

---

# Probiotics in Chronic Kidney Disease: Harmonizing Gut Health for Kidney Benefit

Irin Jariyayothin, Panthita Sornhirun

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand*

---

## Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) poses a significant global health challenge, necessitating innovative strategies to complement conventional treatments. This article explores the intricate relationship between gut health and renal function, specifically investigating the potential role of probiotics in managing CKD. The article explains the gut-kidney axis, emphasizing how imbalances in gut bacteria (dysbiosis) can accelerate CKD progression. The review describes the fundamental mechanisms by which probiotics influence the gut microbiome and discusses their ability to potentially mitigate the effects of dysbiosis. We examine clinical trial data to demonstrate the effectiveness of probiotics in potentially improving kidney function, reducing inflammation, and enhancing overall health among CKD patients. Challenges such as the variability in probiotic strains and potential side effects are also addressed. Finally, the article discusses the integration of probiotics into traditional CKD management approaches for a comprehensive therapeutic strategy.

**Keywords:** gut bacteria; intestine; renal failure; chronic kidney disease; CKD

---

---

**Corresponding author:** Irin Jariyayothin

**Email:** [i.jariyayothin@gmail.com](mailto:i.jariyayothin@gmail.com)

*Received: 1 June 2025; Revised: 19 July 2025; Accepted: 20 July 2025*

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.279974>



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

# โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรัง: การปรับสมดุลสุขภาพลำไส้เพื่อเสริมการทำงานของไต

ไอริณ จริยะโยธิน, ปณิตตา ศรีหิรัญ

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

## บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นความท้าทายด้านสาธารณสุขระดับโลกที่สำคัญ จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ๆ เพื่อเสริมการรักษาแบบดั้งเดิม บทความนี้ได้อธิบายความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างสุขภาพลำไส้กับการทำงานของไต ความสัมพันธ์ของระบบของแกนลำไส้-ไต (gut-kidney axis) โดยเน้นภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) ซึ่งอาจมีส่วนเร่งให้โรคไตเรื้อรังทรุดลงอย่างรวดเร็ว และได้อธิบายกลไกพื้นฐานที่โพรไบโอติกส์ (Probiotics) ส่งผลกระทบต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ ความสามารถของโพรไบโอติกส์ในการบรรเทาผลกระทบจากภาวะการเสียสมดุลดังกล่าว และบทบาทที่อาจเป็นไปได้ของโพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรัง ซึ่งมีความท้าทายจากความหลากหลายของสายพันธุ์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีการทบทวนข้อมูลการวิจัยทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของโพรไบโอติกส์ในการช่วยชะลอการเสื่อมของไต ลดการอักเสบ และส่งเสริมสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังท้ายที่สุดได้มีการนำเสนอแนวทางการบูรณาการการใช้โพรไบโอติกส์เข้ากับแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรังแบบดั้งเดิม เพื่อพัฒนาเป็นกลยุทธ์การรักษาที่ครอบคลุมและมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; แบคทีเรีย; ทางเดินอาหาร; เซื้อโรค

## บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญครอบคลุมทั่วโลก และมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นนับล้านคนในแต่ละปี<sup>1,2</sup> ลักษณะของโรคไตเรื้อรังคือร่างกายมีการทำงานของไตที่ลดลงนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา รวมไปถึงการเพิ่มความเสียหายของโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคต<sup>3</sup> แนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคไตเรื้อรังโดยพื้นฐานคือการควบคุมความดันโลหิต, ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน และลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ<sup>4,5</sup> การทำความเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างลำไส้และไตจะทำให้ตระหนักได้ว่าจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารส่งผลต่อโรคไตเรื้อรังอย่างไร การสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut dysbiosis) สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของของเสียยูริมีก (Uremic toxin) ในร่างกาย, การอักเสบ (Inflam-

mation), การสูญเสียการปกป้องตนเองของลำไส้ (Gut barrier dysfunction) และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของร่างกายอันเป็นสาเหตุของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง<sup>6-8</sup> การศึกษาในปัจจุบันมีความพยายามที่จะศึกษาบทบาทของโพรไบโอติกส์ (Probiotics) ต่อการปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ให้กลับสู่ภาวะสมดุล เพื่อชะลอความเสื่อมของไตในโรคไตเรื้อรัง<sup>9</sup> โดยเชื่อว่าโพรไบโอติกส์อาจจะเป็นอีกหนึ่งแนวทางปฏิบัติที่สามารถนำมาใช้เพิ่มเติมนอกเหนือจากแนวทางปฏิบัติพื้นฐานได้ โดยหลักการแตกต่างกันในแต่ละบุคคลเนื่องจากจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ของมนุษย์มีความหลากหลายแตกต่างกัน<sup>10</sup> เพื่อความเข้าใจในความสัมพันธ์ของสุขภาพลำไส้และการทำงานของไตที่มากยิ่งขึ้น บทความนี้จะได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในประเด็นดังกล่าว

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ไอริณ จริยะโยธิน

อีเมล: i.jariyayothin@gmail.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

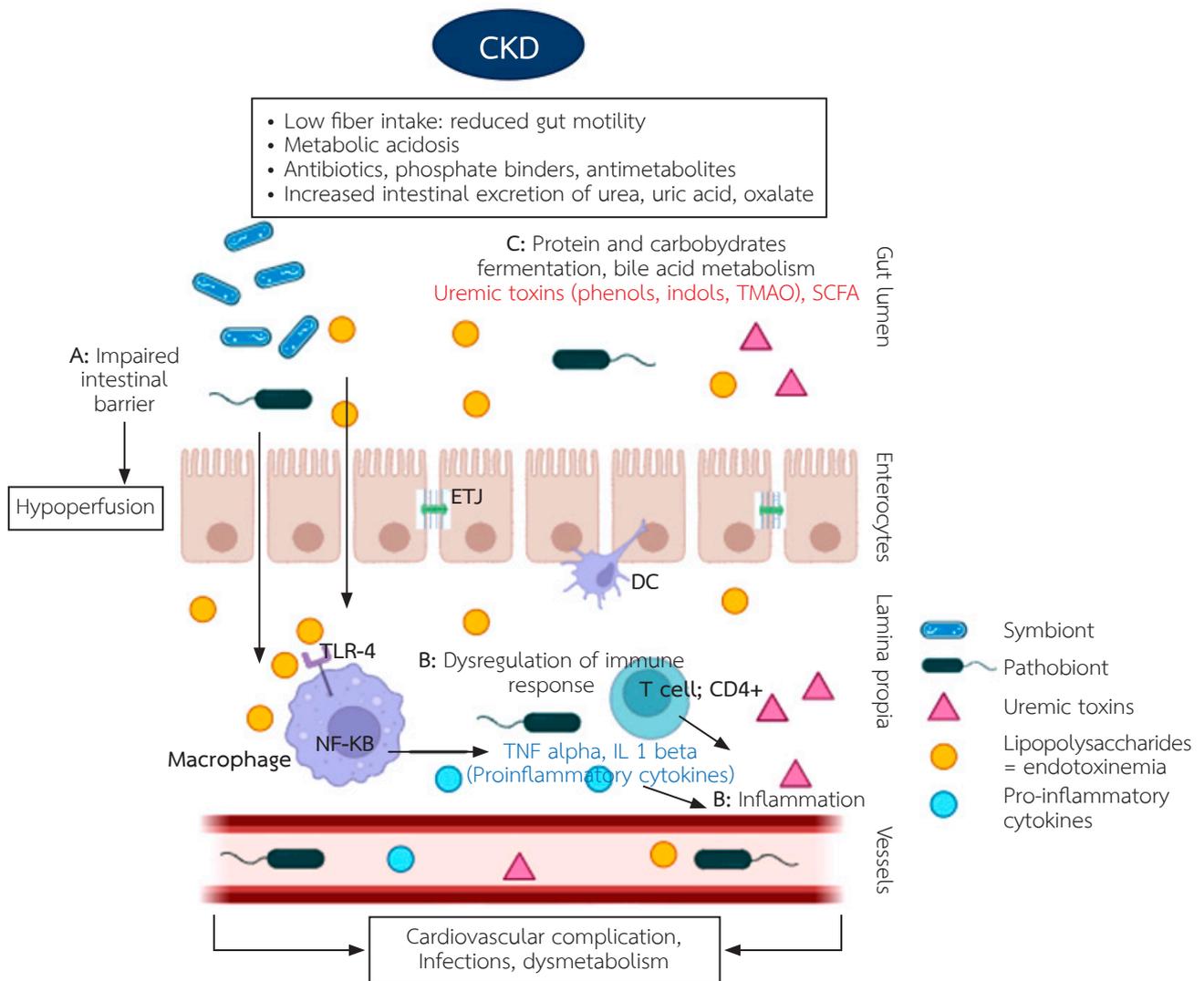
รับบทความ: 1 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 19 กรกฎาคม 2568; รับตีพิมพ์: 20 กรกฎาคม 2568

### การสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรังส่งผลต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut microbiota) โดยผ่านหลายกลไก ไม่ว่าจะจากสภาพแวดล้อมที่มีของเสียยูริมิค ไปจนถึงลักษณะการจำกัดอาหารในโรคไตเรื้อรัง เช่น การงดเว้นผักผลไม้เพื่อหลีกเลี่ยงโพแทสเซียมนำไปสู่การขาดใยอาหาร การได้รับยาที่หลากหลายตามแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรัง หรือการได้รับยาปฏิชีวนะที่อาจจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ประจำถิ่น<sup>11,12</sup> ทั้งหมดที่กล่าวมามีโอกาสทำให้สภาวะของ gut microbiota เปลี่ยนแปลงไป ในทางกลับกันการเปลี่ยนแปลงสภาวะของ gut microbiota สามารถทำให้เกิดการทำงานของไตที่ลดลง ทำให้โรคไตเรื้อรัง กลายเป็นวัฏจักรที่มากขึ้นโดย

ผ่าน inflammation และการสร้างของเสียยูริมิคที่เพิ่มขึ้น<sup>13</sup>

ในสภาวะ gut dysbiosis พบว่ามีการเพิ่มมากขึ้นของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ ได้แก่ *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae*, *Protobacteria spp.* บางชนิดทำให้เกิด gut barrier dysfunction ทำให้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) ซึ่งเป็นสารพิษที่เป็นส่วนประกอบจากแบคทีเรียเคลื่อนผ่านเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางเยื่ออุ้งลำไส้ได้ง่ายยิ่งขึ้น<sup>14</sup> เพิ่มภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Oxidative stress) และการอักเสบทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลสืบเนื่องจากรโรคไตเรื้อรังตามมา ถึงแม้ว่ากลไกทั้งหมดของการเกิด gut dysbiosis นำไปสู่การทำงานลดลงของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่มีบางข้อมูลที่มีหลักฐานชัดเจนดังนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคไตเรื้อรังกับ gut dysbiosis<sup>12</sup>

CKD, chronic kidney disease; TMAO, trimethylamine N-oxide; SCFA, short-chain fatty acids; ETJ, endothelial junction; TLR-4, toll-like receptor-4; NF-KB, nuclear factor-kappa B; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin, DC, dendritic cells

การทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทำให้เกิดการสะสมและคั่งค้างของของเสียยูรีมิก<sup>15</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง gut microbiota ยังมีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเป็นของเสียยูรีมิกเพิ่มขึ้น ได้แก่ indoxyl-sulfate, p-cresyl sulfate, and trimethylamine n-oxide (TMAO)<sup>12, 14, 16</sup> รวมไปถึงของเสียชนิดอื่น ๆ การสะสมของเสียยูรีมิกที่เพิ่มมากขึ้นในลำไส้นำไปสู่การเกิด gut dysbiosis และจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้เติบโตเพิ่มมากขึ้น Gut dysbiosis ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (Immune dysregulation)<sup>17</sup> จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคกระตุ้นให้เกิด inflammation ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ Th17 cells และทำให้เกิดการสร้างไลโปพอลิแซ็กคาไรด์ (Lipopolysaccharides; LPSs) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของเยื่อผิวชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบมากขึ้น<sup>18</sup> ในขณะเดียวกัน gut dysbiosis จะไปรบกวนไทท์จังก์ชัน (tight junction) ของเยื่อผิวลำไส้ใหญ่<sup>19</sup> ทำให้การผ่านเข้าออกของสารผ่านลำไส้ (Intestinal permeability) เพิ่มขึ้น เกิดการเคลื่อนผ่านของแบคทีเรียและ LPS ที่ถูกสร้างมากขึ้นเข้าสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายมนุษย์ได้ง่ายขึ้นอีกด้วย

การศึกษาวีโอมิกส์ (Metagenomic analyses) ของ gut microbiota ในประชากรที่มีภาวะอ้วนได้ผลลัพธ์ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Firmicutes และมีการลดลงของ Bacteroidetes โดยลักษณะดังกล่าวคล้ายคลึงกับ gut microbiota ที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>20</sup> เป็นไปได้ว่า gut dysbiosis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อาจจะมี ความเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อต่ออินซูลินและไขมันในเลือดสูงผ่านทาง การสร้าง LPS<sup>21, 22</sup>

เนื่องจากในสภาวะปกติ gut microbiota อยู่ร่วมกับมนุษย์ในร่างกายเป็นจุลินทรีย์ที่ดี ขณะที่ gut dysbiosis นำมาซึ่งโรคไตเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั่วร่างกายตามมามากมาย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ, ภาวะช็อค และ ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>23</sup> gut dysbiosis จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>24</sup> ดังนั้นการแก้ไขสาเหตุคือทำอย่างไรจึงจะคืนสมดุลให้กับ gut microbiota ได้

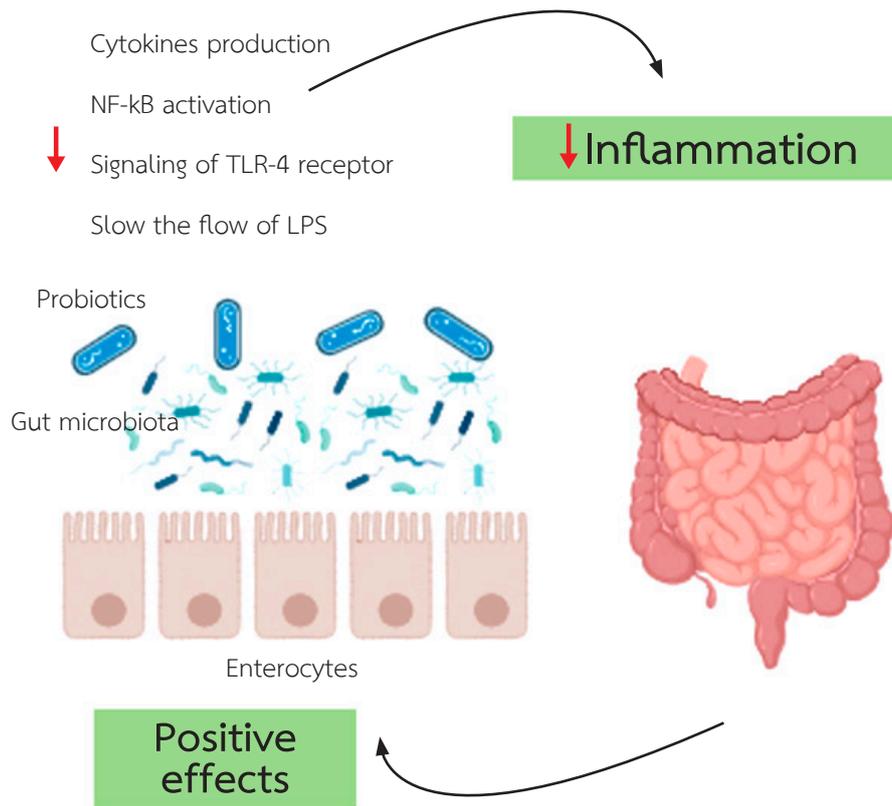
## โพรไบโอติกส์ (Probiotics)

โพรไบโอติกส์ คือ จุลินทรีย์มีชีวิตขนาดเล็กที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหารและทนต่อน้ำดีที่มาจากถุงน้ำดีในทางเดินอาหาร

และสามารถอยู่ร่วมกันได้ที่ลำไส้ใหญ่<sup>25</sup> ทำให้เกิดประโยชน์กับร่างกายที่มันอาศัยอยู่เมื่อมีปริมาณที่มากเพียงพอ โพรไบโอติกส์สามารถพบได้ในอาหารที่มีการหมักดอง เช่น นมเปรี้ยว โยเกิร์ต ซีส กิมจิ มิโสะ เป็นต้น *Lactobacillus spp.* และ *Bifidobacterium spp.* เป็นจุลินทรีย์ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง รวมไปถึงสายพันธุ์อื่น ๆ เช่น *Saccharomyces boulardii* และ *Escherichia coli* ยังอยู่ในความสนใจและกำลังได้รับการศึกษาที่มากขึ้นเช่นกัน ในขณะที่โพรไบโอติกส์ (Prebiotics) ไม่ใช่สิ่งมีชีวิตแต่เป็นอาหารชนิดหนึ่ง ที่ผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และถูกย่อยสลายโดยโพรไบโอติกส์ ตัวอย่างของโพรไบโอติกส์ ได้แก่ กล้วย ส้ม มะเขือเทศ หัวหอมใหญ่ ขนบับ ฯลฯ เมื่อมีการทำงานร่วมกันของโพรไบโอติกส์และโพรไบโอติกส์จะถูกเรียกว่า ซินไบโอติกส์ (Synbiotics)<sup>26</sup> โพรไบโอติกส์มีประโยชน์ต่อร่างกายในด้านต่าง ๆ ดังนี้

### การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันและลดการอักเสบ

โพรไบโอติกส์ สามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายที่อยู่อาศัยทั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity) และภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity) ลดปริมาณจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้<sup>27</sup> (รูปที่ 2) บางสายพันธุ์ของโพรไบโอติกส์สามารถเพิ่มการพัฒนาไปสู่ตัวเต็มวัยของ B-cells และเพิ่มการผลิตอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A; IgA) ซึ่ง IgA จะเกาะติดชั้นเมือกที่ผิวเยื่อของลำไส้ดักจับจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ ทำให้ลดโอกาสการเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเซลล์บุผนังหลอดเลือด (Endothelial cells) ตัวอย่างเช่น *Saccharomyces boulardii* เปลี่ยนแปลงการตอบสนองของ T cells ลดการทำงานของ Th1 cells ซึ่งจะไปช่วยลด proinflammatory cytokine interferon- $\gamma$  นำไปสู่การลดการอักเสบภายในลำไส้ โพรไบโอติกส์สามารถปรับการทำงานของ nuclear factor-kappa B ซึ่งเป็นหนึ่งใน proinflammatory factor เพื่อลด LPS (รูปที่ 2) และลดการผลิต interleukin-8 ซึ่งมีบทบาทในการเรียกนิวโทรฟิลมายังบริเวณของลำไส้ที่ได้รับบาดเจ็บ<sup>27</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าจุลินทรีย์บางสายพันธุ์กลับเพิ่ม proinflammatory cytokines นำไปสู่การสร้างแอมโมเนีย (ammonia) และแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ (ammonium hydroxide) ที่เพิ่มขึ้น ผ่านทางการกระตุ้นการทำงานของ nuclear factor-kappa B ดังนั้นการเลือกใช้โพรไบโอติกส์จึงจำเป็นที่จะต้องคำนึงถึงชนิดและผลที่มีต่อร่างกายด้วย



รูปที่ 2 ประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ต่อทางเดินอาหาร<sup>27</sup>

TLR-4, toll-like receptor-4; NF-κB, nuclear factor-kappa B; LPS, lipopolysaccharides

### การออกฤทธิ์เป็นสารต้านจุลชีพ (Antimicrobial effects)

มีหลายการศึกษาที่ยืนยันว่าโพรไบโอติกส์ช่วยลดการติดเชื้อในทางเดินอาหาร<sup>28</sup> โพรไบโอติกส์บางสายพันธุ์สามารถสร้างเปปไทด์ที่เป็นสารต้านจุลชีพ ทำงานเป็น antimicrobial peptide ประจำถิ่นภายในลำไส้ ช่วยในการเพิ่มโพรไบโอติกส์ให้มีจำนวนมากกว่าจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ โพรไบโอติกส์ยังสามารถบดบังตำแหน่งในการจับ (receptor) ของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคบริเวณเยื่อผิวของลำไส้ เพื่อป้องกันการรุกรานของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคเข้าสู่ร่างกาย ทำให้การกำจัดจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคออกจากทางเดินอาหารง่ายขึ้น<sup>29</sup> การลดการติดเชื้อในทางเดินอาหารมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงกว่าคนทั่วไปในการติดเชื้อ *Clostridium difficile*<sup>30</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า *Lactobacilli* สามารถออกฤทธิ์เป็นสารต้านจุลชีพโดยลดความเป็นด่างของทางเดินอาหาร เนื่องจากตัวมันเองสามารถสร้างกรดแลคติกได้<sup>31</sup> ในขณะที่การศึกษาในหนูพบว่า *Lactobacillus salivarius* สามารถป้องกันการติดเชื้อ *Listeria monocytogenes* ที่มากับอาหารได้<sup>32</sup>

### เมแทบอลิซึมของร่างกายมนุษย์ (Host metabolism)

จุลินทรีย์สายพันธุ์ *Lactobacillus* มีประโยชน์ในการกลับคืนสู่สภาวะสมดุลของกลูโคส (Glucose homeostasis) ลดการอักเสบ

และลดภาวะไขมันพอกตับ<sup>33</sup> โพรไบโอติกส์บางชนิดสามารถเพิ่มการสร้างกรดไขมันสายสั้น (Short chain fatty acid) ผ่านการสลายคาร์โบไฮเดรต โพรไบโอติกส์ทำให้เกิดการลดลงของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคโดยลดการสร้าง LPS นำไปสู่การลดการอักเสบและปรับภาวะสมดุลของกลูโคส และโพรไบโอติกส์ยังมีส่วนช่วยในการสังเคราะห์ของวิตามินที่สำคัญในร่างกายอีกด้วย<sup>34</sup>

### การปกป้องเยื่อบุผิวลำไส้ (Mucosal effects)

โพรไบโอติกส์สามารถปกป้องเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ได้หลายกลไก บางสายพันธุ์ขัดขวางจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคไม่ให้เข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิว โดยเป็นปราการในทางกายภาพทำตัวเปรียบเสมือนเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นแย่งพื้นที่จับจองบนเยื่อบุผิวลำไส้ทำให้จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคไม่มีพื้นที่ในการเพิ่มจำนวน ในขณะที่โพรไบโอติกส์ส่วนใหญ่ยังสามารถสร้างปราการโดยการสร้างเยื่อเมือกที่หลังจากต่อมสร้างเมือก (Goblet cells) เพื่อขัดขวางจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคได้อีกทางหนึ่ง<sup>35</sup> โพรไบโอติกส์บางกลุ่มสามารถเสริมความแข็งแรงของลำไส้โดยเพิ่ม tight junction ที่ระหว่างเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ ผ่านทางการเพิ่มขึ้นของ zonula occludens-1<sup>36</sup> ตัวอย่างการศึกษาแบคทีเรียชนิด *Lactobacillus helveticus* ที่มีคุณสมบัติของพื้นผิวเซลล์ที่ไม่เข้ากันกับน้ำ ดังนั้นจึงจับกับเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ได้ดี

เป็นปราการให้กับลำไส้ได้<sup>37</sup> จากข้อดีของโพรไบโอติกส์ที่ตั้งที่กล่าวมา โพรไบโอติกส์สามารถช่วยเพิ่มปราการบริเวณพื้นผิวของลำไส้ จึงน่าจะมีประโยชน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่มักจะมีการอักเสบเรื้อรังในทางเดินอาหารจากการสะสมของของเสียยูริคมีก

### การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในโรคไตเรื้อรัง

#### ชนิด ขนาด และระยะเวลา ที่เหมาะสมในการใช้โพรไบโอติกส์

ชนิดของโพรไบโอติกส์ที่เป็นที่รู้จักและมีการใช้ในการศึกษาอย่างแพร่หลาย ได้แก่ *Bifidobacteria longum*, *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. Casei*, *L. sakei*, *L. reuteri*, และ *Streptococcus thermophilus* กลุ่มแบคทีเรีย *Bifidobacteria* สามารถสร้างวิตามินหลายชนิดที่เป็นประโยชน์แก่ร่างกาย และมีหลักฐานว่าช่วยให้เสริมการทำงานของเยื่อผิวลำไส้ให้มีความแข็งแรง และยังสร้าง short-chain fatty acids แบคทีเรียทั้งชนิด *Lactobacillus acidophil* และ *B. bifidum* ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายเสริมสร้างความแข็งแรงของเยื่อผิวลำไส้<sup>38</sup> สูดถ่ายแบคทีเรียชนิด *Enterococcus faecalis* สามารถสร้างเปปไทด์ที่ลดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค<sup>39</sup> มีการศึกษามากกว่ายี่สิบบทความที่ศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ชนิดของโพรไบโอติกส์ที่นำมาศึกษาคือ กลุ่มแบคทีเรีย *Bifidobacteria* และ *Lactobacillus* เป็นส่วนมาก และส่วนใหญ่ของการศึกษาใช้โพรไบโอติกส์หลายชนิดมากกว่าจะใช้เพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการใช้โพรไบโอติกส์โดยจำแนกสาเหตุต่าง ๆ ของโรคไตเรื้อรังว่ามีประโยชน์มากน้อยต่างกันอย่างไร

ขนาดที่เหมาะสมของโพรไบโอติกส์ยังคงเป็นข้อถกเถียง เนื่องจากการให้ปริมาณที่น้อยจนเกินไปอาจจะทำให้ไม่เห็นผลลัพธ์ที่คาดหวังในการศึกษา การให้โพรไบโอติกส์มักจะมีระยะเวลาหลายสัปดาห์ ในบางครั้งกินระยะเวลาถึงหลักหลายปี ถึงแม้จะยังไม่มีขนาดและปริมาณที่เหมาะสม แต่ในการศึกษาส่วนใหญ่ให้ขนาดโพรไบโอติกส์อยู่ที่  $16 \times 10^9$  -  $2.0 \times 10^{12}$  CFU โดยการศึกษาต่าง ๆ มีการใช้โพรไบโอติกส์หลากหลายชนิดและขนาด การศึกษาที่ให้ผลเป็นบวกแยกตามระยะของไตที่เสื่อมดังแสดงในตารางที่ 1 ในขณะที่แนวทางการบริหารยาสามารถเป็นได้ตั้งแต่เม็ดยาแคปซูลผสมละลายในน้ำหรือนม บางครั้งใส่เสริมในโยเกิร์ต

ที่รับประทาน และช่วงเวลารับประทานพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที

#### การรับประทานอาหารนอกเหนือจากการให้โพรไบโอติกส์

เมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนไทโรซีนและทริปโตแฟนโดยแบคทีเรียที่ลำไส้ใหญ่ก่อให้เกิดของเสียได้แก่ p-cresyl sulfate และ indoxyl sulfate การเปลี่ยนแปลงวิธีการรับประทานอาหารเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่สามารถส่งผลต่อการสร้างของเสียของลำไส้ใหญ่ นอกจากการรับประทานโพรไบโอติกส์การรับประทานผักและผลไม้ที่อุดมไปด้วยไฟเบอร์ช่วยส่งเสริมสุขภาพที่ดีของลำไส้เช่นกัน ดังที่ทราบว่าการรับประทานอาหารเพื่อสุขภาพ ได้แก่ ผัก ผลไม้ ปลา ธัญพืช ลดเนื้อแดง ลดเค็ม ลดการบริโภคน้ำตาลจะทำให้ลดความเสี่ยงการเกิดโรคไตเรื้อรัง

ในคนที่มีการทำงานของไตปกติการรับประทานอาหารมังสวิรัตมีหลักฐานว่าช่วยลดการสร้าง p-cresyl sulfate และ indoxyl sulfate ได้ถึงร้อยละ 60<sup>41</sup> มีการศึกษาที่พบว่าการรับประทานโยเกิร์ตและโพรไบโอติกส์ มีผลช่วยลดการอักเสบเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้รับประทานแต่ไม่มีปริมาณที่ระบุชัดเจน<sup>42</sup>

#### การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2

ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2 แม้จะเป็นเพียงระยะเริ่มต้น แต่ลักษณะของจุลินทรีย์ในลำไส้ก็อาจจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงแล้ว อย่างไรก็ตามด้วยความที่เป็นเพียงระยะเริ่มต้นของโรคไตเรื้อรัง การรักษาอาจจะไม่เห็นผลถึงความเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ดังนั้นการศึกษาในกลุ่มประชากรนี้จึงมีเพียงไม่มากนัก และมีบางการศึกษาที่ให้ผลเป็นลบ ตัวอย่างการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานและโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวันและอัตราการกรองของไตมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่ออนาที โดยให้นมถั่วเหลืองที่มี *Lactobacillus plantarum* A7 พบว่าลดความเข้มข้นของ oxidized glutathione ลงได้<sup>43</sup>

#### การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีการทำงานของไตที่ลดลงมาก ดังนั้นผู้ป่วยจะได้รับการจำกัดผักผลไม้ เพื่อรักษาสมดุลเกลือแร่และป้องกันภาวะน้ำเกินในร่างกาย การขาดใยอาหารนำไปสู่ gut dysbiosis การเคลื่อนผ่านของอาหารในลำไส้เดินทางได้ช้าลงผนังลำไส้บวมมากขึ้น และเลือดเป็นกรดมากขึ้นด้วย

ตารางที่ 1 การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในโรคไตเรื้อรังระยะต่างๆ<sup>40</sup>

Stages of CKD	Type of Probiotics	Dose and duration	Remarks
Non-dialysis CKD stages 3-5			
Stages 3-4	A mix of <i>L. acidophilus</i> KB27, <i>B. longum</i> KB31, and <i>S. thermophilus</i> KB19	15 billion CFU/day 3 months	QOL and BUN levels showed statistically significant differences in outcome between placebo and probiotic treatment
Stages 4-5	Synbiotic therapy combined with <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , and <i>Streptococcus</i>	45-90 billion CFU/day 6 weeks	Probiotics combined synbiotics did not significantly reduce serum indoxyl sulfate but did decrease serum p-cresyl sulfate and favorably modified the stool microbiome
Hemodialysis			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 and <i>Bifidobacterium longum</i> BORI	20 billion CFU/day 3 months	Probiotic supplementation reduced systemic inflammatory responses in HD patients with an increase in Tregs and a decrease in proinflammatory monocytes
	Probiotic formulation of <i>S. Thermophilus</i> KB 19, <i>L. acidophilus</i> KB 27, and <i>B. Longum</i> KB 31	30 billion CFU/day 6 months	Renadyl (strain-specific probiotic formulation) appeared to be safe to administer to ESRD patients on hemodialysis with stability in QOL assessment
Peritoneal Dialysis			
	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	6 billion CFU/day 2 months	Malnutrition and health-related quality of life partially improved
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> A218, <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302, <i>Bifidobacterium longum</i> A101, and <i>Lactobacillus plantarum</i> A87	5 billion CFU/day 6 months	Probiotics could significantly reduce the serum levels of endotoxin, pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ and IL-6)

การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีมากและมีความน่าเชื่อถือด้วยรูปแบบการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Randomized controlled trials) ยังคงแสดงผลที่เป็นบวก ตัวอย่างการศึกษา SYNERGY trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 จำนวน 37 คน พบว่า มีการลดลงของ p-cresyl sulfate ในเลือด แต่ไม่มีการลดลงของ indoxyl sulfate กลุ่มที่เห็นผลลัพธ์อย่างมีนัยยะสำคัญคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ *Bifidobacteria* และ *Lactobacillus*<sup>44</sup> การศึกษาขนาดเล็กรื่น ๆ มีการวัดความเป็นกรดต่าง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์มี pH 6.94 ซึ่งมีความเป็นกรดมากกว่าในกลุ่มควบคุมซึ่งมี pH 7.29<sup>45</sup> อธิบายได้จากกลไกในหัวข้อก่อนหน้านี้คือ *Lactobacillus* สามารถสร้างกรดแลคติกได้ สามารถศึกษาสำคัญที่ศึกษาในมนุษย์ล่าสุดพบว่า การให้รับประทานอาหารที่มีโพรตีนต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ร่วมกับการรับประทานโพรไบโอติกส์ จะสามารถเพิ่มอัตราการกรองของไตได้และชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง แม้แต่การศึกษา Meta-analysis ก็สนับสนุนไปในแนวทางเดียวกัน คือโพรไบโอติกส์มีประสิทธิภาพจริงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และมีหลักฐานในการลด p-cresyl sulfate<sup>46</sup>

#### การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่มีการบำบัดทดแทนไต

แน่นอนว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเผชิญปัญหา gut dysbiosis เช่นกัน เนื่องจากการทำงานของไตแทบไม่หลงเหลือแล้ว ดังนั้นการศึกษาทบทวนของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน ทั้งในกลุ่มที่มีการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางหน้าท้อง ในขณะที่ภาวะท้องผูกเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดนำไปสู่การเติบโตที่มากขึ้นของแบคทีเรีย (Bacterial overgrowth)

##### การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การศึกษาส่วนใหญ่ให้ผลลัพธ์ในทางเดียวกันและได้ข้อสรุปว่า การใช้โพรไบโอติกส์น่าจะมีประโยชน์แต่ควรพิจารณาในผู้ป่วยเป็นราย ๆ และใช้ด้วยความระมัดระวัง ส่วนที่สำคัญคือของเสียที่สะสมนำมาสู่ภาวะอึกเสบของร่างกายที่นำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ บางส่วนสามารถขับออกได้โดยการบำบัดทดแทนไตโดยฟอกเลือด แต่ oxidative stress และภาวะการอึกเสบไม่สามารถขับออกทางการฟอกได้ ซึ่งมีส่วนสำคัญในกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>47</sup> ดังนั้นโพรไบโอติกส์อาจมีความสำคัญและมีบทบาทในกรณีนี้

##### การล้างไตทางช่องท้อง

การมีน้ำในช่องท้องเป็นครั้งคราวในระหว่างทำการบำบัดทดแทนไตส่งผลให้มีความเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพและชีวภาพของทางเดินอาหาร ซึ่งอาจจะทำให้มีผลต่อจุลินทรีย์

ประจำถิ่นในทางเดินอาหาร มีการศึกษาปริมาณไม่มากนักที่ศึกษาผลของการใช้โพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบว่า การรับประทานโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ช่วยลดระดับกรดไขมันในเลือด ลด endotoxin ลด inflammatory cytokines ทำให้โภชนาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น<sup>46, 48</sup> ทั้งยังมีความปลอดภัยไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง ยังไม่มีรายงานว่าการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มความเสียหายของโรคหลอดเลือดหัวใจหรือการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามการศึกษายังไม่มีเพียงพอ

#### การใช้โพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีการใช้ยากกดภูมิหลายชนิดที่ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนของทางเดินอาหารนำไปสู่การเกิด gut dysbiosis มีความพยายามที่จะศึกษาที่ใช้ของโพรไบโอติกส์ และพบว่าอาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามยังคงเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก<sup>49,50</sup> และยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอในการนำมาใช้เพื่อชะลอความเสื่อมของไตในปัจจุบัน

#### ความท้าทายในการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยโพรไบโอติกส์และแนวทางการศึกษาในอนาคต

โพรไบโอติกส์เป็นแนวทางใหม่ในการเพิ่มสุขภาพที่ดีของทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคไตเรื้อรัง หลักฐานน่าสนใจมากมายได้ถูกหยิบยกขึ้นมาเพื่อสนับสนุนประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ความท้าทายในการนำมาใช้ดูแลรักษาผู้ป่วยในทางปฏิบัติคือ ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารซึ่งแตกต่างกันได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ละบุคคล ลักษณะเฉพาะขององค์ประกอบในจุลินทรีย์แต่ละกลุ่มทำให้ไม่สามารถใช้โพรไบโอติกส์รูปแบบเดียวกันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกราย อีกหนึ่งสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาไว้คือ การมีปฏิสัมพันธ์กันระหว่างโพรไบโอติกส์กับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิมในการดูแลรักษาโรคไตเรื้อรัง โพรไบโอติกส์บางสายพันธุ์สามารถรบกวนการดูดซึมหรือเมตาบอลิซึมของยาซึ่งจะทำให้ภาพรวมของการรักษาไม่ได้ประสิทธิภาพและอาจไม่ปลอดภัยต่อตัวผู้ป่วย

คำถามที่น่าสนใจคือ ทำอย่างไรจึงจะสามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยโพรไบโอติกส์ ด้วยชนิด ปริมาณ และระยะเวลาที่เหมาะสมได้ เพราะถึงแม้ว่าการศึกษาต่าง ๆ จะเน้นย้ำผลลัพธ์ในทางบวกจากการใช้โพรไบโอติกส์ แต่ยังไม่มียาที่มีข้อมูลที่แน่นอนโดยเฉพาะสำหรับในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง หรือความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ การศึกษาในอนาคตจึงควรเป็นการมุ่งเน้นไปที่การเลือกใช้โพรไบโอติกส์สายพันธุ์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมไปถึงปริมาณและระยะเวลาการใช้โพรไบโอติกส์ เพื่อเป็นส่วนเสริมในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยควรมีหลักฐานสนับสนุนที่มากขึ้น ศึกษาในปริมาณประชากรที่มากขึ้นเพื่อนำไป

สู่แนวทางการปฏิบัติพื้นฐานเพิ่มเติมที่ใช้งานได้จริง และมีการปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่สุดและเกิดประโยชน์สูงสุด

## สรุป

จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญที่สัมพันธ์กับการทำงานของไต หากจุลินทรีย์ในลำไส้สูญเสียสมดุลจะนำมาซึ่งการทำงานที่ลดลงของไตในโรคไตเรื้อรัง โพรไบโอติกส์สามารถนำความสมดุลของลำไส้กลับมา และลดผลลัพธ์จากการสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของไตที่ลดลง การศึกษามากมายแสดงให้เห็นหลักฐานว่า โพรไบโอติกส์มีประโยชน์และมีที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยช่วยลดของเสียยูเรียมิค ภาวะการอักเสบ และ oxidative stress ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการลดลงของการทำงานของไตและนำไปสู่ไตเสื่อมเรื้อรังในระยะที่เพิ่มขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นโพรไบโอติกส์ยังช่วยเสริมสร้าง gut barrier function ลดโปรตีนในปัสสาวะและควบคุมความดันโลหิต ล้วนแล้วแต่เป็นส่วนสำคัญในการชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังทั้งสิ้น กล่าวโดยสรุปการศึกษาโพรไบโอติกส์ในบริบทของการรักษาโรคไตเรื้อรังนั้น นำมาซึ่งความเข้าใจในความซับซ้อนระหว่างสุขภาพลำไส้และการทำงานของไตได้ดีขึ้น แม้จะมีการศึกษามากมายช่วยสนับสนุนประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในการดูแลรักษาโรคไตเรื้อรัง การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในทางปฏิบัติยังคงจำเป็นที่จะต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน ในขณะเดียวกัน การศึกษาทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นในอนาคตจะนำมาซึ่งรูปแบบการรักษาที่ครอบคลุมและประยุกต์ใช้กับแต่ละบุคคลได้ดียิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Tuttle KR, Jones CR, Daratha KB, Koyama AK, Nicholas SB, Alicic RZ, et al. Incidence of Chronic Kidney Disease among Adults with Diabetes, 2015-2020. *N Engl J Med* 2022;387(15):1430-1. doi: 10.1056/NEJM202207018.
2. Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Mickley H, Wolff DL, Brandt F. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC Nephrol* 2023;24(1):17. doi: 10.1186/s12882-023-03056-x.
3. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(19):2918-26.
4. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022;102(5):990-9. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.

5. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014;85(1):49-61. doi: 10.1038/ki.2013.444.
6. Cao C, Zhu H, Yao Y, Zeng R. Gut Dysbiosis and Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:829349. doi: 10.3389/fmed.2022.829349.
7. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(7):442-56. doi: 10.1038/s41581-018-0018-2.
8. Feng Z, Wang T, Dong S, Jiang H, Zhang J, Raza HK, et al. Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. *J Int Med Res* 2021;49(10):3000605211053276. doi: 10.1177/03000605211053276.
9. Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2018;40(3):278-86. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-3931.
10. Campos LF. Probiotics in CKD: waiting for the evidence. *J Bras Nefrol* 2023;45(2):136-7. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-E005en.
11. Favero C, Carriazo S, Cuarental L, Fernandez-Prado R, Goma-Garces E, Perez-Gomez MV, et al. Phosphate, Microbiota and CKD. *Nutrients* 2021;13(4):1273. doi: 10.3390/nu13041273.
12. Chi M, Ma K, Wang J, Ding Z, Li Y, Zhu S, et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res* 2021;2021:5516035. doi: 10.1155/2021/5516035.
13. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)* 2018;10(7). doi: 10.3390/toxins10070300.
14. Cigarran Guldris S, Gonzalez Parra E, Cases Amenos A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017;37(1):9-19. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008.
15. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(5):737-46. doi: 10.1093/ndt/gfv095.

16. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl* 2009(114):S12–9. doi: 10.1038/ki.2009.402.
17. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(6):1010–6. doi: 10.1038/ki.2012.440.
18. Bertani B, Ruiz N. Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus* 2018;8(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2018.
19. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2686–93. doi: 10.1093/ndt/gfr624.
20. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83(2):308–15. doi: 10.1038/ki.2012.345.
21. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014;20(5):753–60. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.006.
22. Koppe L, Pelletier CC, Alix PM, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1666–74. doi: 10.1093/ndt/gft435.
23. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(10):646–57. doi: 10.1038/s41581-023-00736-7.
24. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014;9(3):399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165.
25. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
26. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021.
27. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):411–20. doi: 10.1038/nri2316.
28. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014;111(3):387–402. doi: 10.1017/S0007114513002560.
29. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol* 2008;1(3):183–97. doi: 10.1038/mi.2008.5.
30. Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1046–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.025.
31. Fayol-Messaoudi D, Berger CN, Coconnier-Polter MH, Lievin-Le Moal V, Servin AL. pH-, Lactic acid-, and non-lactic acid-dependent activities of probiotic Lactobacilli against Salmonella enterica Serovar Typhimurium. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(10):6008–13. doi: 10.1128/AEM.71.10.6008-6013.2005.
32. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CG. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(18):7617–21. doi: 10.1073/pnas.0700440104.
33. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(11):639–46. doi: 10.1038/nrendo.2011.126.
34. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):657–70. doi: 10.1681/ASN.2013080905.
35. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003;52(6):827–33. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
36. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296(5):G1140–9. doi: 10.1152/ajpgi.90534.2008.
37. Johnson-Henry KC, Hagen KE, Gordonpour M, Tompkins TA, Sherman PM. Surface-layer protein extracts from Lactobacillus helveticus inhibit enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol* 2007;9(2):356–67. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00791.x.

38. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol* 2000;78(1):80–8. doi: 10.1046/j.1440-1711.2000.00886.x.
39. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000;84(3):197–215. doi: 10.1016/s0168-1656(00)00375-8.
40. Tian N, Li L, Ng JK, Li PK. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2022;14(19). doi: 10.3390/nu14194044.
41. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, De Vuyst L, Rutgeerts P, et al. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(1):G358–68. doi: 10.1152/ajpgi.00052.2006.
42. Wagner S, Merklung T, Metzger M, Koppe L, Laville M, Boutron-Ruault MC, et al. Probiotic Intake and Inflammation in Patients With Chronic Kidney Disease: An Analysis of the CKD-REIN Cohort. *Front Nutr* 2022;9:772596. doi: 10.3389/fnut.2022.772596.
43. Miraghajani M, Zaghian N, Mirlahi M, Feizi A, Ghiasvand R. The Impact of Probiotic Soy Milk Consumption on Oxidative Stress Among Type 2 Diabetic Kidney Disease Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Ren Nutr* 2017;27(5): 317–24. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.004.
44. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):223–31. doi: 10.2215/CJN.05240515.
45. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27(9): 634–47. doi: 10.1007/s12325-010-0059-9.
46. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(5): 1623–35. doi: 10.1159/000494677.
47. Kaminski TW, Pawlak K, Karbowska M, Mysliwiec M, Pawlak D. Indoxyl sulfate - the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):35. doi: 10.1186/s12882-017-0457-1.
48. He S, Xiong Q, Tian C, Li L, Zhao J, Lin X, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr* 2022;61(2):665–77. doi: 10.1007/s00394-021-02669-y.
49. Garcia-Martinez Y, Borriello M, Capolongo G, Ingrosso D, Perna AF. The Gut Microbiota in Kidney Transplantation: A Target for Personalized Therapy? *Biology (Basel)* 2023;12(2):163. doi: 10.3390/biology12020163.
50. Chan S, Hawley CM, Pascoe EM, Cao C, Campbell SB, Campbell KL, et al. Prebiotic Supplementation in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infections and Gastrointestinal Upset: A Randomized Controlled Feasibility Study. *J Ren Nutr* 2022;32(6):718–25. doi: 10.1053/j.jrn.2022.02.006.