



The Effects of Short-Chain Fatty Acids in Urological Diseases

Hee Jo Yang, Doo Sang Kim

Department of Urology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

The gut microbiome, believed to serve as a second genome within the human body, is involved in the regulation of several metabolic processes. These include human gene expression, development, nutrition and homeostasis. Dysbiosis, is an imbalance in the gut microbiome, which is known to be associated with various disease conditions such as Crohn's disease and Clostridium infections. The gut microbiota communicates with the host through a variety of biomolecules, nutrient signal-independent pathways, and epigenetic mechanisms. The gut microbiota supports the digestion and absorption of food, metabolizes fiber into bioactive short-chain fatty acids (SCFA), produces vitamins and nutrients, maintains gut integrity, and modulates host immunity. Among the above, there has been great interest in SCFA in microbiome research due to its beneficial effects on the intestinal barrier function and systemic anti-inflammatory effects. Recent reports have also indicated the role of SCFA in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. While SCFA are associated with reduced risk of various diseases, dysbiosis and altered SCFA fermentative pathways could result in disease. This article is a review on the role of SCFA in urological diseases.

Received: 7 March, 2022

Revised: 6 April, 2022

Accepted: 6 April, 2022

Keywords: Fatty acids; Microbiota; Urology

Correspondence to: Doo Sang Kim

<https://orcid.org/0000-0001-6405-1294>

Department of Urology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3802, Fax: +82-41-570-2760

E-mail: urokds@schmc.ac.kr

Copyright © 2022, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation.



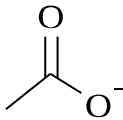
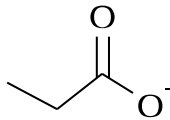
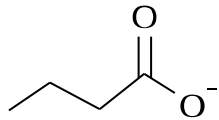
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

최근 몇 년 동안 많은 유기체의 생리작용과 질병의 발생이 장내 미생물에 의해 영향을 받을 수 있다는 증거가 증가하고 있다[1]. 비뇨의학과 영역에서도 방광암, 요로결석, 하부요로 증상, 불임 등 다양한 질환에서의 장내 미생물총(microbiota)의 변화에 대한 보고가 있었다[2]. 이러한 장내 미생물총은 외부 병원균에 대한 방어, 면역체계 조절, 중추신경계 조절, 비타민 합성, 섬유질의 발효를 통한 단쇄지방산(short chain fatty acid, SCFA)의 생산 등의 역할을 하고 있다[3]. 장내 미생물총이 숙주의 생리에 영향을 미치는 과정에는 여러 장내 미생물총의 대사산물이 어느정도 영향을 주고 있는데 이러한 대사산물은 숙주 건강에 긍정적인 영향을 주는 것과 부정적인 영향을 주는 것들을 모두 포함한다. 그 예로 만성 신장질환이

있는 환자의 경우 장내 미생물총은 인돌, 암모니아, 트리메틸 아민 N-옥사이드를 포함한 요독 독소를 생성한다. 반면에 건강을 증진하는 효과가 있는 물질 중 대표적인 것이 SCFA이다[4,5]. SCFA는 세포의 부착, 면역세포의 이동, 사이토카인 생산 및 세포사멸에 영향을 주는 등 세포 항상성 유지에서의 그 역할이 입증되었으며[6], 최근에는 염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD), 비만, 인슐린 저항성과 SCFA와의 연관성도 보고되었다[7-9]. 본 연구에서는 SCFA와 비뇨의학과 질환과의 연관성에 대해 현재까지 발표된 연구를 정리하였다.

Table 1. Short-chain fatty acids (SCFA) and their bacterial producers

Main types of SCFAs	Acetate	Propionate	Butyrate
Chemical structure of anions and molecular weight	 60.05	 74.00	 88.11
Bacterial producers	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Coprococcus</i> spp.	<i>Dialister</i> spp., <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus obeum</i> , <i>Salmonella</i> spp.	<i>Coprococcus catus</i> , <i>Coprococcus comes</i> , <i>Anaerostipes</i> spp., <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Eubacterium rectal</i> , <i>Roseburia</i> spp., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> spp., <i>Coprococcus catus</i>

본론

1. 단쇄지방산

SCFA는 다른 휘발성 지방산 및 알코올과 함께, 소화되지 않는 식이 기질이 인간의 장내 미생물총에 의해 분해되어 형성된다. 아세테이트(acetate), 프로피오네이트(propionate) 및 부티레이트(butyrate)가 주요 SCFA로, 주로 근위 결장에서 50-120 mM의 농도로 발견된다[10] (Table 1). SCFA는 장 장벽 기능에 대한 유익한 효과, 전신 항염증 효과 및 일일 에너지 요구량의 일부를 생산하는 역할로서 마이크로바이옴(microbiome) 연구의 큰 관심사가 되었다. SCFA는 두 가지 주요 박테리아 그룹에 의해 생성된다. 프로피오네이트와 아세테이트는 *Bacteroidetes*에 의해 만들어지고 부티레이트는 *Firmicutes*에 의해 생성된다[11].

숙주의 식이변화가 장내 미생물총 구성에 상당한 변화를 일으키고 미생물 대사산물 생산의 변화로 이어진다[12]. 실제로 저섬유 식이를 사용하여 SCFA 생산을 억제하거나 고섬유 식이를 사용하여 미생물 SCFA 생산을 증가시키면 맹장뿐 아니라 혈청 SCFA에서도 SCFA의 급격한 변화가 발생한다는 것이 입증되었다. 또 아세테이트가 일반적으로 가장 풍부한 SCFA이지만, 보고된 아세테이트:부티레이트:프로피오네이트의 비율은 매우 다양하다[13,14].

SCFA에 대한 연구는 대장질환에서 가장 많이 이루어졌다. IBD의 특징 중 하나는 대조군에 비해 대변의 SCFA 농도가 상당히 낮다는 것이다[8]. 이러한 환자에서 혼합 SCFA (아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트)를 이용하여 관장을 시행하는 것이 궤양성 대장염 환자의 증상을 개선하는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다[15]. 또 SCFA와 비만, 인슐린 저항성 및 2형 당뇨의 발생 위험 사이에도 유사한 음의 상관관계가 나타났다[16]. 그러나 쥐에서 고용량의 프로피오네이트를 경구 보충한 경우 인슐린 신호체계를 손상시켰고[17], 장내 미생

물을 이용한 아세테이트의 과잉생산 시 지방간으로 이어질 수 있다는 일부 연구[18]는 SCFA의 경구 투여를 금하고, 장내 미생물총에 의한 균형 잡힌 SCFA 생산이 중요함을 시사한다.

2. 신장질환

1) 급성 신손상(acute kidney injury)

신장 허혈-재관류 손상(ischemic-reperfusion injury, IR injury)의 마우스 모델에서 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트로 치료 시 IR injury 후 신장 손상을 줄일 수 있음이 발견되었다[5]. 이 효과는 아세테이트 생성 박테리아인 *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*으로 처리한 경우에도 비슷하게 나타났다. 이는 SCFA가 G-protein-coupled receptors 또는 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylases, HDAC) 경로를 조절하여 염증 과정을 조율할 것으로 생각된다. 다른 연구[19]에서는 IR injury 후 부티레이트를 주사하여 신기능 보호 역할을 조사하였는데, IR injury 후 SCFA는 시간이 지남에 따라 증가하였고 혈중 크레아티닌 수치는 감소하여, 음의 상관관계를 보여주었다. 이러한 SCFA의 효과를 평가하기 위해서는 i) SCFA를 생성하지 않는 적절한 대조군 사용, ii) 혈장 SCFA 및 대변 SCFA의 증가 측정, iii) 기본 메커니즘에 대한 검사 같은 추가 연구가 필요하다. 급성 신손상예방 효과 및 치료 효과는 아직 연구해야 할 일이 많지만 임상적 의미가 분명한 흥미로운 영역이다. 이와 유사한 결과가 다른 조직의 허혈-재관류 모델에서도 나타났으며, 이는 기본 보호 메커니즘이 조직 전반에 걸쳐 공통적일 수 있음을 의미한다[4].

2) 만성 신질환(chronic kidney disease, CKD)

이전까지의 여러 연구에서 미생물총의 불균형과 CKD 사이의 상관관계를 보고했다. 암모니아 같은 잘 알려진 여러 요독소는 미생물에 의해 생성된다. 또, CKD 환자에서 요독소를

생성하는 미생물이 증가하고 SCFA를 생성하는 미생물의 감소가 있는 것으로 나타났다[20]. 실제로 CKD 등급에 따른 분변의 SCFA를 비교한 연구에서는 신기능이 적게 남아 있을수록 부티레이트의 농도가 의미 있게 감소하였으며, 아세테이트와 프로피오네이트는 유의한 차이는 확인되지 않았으나, 감소하는 경향은 확인할 수 있었다[21]. 또 SCFA를 생성하는 균주인 *Butyricococcus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp.의 감소도 확인되었으며, 이는 각 SCFA의 감소와 연관되었다.

이와 다르게 SCFA의 치료효과에 대한 연구도 있었다. CKD 환자에서 프리바이오틱스(prebiotics)로 작용할 수 있는 고섬유질 식단의 이점을 강조한 연구에서, 식이섬유 섭취를 늘리면 혈중 요소와 크레아티닌이 감소하는 경향이 확인되었다[22]. 이는 CKD 환자가 칼륨 및 인의 증가에 대한 우려 때문에 고섬유질 식이를 섭취하지 않도록 권유 받는 경우가 많다는 사실에 비추어 특히 주목할 만하다.

3. 종양

암은 일반적으로 환경적 요인과 숙주의 유전적 상호작용에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 유전적 결정인자 외에도 미생물의 증추적인 역할이 밝혀졌는데 최근 장내 미생물군의 구성요소, 장 상피 및 숙주 면역계의 변화가 암 발병률과 관련이 있다는 보고가 최근 늘고 있다. 장내 미생물총에 의해 생성된 SCFA는 HDAC의 조절에 기여하여 세포 부착, 면역 세포 이동, 사이토카인 생산, 화학주성 및 프로그램된 세포사멸에 영향을 미치기 때문에 세포 항상성에 매우 중요할 수 있다[6]. 따라서, 미생물총 구조의 변경에 의한 장관 내 SCFA 수준의 조작은 암의 치료와 예방을 위한 가능한 인자로 고려할 수 있을 것이다.

장내 미생물총과 암 사이의 연관성에 대한 다양한 조사에도 불구하고 정확한 기전에 대한 이해는 부족하다. 그러나, 일부 연구에서 이러한 상호작용이 박테리아에 의한 대사산물에 의해 발생할 수 있음이 입증되었다. 최근 SCFA가 IBD, 당뇨병, 죽상동맥경화증, 결장직장암과 같은 다양한 질병의 진행에 영향을 미칠 수 있음이 보고되었다[7-9]. 종양과 관련된 다른 연구에서 보면 특히 유방암과 위암에서 암의 증가가 SCFA가 적은 식이를 하거나 대변 내 SCFA의 양이 감소된 피험자에서 매개된다는 것이 입증되었다[23]. 숙주의 SCFA는 세포의 성장 및 이동을 억제하고 HDAC를 억제하고 세포사멸 연사를 유도하여 암의 발생을 광범위하게 감소시킨다. 고섬유질 식이가 암 위험을 높이는 것으로 알려진 붉은 육류 섭취에 비해 암 발병률이 낮다는 것도 밝혀졌다[24]. 고섬유질 식이 중 핵심은 미생물총을 통한 부티레이트 같은 SCFA의 형성이다.

1) 전립선비대증(benign prostate hyperplasia, BPH)

지금까지 장내 미생물총의 교란과 염증 및 전립선 질환에 대한 영향은 아직 자세히 연구되지 않았으며, BPH의 발달과 SCFA의 관계에 대한 연구도 부족하다. 장내 미생물총이 전립선에 미치는 영향에 대한 연구는 주로 인간의 전립선암 발병과 관련된 수 있는 대사산물 및 남성호르몬 합성에 대한 장내 세균의 영향에 관한 것이었다[25,26]. 만성 전립선 염증은 BPH 및 전립선암에 걸리기 쉽고 낮은 등급의 전신 염증과 관련된 수 있다[27]. 교란된 장내 미생물총은 전립선에 직접 영향을 미치는 것이 아니라 만성 전신 염증의 발병에 기여하는 것으로 보인다. 염증 세포 및 여러 사이토카인을 포함한 장 환경인자들은 순환을 통해 전립선으로 들어갈 수 있으며 그곳에서 국소 염증을 일으키고 전립선 기질의 성장 인자를 자극하여 전립선비대증을 유발할 수 있다.

Ratajczak 등[28]의 연구에서 103명의 전립선비대증 및 80명의 건강한 대조군을 대상으로 가스 크로마토그래피를 사용하여 연구 참가자의 대변 샘플에서 SCFA의 함량을 평가했다. 연구결과 장내 미생물총의 대사산물인 SCFA가 노인 남성의 적절한 장 기능을 나타낼 수 있으며 증가된 분지지방산 (branched chain fatty acid, BCFA) 수준이 BPH의 존재와 관련이 있음을 보여주었다. 이러한 BCFA의 증가는 단백질 분해 발효가 증가했음을 의미하며, 대장에 더 많은 단백질이 있음을 나타낸다. 이는 식이에서 단백질의 공급이 많거나 흡수의 방해로 일어날 수 있으며, 단백질의 분해 발효 동안 BCFA의 증가와 함께 암모니아, 페놀 및 황화수소 같은 유해한 대사산물이 생성된다. 이는 염증의 발생 및 결장 세포의 과도한 증식, 국소 염증 상태에 영향을 미칠 수 있다[29]. 장내 미생물총은 BCFA인 isobutyric acid와 isovaleric acid의 생산을 통해 BPH의 발달에 간접적으로 관여할 가능성이 매우 높아 BPH와 관련된 SCFA는 향후 연구에 유용한 초점이 될 것으로 제안하였다.

2) 전립선암

Banerjee 등[30]은 장내 미생물총과 전립선암 사이의 관계를 연구하였다. 50명의 전립선암 환자와 15명의 양성 전립선비대증 환자에서 세균, 바이러스 및 곰팡이 특징을 식별하기 위해 포르말린 고정 조직의 마이크로어레이 메타게놈 분석을 시행했다. 분리된 대부분의 박테리아는 *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* 및 *Actinobacteria*를 포함한 그람 음성균으로 특정 박테리아 클러스터가 인간 전립선암의 등급과 상관관계가 있으며, *Propionibacterium acnes*는 인간 전립선암 진행에 관여하는 것으로 확인되었다. Samid 등[31]은 호르몬 불응성 전립선암에 대한 아세테이트의 효과를 평가했다. 호르몬 반응성 세포주인 LnCap와 호르몬 불응성 세포주인 PC3, DU145에서 페닐아세테이트 나트륨 처리

시 용량 의존적 세포증식 억제가 확인되었다. 또, 페닐아세테이트 처리한 PC3세포는 누드 마우스에 이식 시 종양을 형성하지 못하여 아세테이트의 항종양 효과를 확인하였다. 다른 연구에서는 부티레이트의 효과를 연구하였는데[32], 전립선암 세포주에서 성장억제 및 세포사멸 효과는 아세테이트보다 우월하였다. 아세테이트와 부티레이트의 임상연구는 소규모, 1상 연구가 진행되었으나 매우 적은 수의 환자만을 다루었기에 효과를 입증하기에는 부족하다[33,34].

3) 방광암

장내 마이크로바이옴의 비정상적인 구성이 방광암의 발생에 영향을 준다는 보고가 있었다. He 등[35]은 방광암 환자의 장내 미생물군 유전체 연구에서 *Prevotella*와 *Clostridium* 클러스터 XI 비율은 건강한 개인보다 방광암 환자에서 현저히 낮음을 보고하였다. 특히 방광암 환자에서 SCFA 중 부티레이트가 감소한 것이 확인되었다. 부티레이트 농도는 과일 섭취량과 상관관계가 확인되었고 과일 섭취는 *Prevotella*의 수 및 부티레이트와 상관관계가 있다. *Clostridium* 클러스터 XI는 SCFA를 생성하는 것으로 알려져 있으며 *Prevotella*는 식이 섬유 섭취 및 복합 다당류의 발효와 상관관계가 있다. 따라서 불충분한 과일 섭취는 방광암 환자의 장내 미생물총과 SCFA에 변화를 일으킬 수 있을 것이다[35].

SCFA는 항염증, 면역 조절 및 항종양 특성으로 인해 암의 병리학적 상태에 영향을 줄 수 있다. 부티레이트는 세포 성장을 방지하고 시험관 내에서 예정된 세포사멸을 활성화함으로써 방광암 세포에 직접적인 억제 효과를 발휘할 수 있는 것으로 보고되었다[36]. 또 인간 방광암 세포주의 억제 효과 및 mitomycin C, cisplatin, adriamycin와 함께 사용했을 때 더 나은 종양 억제 결과가 확인되었다[37]. 이러한 효과는 부티레이트를 생성하는 *Butyricoccus pulliaecorum*을 처리한 경우에도 유사한 결과를 보여주었다. 방광암 환자에서 감소된 부티레이트 농도는 결장상피세포의 증식과 성장을 감소시키고 방광암에 대한 부정적인 영향을 감소시킬 수 있다[35]. 그러나 현재까지 방광암과 관련되어 진행된 연구는 모든 단계에서 상대적으로 사례의 수가 적어 이러한 결과를 추가로 증명하려면 더 큰 표본 크기가 필요하다.

4. 신장결석

칼슘 옥살레이트(calcium oxalate, CaOx) 결석은 가장 흔한 유형의 결석이며 높은 재발률을 보인다. 특히 CaOx 결석은 SCFA 및 염증과 관련 있는 것으로 생각되지만 어떤 기전을 통해 CaOx 결석의 형성에 영향을 미치는지는 아직 불확실하다.

Liu 등[38]은 신장결석 환자와 대조군의 대변 샘플을 이용한 사례 대조 연구를 시행하였다. 재발성 결석 환자는 대조군에

비해 분변 미생물의 다양성이 확인되었지만, 대조군의 장내 미생물총에서 *Blautia*, *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*가 더 많이 발견되었고, 이들의 대사산물은 주로 SCFAs였다[39]. 또, 쥐를 이용한 실험에서 SCFA의 투여는 효과적으로 CaOx 결정의 형성을 억제하였다.

후속연구로 CaOx 결석 유도 쥐에서 SCFA를 항생제가 있거나 없는 음용수에 보충제로 추가하여, SCFA의 결석 형성에 대한 영향을 연구하였다[40]. SCFA 투여는 신장 CaOx 결정 형성과 요중 옥살산염 수치를 감소시켰고, SCFA를 생성하는 박테리아와 결장 내 SCFA를 증가시켰다. SCFA 투여는 장내 미생물총 고갈 후에도 여전히 신장 결정과 요중 옥살산염을 감소시켰다. 이에 저자들은 SCFA는 장의 옥살레이트 수송체에 작용하여 요로 옥살레이트와 신장 CaOx 결석을 감소시킬 수 있어, SCFA는 신장 CaOx 결석의 형성을 예방하기 위한 새로운 보충제로 사용할 수 있을 것으로 제안하였다.

결론

미생물-숙주 상호작용은 여러 질병에 대한 새로운 접근방법을 제시하였으며, 계속 연구가 필요한 지속적으로 확장되는 분야임이 분명하다. 비뇨의학과 영역에서도 장내 미생물총의 변화와 여러 질환과의 연관성이 보고되고 있으며, 그 대사산물인 SCFA에 대한 관심도 증가하고 있다. 이 분야의 잠재적인 가능성이 매우 매력적이지만 아직 우리가 알고 있는 부분은 매우 적다. 장내 미생물총의 변화가 질병과 상관관계가 있다는 것은 분명하지만, 질병의 경과를 바꾸기 위해 의도적으로 미생물총을 조작하는 것이 가능할지 아직 모르는 것도 사실이다. SCFA는 미생물총의 변화보다 조금 더 정밀한 치료 방법이 될 수 있을 것이다. 그러나 이 새로운 영역에서 흥미로운 잠재력을 탐구하고 밝히기 위해 주의 깊은 연구가 필요할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

H.J.Y. participated in the study design and data collection and wrote the manuscript. D.S.K. participated in the study design and revised the article critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

ORCID

Hee Jo Yang, <https://orcid.org/0000-0002-7195-806X>

Doo Sang Kim, <https://orcid.org/0000-0001-6405-1294>

REFERENCES

- Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int* 2016;90:1191-8.
- Li JKM, Chiu PKF, Ng CF. The impact of microbiome in urological diseases: a systematic review. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1677-97.
- Amon P, Sanderson I. What is the microbiome? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102:257-60.
- Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Nochi RJ Jr, Nascimento M, Neves Jde S. Intraluminal injection of short chain fatty acids diminishes intestinal mucosa injury in experimental ischemia-reperfusion. *Acta Cir Bras* 2006;21:21-5.
- Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1877-88.
- Mirzaei R, Afaghi A, Babakhani S, Sohrabi MR, Hosseini-Fard SR, Babolhavaeji K, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in cancer development and prevention. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111619.
- Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? *Cell Mol Immunol* 2018;15:88-91.
- Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 2019;10:277. Erratum in: *Front Immunol* 2019;10:1486.
- Ohira H, Tsutsui W, Fujioka Y. Are short chain fatty acids in gut microbiota defensive players for inflammation and atherosclerosis? *J Atheroscler Thromb* 2017;24:660-72.
- Needell JC, Ir D, Robertson CE, Kroehl ME, Frank DN, Zipris D. Maternal treatment with short-chain fatty acids modulates the intestinal microbiota and immunity and ameliorates type 1 diabetes in the offspring. *PLoS One* 2017;12:e0183786.
- Levy M, Thaiss CA, Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev* 2016;30:1589-97.
- den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325-40.
- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014;20:159-66.
- Levrat MA, Rémésy C, Demigné C. High propionic acid fermentations and mineral accumulation in the cecum of rats adapted to different levels of inulin. *J Nutr* 1991;121:1730-7.
- Hammer ND, Cassat JE, Noto MJ, Lojek LJ, Chadha AD, Schmitz JE, et al. Inter- and intraspecies metabolite exchange promotes virulence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe* 2014;16:531-7.
- Belizário JE, Faintuch J, Garay-Malpartida M. Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: new frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm* 2018;2018: 2037838.
- Tirosh A, Calay ES, Tuncman G, Claiborn KC, Inouye KE, Eguchi K, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Sci Transl Med* 2019;11:eaav0120.
- Zuo Z, Zheng M, Xiong H, Shi H, Huang X, Liu Y. Short-chain fatty acid (SCFA) production maximization by modeling thermophilic sludge fermentation. *Environ Sci Water Res Technol* 2019;5:11-8.
- Sun Y, Zhou C, Chen Y, He X, Gao F, Xue D. Quantitative increase in short-chain fatty acids, especially butyrate protects kidney from ischemia/reperfusion injury. *J Investig Med* 2022;70:29-35.
- Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ, Pahl M, Andersen GL, Vaziri ND. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014;39:230-7.
- Steenbeke M, Valkenburg S, Gryp T, Van Biesen W, Delanghe JR, Speeckaert MM, et al. Gut microbiota and their derived metabolites, a search for potential targets to limit accumulation of protein-bound uremic toxins in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2021;13:809.
- Chiavaroli L, Mirrahimi A, Sievenpiper JL, Jenkins DJ, Darling PB. Dietary fiber effects in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2015;69:761-8.
- Liang W, Yang Y, Wang H, Wang H, Yu X, Lu Y, et al. Gut microbiota shifts in patients with gastric cancer in perioperative period. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16626.
- Kopp TI, Vogel U, Tjonneland A, Andersen V. Meat and fiber intake and interaction with pattern recognition receptors (TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10) in relation to colorectal cancer in a Danish prospective, case-cohort study. *Am J Clin Nutr* 2018;107:465-79.
- Liss MA, White JR, Goros M, Gelfond J, Leach R, Johnson-Pais T, et al. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74:575-82.
- Sfanos KS, Markowski MC, Peiffer LB, Ernst SE, White JR, Pienta KJ, et al. Compositional differences in gastrointestinal

- microbiota in prostate cancer patients treated with androgen axis-targeted therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21:539-48.
27. Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 2013;112:432-41.
 28. Ratajczak W, Mizerski A, Ryl A, Słojewski M, Sipak O, Piasecka M, et al. Alterations in fecal short chain fatty acids (SCFAs) and branched short-chain fatty acids (BCFAs) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome (MetS). *Aging (Albany NY)* 2021;13:10934-54.
 29. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of amino acid fermenting bacteria in the human large intestine: effects of pH and starch on peptide metabolism and dissimilation of amino acids. *FEMS Microbiol Ecol* 1998;25:355-68.
 30. Banerjee S, Alwine JC, Wei Z, Tian T, Shih N, Sperling C, et al. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2019;40:749-64.
 31. Samid D, Shack S, Myers CE. Selective growth arrest and phenotypic reversion of prostate cancer cells in vitro by nontoxic pharmacological concentrations of phenylacetate. *J Clin Invest* 1993;91:2288-95.
 32. Carducci MA, Nelson JB, Chan-Tack KM, Ayyagari SR, Sweatt WH, Campbell PA, et al. Phenylbutyrate induces apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate. *Clin Cancer Res* 1996;2:379-87.
 33. Thibault A, Cooper MR, Figg WD, Venzon DJ, Sartor AO, Tompkins AC, et al. A phase I and pharmacokinetic study of intravenous phenylacetate in patients with cancer. *Cancer Res* 1994;54:1690-4.
 34. Carducci MA, Gilbert J, Bowling MK, Noe D, Eisenberger MA, Sinibaldi V, et al. A phase I clinical and pharmacological evaluation of sodium phenylbutyrate on an 120-h infusion schedule. *Clin Cancer Res* 2001;7:3047-55.
 35. He C, Li B, Huang L, Teng C, Bao Y, Ren M, et al. Gut microbial composition changes in bladder cancer patients: a case-control study in Harbin, China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2020;29:395-403.
 36. Maruyama T, Yamamoto S, Qiu J, Ueda Y, Suzuki T, Nojima M, et al. Apoptosis of bladder cancer by sodium butyrate and cisplatin. *J Infect Chemother* 2012;18:288-95.
 37. Wang D, Wang Z, Tian B, Li X, Li S, Tian Y. Two hour exposure to sodium butyrate sensitizes bladder cancer to anticancer drugs. *Int J Urol* 2008;15:435-41.
 38. Liu Y, Jin X, Hong HG, Xiang L, Jiang Q, Ma Y, et al. The relationship between gut microbiota and short chain fatty acids in the renal calcium oxalate stones disease. *FASEB J* 2020;34:11200-14.
 39. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 2019;7:91.
 40. Liu Y, Jin X, Ma Y, Jian Z, Wei Z, Xiang L, et al. Short-chain fatty acids reduced renal calcium oxalate stones by regulating the expression of intestinal oxalate transporter SLC26A6. *mSystems* 2021;6:e0104521.