injury, diabetic kidney disease, and chronic kidney disease. In this review, the effect of TMAO on various kidney diseases is discussed.

Keywords: Trimethylamine N-oxide, Gut Microbiota, Kidney Disease.

INTRODUÇÃO

O intestino humano contém um ecossistema microbiano complexo e metabolicamente ativo denominado microbiota. Embora a microbiota seja vital, as alterações em sua composição e função podem induzir processos metabólicos que podem levar a alterações nos fenótipos do hospedeiro. Os metabólitos da microbiota intestinal atingem diversos tecidos e órgãos por meio da circulação sanguínea e são utilizados nas atividades fisiológicas do hospedeiro. Neste contexto, a microbiota intestinal é considerada um órgão importante para o hospedeiro, pois desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade da barreira mucosa e na regulação do sistema imunológico¹. Entretanto, conecta

o intestino, o fígado, o cérebro e outros órgãos por meio do metabolismo conjunto microbiota-hospedeiro para formar eixos metabólicos que regulam o metabolismo sistêmico do hospedeiro. Em caso de disbiose da homeostase microbiana intestinal, os metabólitos podem aumentar e causar diversas doenças. O N-óxido trimetilamina (TMAO), um desses metabólitos, tem sido objeto de inúmeros estudos nos últimos anos.

A trimetilamina (TMA) é produzida pela microflora intestinal com o metabolismo da fosfatidilcolina/colina, carnitina, betaína, dimetilglicina e ergotioneína². A TMA é absorvida pela corrente sanguínea e convertida em TMAO pelas flavina monooxigenases hepáticas (FMO1 e

Data de submissão: 24/05/2023.

Data de aprovação: 13/10/2023.

Data de publicação: 01/12/2023.

Correspondência para:

Nuri Baris Hasbal.

E-mail: nhasbal@ku.edu.tr

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0065pt>



FMO3) e pelo metabolismo microbiano³. As maiores quantidades de TMAO nos alimentos são encontradas em peixes de água salgada, que contêm cerca de 3 g/kg desse composto⁴. Os produtos alimentícios ricos em fosfatidilcolina, considerados a principal fonte alimentar de colina e, portanto, de TMAO, são ovos, fígado, leite, carnes e peixe⁵. Após a absorção, a maior parte da TMA (cerca de 95%) é oxidada para TMAO, que é transportado aos tecidos para acúmulo como osmólito ou, mais frequentemente, eliminado pelos rins^{2,4}.

Embora o TMAO seja conhecido há muito tempo, Wang et al.⁶ sugeriram que o TMAO pode ser prejudicial à saúde humana. Um aumento na concentração de TMAO pode resultar da dieta, de alterações na composição da microbiota intestinal, da disbiose intestinal ou da ruptura da barreira intestinal. Acredita-se que o TMAO contribua para a patogênese da hipertensão, diabetes, doença cardíaca aterosclerótica e doenças neurológicas (Figura 1). O nível de TMAO está associado à função renal prejudicada⁷. As concentrações séricas de TMAO e TMA são aumentadas em pacientes com função renal reduzida, como pacientes em hemodiálise (HD), em comparação a indivíduos saudáveis.

Pacientes com doenças renais apresentam uma capacidade reduzida de depuração sistêmica de metabólitos e correm alto risco de acumular todos os tipos de metabólitos microbianos intestinais⁸. As toxinas urêmicas derivadas da microbiota intestinal estimulam características fisiopatológicas adversas

que desempenham um papel na progressão da doença renal crônica e criam fatores de risco independentes para alterações nos rins, incluindo fibrose, perda de néfrons, redução da função tubular e da filtração glomerular e doença cardiovascular (DCV)⁹. No *Framingham Heart Study*, a análise do perfil metabólico de 1.434 pessoas com um valor basal de TFGe ≥ 60 mL/1,73 m², identificou nove metabólitos que afetam o desenvolvimento da DRC, e a colina circulante, a precursora do TMAO, foi um deles¹⁰. Os mamíferos não conseguem metabolizar o TMAO, e 95% dele é excretado do corpo sem alterações, por meio de filtração glomerular e secreção tubular^{11,12}. Tem sido relatado que a concentração de TMAO está negativamente correlacionada com a TFG (medida) e é aproximadamente trinta vezes maior em pacientes em HD em comparação com indivíduos saudáveis^{8,13}. Tang et al.¹⁴ também demonstraram que concentrações elevadas de TMAO estavam associadas a um aumento de 2,8 vezes na mortalidade, além de uma redução na função renal.

Alguns estudos relataram que o TMAO está associado a lesão renal aguda, inflamação renal e fibrose. Nesta revisão, será discutido o efeito do TMAO na DRC, hipertensão, doença renal diabética (DRD) e transplante renal.

TMAO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

O TMAO tem sido associado a doenças renais por duas observações importantes: pacientes com DRC apresentam elevada concentração plasmática

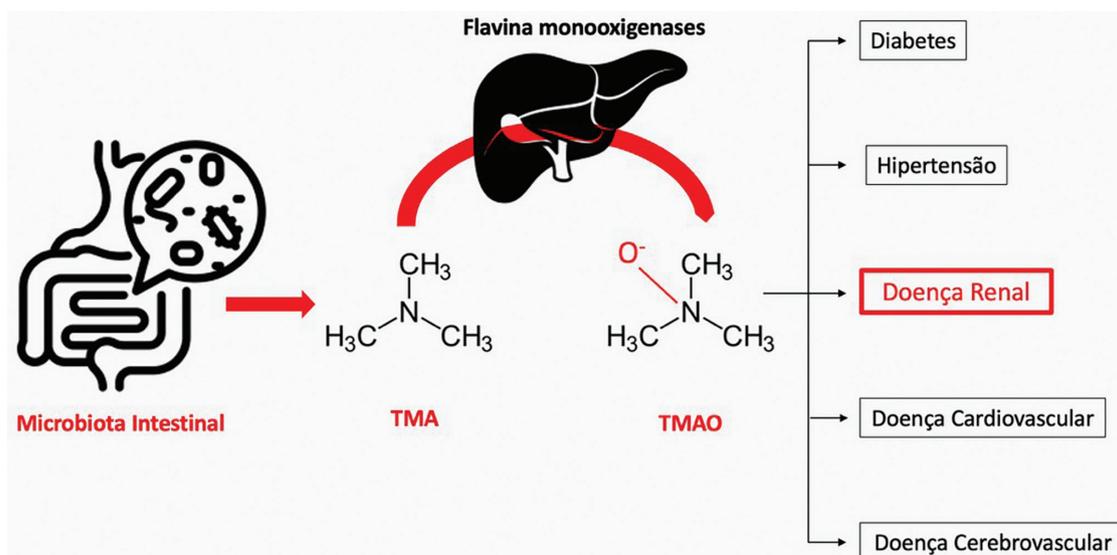


Figura 1. TMAO e suas associações com diversas doenças.

de TMAO e o TMAO induz doenças renais em modelos animais experimentais. As concentrações de TMAO circulante começam a aumentar quando a TFGe é reduzida para menos de 60 mL/min/1,73 m²¹⁵. Concentrações aumentadas de TMAO estão associadas a marcadores inflamatórios sistêmicos e redução da sobrevida em 5 anos¹⁶. A redução dos níveis de TMAO é possível com hemodiálise (HD), e o transplante renal também parece melhorar os níveis de TMAO¹⁷.

Camundongos C57BL/6J alimentados com uma dieta rica em colina ou TMAO por seis semanas mostraram aumento nas concentrações plasmáticas de TMAO associadas a aumentos na fibrose tubulointersticial, deposição de colágeno e marcador de lesão renal-1¹⁴. Os camundongos alimentados dessa forma durante 16 semanas também apresentaram concentrações séricas aumentadas de cistatina C. Embora os níveis de TMAO sejam elevados em pessoas com doença renal, não há evidências definitivas e suficientes que demonstrem que o TMAO causa doença renal. Uma vez que a concentração plasmática de TMAO é determinada pelo clearance renal e pela função renal, os níveis de TMAO não aumentam sem um declínio na função renal. O *Comprehensive Dialysis Study*, que avaliou prospectivamente 235 pacientes com DRET submetidos a HD e diálise peritoneal (DP), não encontrou associação entre os níveis séricos de TMAO e mortalidade e desfechos cardiovasculares¹⁸. Em um estudo que investigou a relação entre níveis de TMAO e hospitalização, foram avaliados 69 pacientes ambulatoriais em HD¹⁹. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com níveis altos e baixos de TMAO. Verificou-se que o risco de hospitalização foi maior em pacientes com níveis elevados de TMAO. Em ambos os grupos, a disfunção da fístula arteriovenosa e as doenças cardiovasculares foram duas causas significativas de hospitalização. Em um ano de acompanhamento de longo prazo, a disfunção vascular foi mais comum naqueles com níveis elevados de TMAO, mas não houve diferença em hipertensão, diabetes mellitus, hipertensão interdialítica, cálcio, fósforo, PTH e LDL.

Assim como na HD, os pacientes em DP apresentam níveis mais elevados de TMAO do que a população saudável. Em pacientes em DP, os altos níveis de TMAO estão associados à peritonite²⁰. Com o desequilíbrio da flora intestinal original e o aumento de uma microbiota mais patogênica, a disbiose

intestinal e o aumento da ureia enfraquecem a função de barreira intestinal, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro à invasão de patógenos²¹.

Embora o nível de TMAO se eleve devido à diminuição da TFGe em pacientes com DRET, o TMAO também pode ser liberado da medula renal devido à lesão renal isquêmica²². Níveis plasmáticos elevados de TMAO estão associados a um mau prognóstico na DRC. Em um modelo de rato com DRC, a formação de TMA foi suprimida após a alimentação com um inibidor indireto de TMAO, a iodometilcolina, e as moléculas de lesão renal e os níveis de cistatina C foram reduzidos²³. O exame histopatológico de ratos com níveis aumentados de TMAO revelou fibrose tubulointersticial e deposição de colágeno. Esse achado indicou que os níveis de TMAO desempenham um papel no desenvolvimento e progressão da DRC.

Histopatologicamente, a presença de miofibroblastos é um índice prognóstico para o desenvolvimento e progressão de fibrose e progressão da atrofia tubular²². Estudos relataram diversos biomarcadores moleculares que podem estar associados à fibrose tubulointersticial. Foi demonstrado que o inflamassoma NLRP3 desempenha um papel no desenvolvimento de fibrose em muitas doenças²⁴. Na doença renal, isso tem sido particularmente examinado na progressão da lesão renal aguda, doença renal crônica e nefropatia diabética. Um estudo que examinou o efeito do TMAO na fibrose renal descobriu que o TMAO promove a ativação de fibroblastos renais ao aumentar os níveis de α -actina do músculo liso. Os fibroblastos residentes do interstício renal se diferenciam em miofibroblastos em resposta a alguns fatores de crescimento (como TGF- β 1, FGF, IL-1, PDGF, TNF- α e aldosterona)²⁵. O TMAO é um potente ativador de fibroblastos renais. Ele pode promover a proliferação de fibroblastos equivalente à ativação do TGF- β 1. Ele aumenta a produção de colágeno total dos fibroblastos renais, mas não afeta a fibronectina ou o TGF- β 1. Em outras palavras, o TMAO não exerce seu efeito fibrótico ao liberar TGF- β ²². Kapetanaki et al.²² mostraram que o TMAO exerce seu efeito fibrótico usando a via PERK/ Akt /mTOR dos fibroblastos renais, NLRP3 e sinais de caspase 1. O TMAO ativa a PERK (*protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase*), uma quinase de estresse do retículo endoplasmático (RE) encontrada em hepatócitos, ligando-se diretamente a ela. A identificação da PERK como um receptor de TMAO

sugere que a inibição da PERK pode reduzir a produção de colágeno associada ao TMAO e a proliferação de fibroblastos renais.

Os níveis de TMAO no plasma estão positivamente correlacionados com placas ateroscleróticas na aorta. O desequilíbrio na microbiota intestinal leva à DCV por meio de inflamação e estresse oxidativo. Os pacientes com DRC apresentaram acúmulo de toxinas urêmicas, como p-Cresil Sulfato e Indoxil Sulfato, resultantes da degradação de aminoácidos, e constatou-se que essas toxinas urêmicas foram associadas à mortalidade por DCV^{26,27}. Nos últimos anos, o TMAO tem sido considerado um metabólito pró-aterogênico¹⁵. Estudos em animais demonstraram que a administração de TMAO está correlacionada ao tamanho da placa⁶. Verificou-se que níveis elevados de L-carnitina em pacientes submetidos a avaliação cardíaca foram correlacionados com níveis elevados de TMAO e associados a DCV, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito¹⁵.

Um estudo que examinou 115 crianças e adolescentes com DRC nos estágios 1 a 4 constatou que os níveis plasmáticos de TMAO, TMA e dimetilamina eram elevados nos pacientes com DRC estágios 2 a 4. Em 53% dessas crianças, a carga pressórica e o índice ambulatorial de rigidez arterial, outro indicador de risco de DCV, aumentaram significativamente durante o monitoramento ambulatorial da PA de 24 horas²⁸. O TMAO piora a insuficiência cardíaca existente e aumenta o efeito hipertensivo da angiotensina II²⁹. A disfunção endotelial é um fator fundamental na patogênese de doenças cardiovasculares. A avaliação da disfunção endotelial em um modelo de rato com DRC revelou que os níveis de TMAO circulante estavam aumentados em ratos com DRC, e isso pode ser prevenido em ratos tratados com 3,3-dimetil-1-butanol (DMB) a 1%. A vasodilatação dependente do endotélio foi prejudicada nesses ratos e melhorou com o tratamento com DMB. A atividade da eNOS no ambiente vascular estava reduzida, a produção de superóxido e as citocinas pró-inflamatórias estavam aumentadas, e o tratamento com DMB normalizou a atividade da eNOS, a produção de superóxido e as citocinas pró-inflamatórias. Todos esses achados mostram que o aumento do TMAO circulante pode levar ao estresse oxidativo vascular e à inflamação, resultando em disfunção endotelial²⁹. As novas estratégias de tratamento que podem ser desenvolvidas visando ao TMAO são de grande importância para a prevenção e o tratamento da DCV secundária à DRC.

TMAO E HIPERTENSÃO

O número de estudos em humanos e animais sobre a relação entre TMAO e hipertensão é limitado. Embora nenhum estudo tenha demonstrado essa relação diretamente, considerando os dados obtidos em alguns estudos com animais e os efeitos do TMAO na morbidade e mortalidade CV, seu efeito indireto pode ser possível. Em um estudo realizado por Liu et al³⁰ em camundongos hipertensos, os autores sugeriram que o aumento dos níveis de TMAO circulante elevou a expressão de aquaporina-2 na medula renal e aumentou a pressão osmótica plasmática, levando a maior reabsorção de água, causando assim um aumento na pressão arterial. Existem também estudos que sugerem que o aumento do nível de TMAO circulante está associado ao aumento da inflamação vascular, diminuição da vasodilatação e hipertensão por meio da redução dos níveis de interleucina-10³¹. Também foi demonstrado que o TMAO aumenta a vasoconstrição relacionada à angiotensina-2, aumentando assim a hipertensão relacionada à angiotensina-2³². Resultados controversos têm sido apresentados em estudos em humanos refletindo a relação entre TMAO e hipertensão. Em um estudo que avaliou metabólitos microbianos nas fezes e no soro e os níveis de TMAO no soro, foi demonstrado que os níveis séricos de TMAO não foram diferentes em indivíduos hipertensos e normotensos, mas outros estudos constataram que níveis séricos elevados de TMAO estão associados a uma maior prevalência de hipertensão^{33,34}. Outra evidência importante é que o nível de TMAO circulante é maior em pessoas hipertensas do que nas normotensas, e maior em hipertensos com disfunção renal do que em hipertensos sem disfunção renal³⁵. Não se deve subestimar o fato de que o nível de TMAO circulante é afetado por diversos fatores, especialmente dieta e comorbidades. Brunt et al.³⁶ mostraram que o nível de TMAO circulante aumenta com o envelhecimento e, conseqüentemente, o TMAO afeta a formação de rigidez aórtica e hipertensão por meio do acúmulo de produtos finais de glicação avançada e aumento do estresse oxidativo. À luz de todas essas evidências, a relação entre TMAO e hipertensão ficou cada vez mais clara, e o TMAO se tornou uma molécula alvo no tratamento da hipertensão. A relação entre hipertensão e TMAO é mostrada na Figura 2.

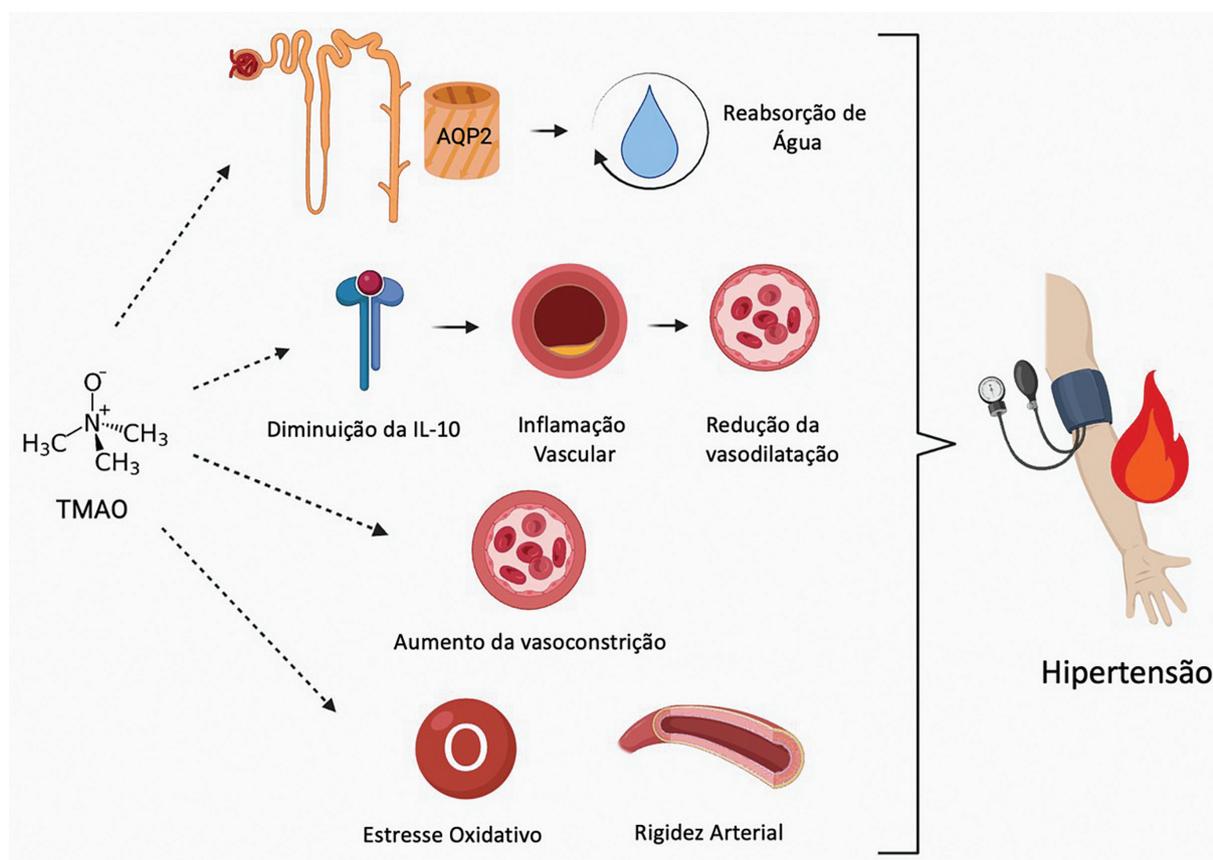


Figura 2. Relação entre TMAO e hipertensão.

TMAO E DOENÇA RENAL DIABÉTICA

A relação entre DRD e TMAO ainda não está clara. No entanto, os efeitos negativos do TMAO na disfunção endotelial, aterosclerose, inflamação e estresse oxidativo levaram à hipótese de que ele também está associado na DRD a um mecanismo fisiopatológico semelhante. Um aumento na disfunção renal e na fibrose foi detectado em camundongos que receberam TMAO, enquanto uma melhora estrutural e funcional foi observada quando agentes que inibem a formação de TMAO foram administrados em um modelo animal³⁷. Em ratos com modelo de DRD induzida por estreptozotocina, Fang et al.³⁸ demonstraram que os níveis plasmáticos de TMAO foram elevados em ratos com DRD, e mostraram piora das funções renais, fibrose e inflamação, e um aumento na secreção de IL-1b e IL-18 foi observado com a administração de TMAO. Em um estudo incluindo 1.159 pacientes com diabetes tipo 1, o nível plasmático elevado de TMAO foi preditivo de mortalidade e de desfechos cardiovasculares e renais, mas não foi associado à progressão da DRD³⁹. Em

outro estudo, no qual foram avaliados 555 pacientes com DRD, o nível plasmático de TMAO foi um determinante para o óbito por todas as causas, e a baixa relação de TMAO na urina/plasma também foi associada ao óbito por causas CV⁴⁰. Além disso, Yang et al.⁴¹, em um estudo controlado realizado com uma pequena coorte, demonstraram que o nível sérico de TMAO é elevado em indivíduos com DRD e que há uma correlação positiva entre o nível sérico de TMAO e albuminúria. Eles também afirmaram que o TMAO pode ser um marcador de DRD. Diante de todos esses dados, sugere-se que o nível de TMAO circulante pode ser tanto um indicador como um alvo de tratamento na DRD. Entretanto, são necessários estudos maiores, randomizados, controlados e bem desenhados.

TMAO E TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal provoca uma situação metabólica complexa devido à presença de um órgão estranho e aos agentes imunossupressores usados para manter a função desse órgão. Naturalmente, a relação entre TMAO e transplante desperta interesse. Em um estudo

prospectivo e controlado realizado por Poesen et al.⁴², no qual foram incluídos 51 pacientes com transplante renal, foi observada uma redução significativa nos níveis séricos de TMAO logo após o transplante, mas determinou-se que não houve diferença significativa entre os níveis de TMAO em pacientes com transplante renal e pacientes com DRC como grupo controle no terceiro mês e no primeiro ano pós-transplante. Em outro estudo, apesar do número limitado de pacientes e ausência de um grupo controle, houve uma redução significativa nos níveis plasmáticos de TMAO no terceiro mês após o transplante (71,3 mM vs. 11,1 mM)¹⁷. Portanto, pode-se presumir que o transplante renal reduz os níveis séricos de TMAO no período inicial, mas seu efeito no período de acompanhamento não é claro. Além disso, não há nenhum estudo que avalie se existe uma relação entre o nível sérico de TMAO e a sobrevida nesse grupo de pacientes. No entanto, Flores-Guerrero et al.⁴³ demonstraram uma correlação independente positiva entre o nível sérico de TMAO e o risco de falha do enxerto. Outro estudo que investigou o uso de inibidores de calcineurina encontrou uma relação entre os níveis séricos de TMAO e os altos níveis de ciclosporina, mas não foi observada uma relação semelhante com o tacrolimus, portanto, pode-se mencionar uma possível relação entre o nível de TMAO e a toxicidade do inibidor de calcineurina⁴⁴. Novamente, há necessidade de pesquisas mais abrangentes sobre a relação entre transplante renal e TMAO.

TMAO E OUTRAS CONDIÇÕES

A busca por novos marcadores tem sido uma das áreas de pesquisa mais estudadas, devido à inadequação dos indicadores clássicos para a detecção precoce de lesão renal aguda (LRA). No entanto, ainda não houve nenhum estudo publicado que mostrasse claramente a relação entre a LRA e o TMAO. Em um estudo no qual André et al.⁴⁵ aplicaram o método espectrométrico, que permite a avaliação de sete toxinas urêmicas na LRA, os autores demonstraram que o acúmulo de TMAO não havia sido excessivo. Em outro estudo que avaliou o efeito da atividade física nos indicadores de LRA, foi observado um aumento estatisticamente significativo nos valores de ureia e creatinina após atividade física significativa (corrida de 10 e 100 km), enquanto não foi observado aumento significativo nos níveis séricos de TMAO⁴⁶. Evidências limitadas e insuficientes não mostram

uma relação significativa entre LRA e TMAO, mas é evidente que são necessários mais estudos.

Em um estudo que avaliou nove grupos de medicamentos cardiovasculares, foi demonstrado que os diuréticos de alça aumentam os níveis plasmáticos de TMAO ao diminuir a excreção urinária; portanto, pode-se recomendar que o uso de diuréticos de alça não seja ignorado em estudos com humanos⁴⁷.

Em conclusão, evidências recentes sugerem que o TMAO desempenha um papel na patogênese da inflamação renal, fibrose, hipertensão, doença renal diabética, lesão renal aguda e doença renal crônica. São extremamente necessários outros estudos bem desenhados com humanos.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

OG Pesquisa bibliográfica, desenho, redação, revisão crítica e aprovação final do manuscrito. NBH pesquisa bibliográfica, desenho, redação e revisão crítica, e aprovação final do artigo. DA Pesquisa bibliográfica, desenho, redação e revisão crítica, e aprovação final do artigo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology*. 2018;64(6):513–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000490615>. PubMed PMID: 30025401.
2. Gaterek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021;20:301–19. doi: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2020-3239>. PubMed PMID: 33746664.
3. Wiese GN, Biruete A, Moorthi RN, Moe SM, Lindemann SR, Hill Gallant KM. Plant-based diets, the gut microbiota, and trimethylamine n-oxide production in chronic kidney disease: therapeutic potential and methodological considerations. *J Ren Nutr*. 2021;31(2):121–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2020.04.007>. PubMed PMID: 32616440.
4. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: the good, the bad and the unknown. *Toxins (Basel)*. 2016;8(11):326. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins8110326>. PubMed PMID: 27834801.
5. Mafra D, Kemp JA, Leal VO, Cardozo L, Borges NA, Alvarenga L, et al. Consumption of fish in chronic kidney disease - a matter of depth. *Mol Nutr Food Res*. 2023;67(9):e2200859. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.202200859>. PubMed PMID: 36861422.
6. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09922>. PubMed PMID: 21475195.
7. Fogelman AM. TMAO is both a biomarker and a renal toxin. *Circ Res*. 2015;116(3):396–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.305680>. PubMed PMID: 25634968.
8. Zeng Y, Guo M, Fang X, Teng F, Tan X, Li X, et al. Gut microbiota-derived trimethylamine N-Oxide and kidney function: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*.

- 2021;12(4):1286–304. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmab010>. PubMed PMID: 33751019.
9. Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83(4):582–92. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.448>. PubMed PMID: 23325087.
 10. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, Larson MG, Elmariah S, McCabe E, et al. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1330–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012101006>. PubMed PMID: 23687356.
 11. Hai X, Landeras V, Dobre MA, DeOreo P, Meyer TW, Hostetter TH. Mechanism of prominent Trimethylamine Oxide (TMAO) accumulation in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143731. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143731>. PubMed PMID: 26650937.
 12. Al-Waiz M, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. The metabolism of 14C-labelled trimethylamine and its N-oxide in man. *Xenobiotica.* 1987;17(5):551–8. doi: <http://dx.doi.org/10.3109/00498258709043962>. PubMed PMID: 3604260.
 13. Pelletier CC, Croyal M, Ene L, Aguesse A, Billon-Crossouard S, Krempf M, et al. Elevation of Trimethylamine-N-oxide in chronic kidney disease: contribution of decreased glomerular filtration rate. *Toxins (Basel).* 2019;11(11):635. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11110635>. PubMed PMID: 31683880.
 14. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA, Agatista-Boyle B, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305360>. PubMed PMID: 25599331.
 15. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(4):809–15. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.053>. PubMed PMID: 28807612.
 16. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N-Oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):157–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064732>. PubMed PMID: 28715991.
 17. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, Kimber C, et al. Serum Trimethylamine-N-Oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):305–13. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014111063>. PubMed PMID: 26229137.
 18. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J, Grimes B, et al. Associations of Trimethylamine N-Oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J Ren Nutr.* 2015;25(4):351–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2015.02.006>. PubMed PMID: 25802017.
 19. Zheng Y, Tang Z, You L, Wu Y, Liu J, Xue J. Trimethylamine-N-oxide is an independent risk factor for hospitalization events in patients receiving maintenance hemodialysis. *Ren Fail.* 2020;42(1):580–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2020.1781170>. PubMed PMID: 32576072.
 20. Chang D, Xu X, Yang Z, Ma T, Nie J, Dong J. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) and clinical outcomes in patients with end-stage kidney disease receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2021;8968608211051809. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/08968608211051809>. PubMed PMID: 34724845.
 21. Zhang L, Xie F, Tang H, Zhang X, Hu J, Zhong X, et al. Gut microbial metabolite TMAO increases peritoneal inflammation and peritonitis risk in peritoneal dialysis patients. *Transl Res.* 2022;240:50–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2021.10.001>. PubMed PMID: 34673277.
 22. Kapetanaki S, Kumawat AK, Persson K, Demirel I. The fibrotic effects of TMAO on human renal fibroblasts is mediated by NLRP3, Caspase-1 and the PERK/Akt/mTOR Pathway. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11864. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111864>. PubMed PMID: 34769294.
 23. Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, Jia X, Charugundla S, Zhou Z, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):518. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-80063-0>. PubMed PMID: 33436815.
 24. Liu Y, Xu X, Lei W, Hou Y, Zhang Y, Tang R, et al. The NLRP3 inflammasome in fibrosis and aging: the known unknowns. *Ageing Res Rev.* 2022;79:101638. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101638>. PubMed PMID: 35525426.
 25. Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(3):158–67. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2613.2011.00764.x>. PubMed PMID: 21355940.
 26. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature06244>. PubMed PMID: 17943116.
 27. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature05414>. PubMed PMID: 17183312.
 28. Hsu CN, Chang-Chien GP, Lin S, Hou CY, Lu PC, Tain YL. Association of trimethylamine, Trimethylamine N-oxide, and dimethylamine with cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. *J Clin Med.* 2020;9(2):336. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020336>. PubMed PMID: 31991725.
 29. Li T, Gua C, Wu B, Chen Y. Increased circulating trimethylamine N-oxide contributes to endothelial dysfunction in a rat model of chronic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;495(2):2071–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.069>. PubMed PMID: 29247650.
 30. Liu M, Han Q, Yang J. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) increased aquaporin-2 expression in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(4):312–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2018.1481420>. PubMed PMID: 29985655.
 31. Chen H, Li J, Li N, Liu H, Tang J. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2019;38(2):96–104. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/10641955.2019.1584630>. PubMed PMID: 30821524.
 32. Jiang S, Shui Y, Cui Y, Tang C, Wang X, Qiu X, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol.* 2021;46:102115. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2021.102115>. PubMed PMID: 34474396.
 33. Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, Llauradó E, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6436. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63475-w>. PubMed PMID: 32296109.
 34. Ge X, Zheng L, Zhuang R, Yu P, Xu Z, Liu G, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-Oxide and hypertension risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(1):66–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmz064>. PubMed PMID: 31269204.
 35. Zhou J, Wang D, Li B, Li X, Lai X, Lei S, et al. Relationship between Plasma Trimethylamine N-Oxide levels and renal dysfunction in patients with hypertension. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(4):421–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000513033>. PubMed PMID: 34233325.
 36. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Clayton ZS, et al. Gut microbiome-derived metabolite trimethylamine n-oxide induces aortic stiffening and increases systolic blood pressure with aging in mice and humans. *Hypertension.* 2021;78(2):499–511. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSION.2021.02.001>.

- org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16895. PubMed PMID: 33966451.
37. Gupta N, Buffa JA, Roberts AB, Sangwan N, Skye SM, Li L, et al. Targeted inhibition of gut microbial Trimethylamine N-Oxide production reduces renal tubulointerstitial fibrosis and functional impairment in a murine model of chronic kidney disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1239–55. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314139>. PubMed PMID: 32212854.
 38. Fang Q, Zheng B, Liu N, Liu J, Liu W, Huang X, et al. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates renal inflammation and fibrosis in rats with diabetic kidney disease. *Front Physiol.* 2021;12:682482. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.682482>. PubMed PMID: 34220546.
 39. Winther SA, Øllgaard JC, Tofte N, Tarnow L, Wang Z, Ahluwalia TS, et al. Utility of plasma concentration of trimethylamine N-Oxide in predicting cardiovascular and renal complications in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1512–20. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0048>. PubMed PMID: 31123156.
 40. Sapa H, Gutiérrez OM, Shlipak MG, Katz R, Ix JH, Sarnak MJ, et al. Association of uremic solutes with cardiovascular death in diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(4):502–512. e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.02.016>. PubMed PMID: 35351578.
 41. Yang M, Zhang R, Zhuang C, Wu Y, Yang Q, Yu Z, et al. Serum trimethylamine N-oxide and the diversity of the intestinal microbial flora in type 2 diabetes complicated by diabetic kidney disease. *Clin Lab.* 2022;68(5). doi: <http://dx.doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210836>. PubMed PMID: 35536069.
 42. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Bammens B, Claes K, Sprangers B, et al. The influence of renal transplantation on retained microbial-human co-metabolites. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1721–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw009>. PubMed PMID: 26961998.
 43. Flores-Guerrero JL, Osté MCJ, Baraldi PB, Connelly MA, Garcia E, Navis G, et al. Association of circulating trimethylamine n-oxide and its dietary determinants with the risk of kidney graft failure: results of the transplantlines cohort study. *Nutrients.* 2021;13(1):262. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010262>. PubMed PMID: 33477634.
 44. André C, Choukroun G, Bennis Y, Kamel S, Lemaire-Hurtel AS, Masmoudi K, et al. Potential interactions between uremic toxins and drugs: an application in kidney transplant recipients treated with calcineurin inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(Suppl 1):gfab111.001. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab111.001>. PubMed PMID: 33783543.
 45. André C, Bennis Y, Titeca-Beauport D, Caillard P, Cluet Y, Kamel S, et al. Two rapid, accurate liquid chromatography tandem mass spectrometry methods for the quantification of seven uremic toxins: an application for describing their accumulation kinetic profile in a context of acute kidney injury. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020;1152:122234. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122234>. PubMed PMID: 32615535.
 46. Wołyniec W, Kasprowicz K, Giebułtowiec J, Korytowska N, Zorena K, Bartoszewicz M, et al. Changes in water soluble uremic toxins and urinary acute kidney injury biomarkers after 10- and 100-km runs. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4153. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16214153>. PubMed PMID: 31661892.
 47. Latkovskis G, Makarova E, Mazule M, Bondare L, Hartmane D, Cirule H, et al. Loop diuretics decrease the renal elimination rate and increase the plasma levels of trimethylamine-N-oxide. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2634–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13728>. PubMed PMID: 30069897.