



Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακό σύστημα

M. Μαντή¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το εντερικό μικροβίωμα αναδεικνύεται ως σημαντικός ρυθμιστής της καρδιαγγειακής υγείας, με πολλαπλές μελέτες να συσχετίζουν συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη και μεταβολίτες με παθήσεις όπως η υπέρταση, η αθηροσκλήρυνση, η καρδιακή ανεπάρκεια και η στένωση της αορτικής βαλβίδας. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αντιδράσεις, αλλαγές στη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού και την παραγωγή ουσιών όπως το Ν-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου. Παρά την αυξανόμενη ερευνητική δραστηριότητα, η κλινική εφαρμογή παραμένει πρώιμη, ενώ απαιτούνται περαιτέρω πολυκεντρικές παρεμβατικές μελέτες.



Λέξεις-κλειδιά: εντερικό μικροβίωμα, εντερική μικροχλωρίδα, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον γαστρεντερικό σωλήνα διαβιώνει ένας εξαιρετικά σύνθετος και πολυπληθής πληθυσμός μικροοργανισμών, γνωστός ως *εντερική μικροχλωρίδα ή μικροβιακή χλωρίδα* (microbiota/microflora)¹. Υπολογίζεται ότι περιλαμβάνει περίπου 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς και περισσότερα από 1.000 βακτηριακά είδη, εκ των οποίων τα 160 απαντούν συχνότερα στον ανθρώπινο πληθυσμό. Οι μικροοργανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν βακτήρια, ιούς, μύκητες, πρωτόζωα και αρχαία και οι περισσότεροι διαβιούν σε συμβιωτική σχέση με τον ξενιστή, ενώ κάποιοι είναι δυνητικά παθογόνοι. Τα βακτήρια αποτελούν τους κυριότερους εκπροσώπους και υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε πάνω από το 99% του μικροβιακού πληθυσμού του παχέος εντέρου². Πέραν των βακτηρίων, το ανθρώπινο έντερο φιλοξενεί και ιούς, κυρίως βακτηριοφάγους, με εκτιμώμενο αριθμό περίπου 10^{15} ³, οι οποίοι ασκούν σημαντική επίδραση στην ισορροπία και στη λειτουργία του μικροβιακού οικοσυστήματος. Παράλληλα, ευκαρυωτικοί μικροοργανισμοί όπως οι μύκητες και τα πρωτόζωα εντοπίζονται στον εντερικό σωλήνα, όπως επίσης και τα αρχαία. Τα τε-

λευταία είναι μονοκύτταροι προκαρυωτικοί μικροοργανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν κυρίως στη μεθανογένεση, παράγοντας μεθάνιο από την αναγωγή υδρογόνου και διοξειδίου του άνθρακα. Η δράση τους επηρεάζει τη βακτηριακή ζύμωση μέσω της αποικοδόμησης πολυσακχαριτών και της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids, SCFA), που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης⁴.

Από ταξινομικής άποψης, η ανώτατη κατηγορία είναι το φύλο (phylum), που συγκεντρώνει οργανισμούς με κοινά βασικά ανατομικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά. Ακολουθούν διαδοχικά οι κατηγορίες της κλάσης (class), τάξης (order), οικογένειας (family), γένους (genus) και, τέλος, του είδους (species), το οποίο περιλαμβάνει οργανισμούς ικανούς να αναπαραχθούν και να οδηγήσουν στη δημιουργία γόνιμων απογόνων⁵. Τα κυρίαρχα βακτηριακά φύλα περιλαμβάνουν τα Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria και Proteobacteria, με μικρότερη παρουσία των Fusobacteria, Tenericutes και Verrucomicrobia. Τα Firmicutes και Bacteroidetes αντιστοιχούν περίπου στο 90% της εντερικής μικροχλωρίδας. Τα Firmicutes είναι Gram-θετικά

¹ Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας, St Mark's Hospital, London, UK

✉ **Αλληλογραφία:** Μαγδαληνή Μαντή • Acton Ln, London, NW10 7NS, United Kingdom • Τηλ.: +44 20 8965 5733 • E-mail: manti.magdalini@gmail.com

βακτήρια με άκαμπτο κυτταρικό τοίχωμα και περιλαμβάνουν γένη όπως τα *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* και *Ruminococcus*⁶. Αντιθέτως, τα *Bacteroidetes* είναι Gram-αρνητικά αναερόβια και περιλαμβάνουν περισσότερα από 7.000 είδη, με κυριότερα τα *Bacteroides*, *Alistipes*, *Parabacteroides* και *Prevotella*⁷. Οι μύκητες προέρχονται κυρίως από τα φύλα *Ascomycota*, *Basidiomycota* και *Zygomycota*⁸, ενώ συχνότερο εκπρόσωπο των πρωτοζώων αποτελεί το *Blastocystis hominis*⁹.

Σε αντίθεση με τον όρο «μικροχλωρίδα», το εντερικό μικροβίωμα αναφέρεται στο σύνολο του γενετικού υλικού που φέρει αυτός ο μικροβιακός πληθυσμός¹. Ο όρος «μικροβίωμα» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 2001 από την ομάδα του Lederberg¹⁰ και έκτοτε αποτέλεσε αντικείμενο εντατικής μελέτης, κυρίως στο πλαίσιο της πρωτοβουλίας Human Microbiome Project¹¹.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την παθογένεση καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια. Οι σχετικές αλλαγές αποδίδονται σε μία αλληλουχία παθοφυσιολογικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη δυσβίωση (η οποία ορίζεται ως κάθε διαταραχή της ομοιόστασης), τη διαταραχή της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, τη βακτηριακή αλλόθεση, καθώς και την άμεση ή έμμεση επίδραση των εντερικών μεταβολιτών στο μυοκάρδιο ή στις καρδιακές βαλβίδες.

Συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για παράδειγμα, η υπέρταση έχει συνδεθεί με την παρουσία *Klebsiella*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Alistipes* και *Desulfovibrio*¹², ενώ η αθηροσκλήρυνση έχει συσχετισθεί με τα γένη *Collinsella*, *Streptococcus* και *Clostridiales*¹³. Η καρδιακή ανεπάρκεια έχει συσχετισθεί με την παρουσία *Candida*, *Campylobacter*, *Shigella* και *Yersinia*¹⁴, ενώ η στεφανιαία νόσος με *Lactobacillales* και *Enterococcus*¹⁵.

Ο φυσιολογικός εντερικός φραγμός αποτελεί τον πρώτο αμυντικό μηχανισμό διατήρησης της ομοιόστασης και αποτελείται από μία στιβάδα βλέννης, επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος¹⁶. Σε περιπτώσεις όπου ο εντερικός φραγμός δυσλειτουργεί –όπως έχει αναφερθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο¹⁷ και αρτηριακή

υπέρταση¹⁸– παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα, αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονής. Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς είναι η «δυτική δίαιτα» (πλούσια σε κορεσμένα και trans λιπαρά), η οποία προκαλεί δυσβίωση και εξασθένηση του εντερικού φραγμού, επιτρέποντας τη μεταφορά LPS στην κυκλοφορία¹⁹. Ο LPS ενεργοποιεί τον υποδοχέα TLR4 (Toll-Like Receptor 4), οδηγώντας σε παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και πρόκληση αγγειοσύσπασης και υπέρτασης²⁰. Επιπλέον, η δίαιτα πλούσια σε λιπαρά προάγει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IFNγ, IL-1b), οι οποίες ενεργοποιούν την κινάση MLCK (Myosin Light Chain Kinase, κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης), με αποτέλεσμα την αποδόμηση των πρωτεϊνών σύνδεσης όπως η ZO-1 και την εμφάνιση του φαινομένου “leaky gut”²¹. Ένας επιπλέον παθοφυσιολογικός μηχανισμός σχετίζεται με τη μείωση των επιπέδων των SCFA λόγω χαμηλής πρόσληψης φυτικών ινών, γεγονός που ενισχύει τις προφλεγμονώδεις διαδικασίες. Ο μηχανισμός αυτός εμπλέκεται άμεσα στην αθηροσκλήρυνση αλλά και στη δημιουργία αβεστοποιημένων βλαβών, όπως στην αορτική στένωση.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Οι επιδράσεις του εντερικού μικροβιώματος εκδηλώνονται είτε άμεσα είτε μέσω των μεταβολιτών που παράγει. Ως προς την άμεση δράση, έχει ανιχνευθεί βακτηριακό DNA σε αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία της βακτηριακής αλλόθεσης ως αιτιολογικού παράγοντα για τη στεφανιαία νόσο²². Ως προς τους μεταβολίτες, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα SCFA και το N-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (Trimethylamine-N-oxide, TMAO). Η μειωμένη παραγωγή SCFA οδηγεί σε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ενίσχυση της συστηματικής φλεγμονής, προδιαθέτοντας την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης²³. Από την άλλη, το TMAO έχει συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μετα-αναλύσεις^{24, 25}, αν και ορισμένες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση²⁶. Οι βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το TMAO συμβάλλει στην αθηροσκλήρυνση είναι τέσσερις: Πρώτον, αυξάνει τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων μέσω της επαγωγής πρωτεϊνών θερμικού σοκ HSP70 και HSP60 (Heat Shock Proteins 70 και 60) και ενεργοποιώντας τους υποδοχείς scavenger και

CD36 στα μακροφάγα, γεγονός που ενισχύει την πρόσληψη οξειδωμένης LDL (ox-LDL)²⁷. Δεύτερον, ενεργοποιεί τα μονοπάτια MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) και NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), προάγοντας την παραγωγή IL-6 (ιντερλευκίνης 6), COX-2 (Cyclooxygenase-2) και ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)²⁷, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τις TNF- α (Tumour Necrosis Factor- α) και IL-1b και μειώνει την IL-10. Τρίτον, αναστέλλει τον ανάστροφο μεταφορέα χοληστερόλης (RCT), οδηγώντας σε λιπιδιακή συσσώρευση²⁷. Τέταρτον, ενισχύει τη θρομβογένεση μέσω της ενεργοποίησης του ενζύμου NADPH οξειδάση, των LRR (Leucine-Rich Repeat – επανάλαμβανόμενο μοτίβο πλούσιο σε λευκίνη) και των φλεγμονωδών σωμάτων NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3), αυξάνοντας την ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων²⁸.

Σε μελέτες παρατήρησης που χρησιμοποίησαν shotgun αλληλούχιση του μικροβιώματος σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση, διαπιστώθηκε υπερχρή των γενών *Streptococcus* και *Escherichia*, καθώς και μείωση των *Bacteroides* και *Prevotella*²⁹. Επιπλέον, αναδείχθηκε αυξημένη παρουσία ειδών *Klebsiella* spp. και *Enterobacter aerogenes*, ενώ παρατηρήθηκε ταυτόχρονη μείωση βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ (τύπος SCFA), όπως τα *Roseburia intestinalis* και *Faecalibacterium*. Αναφορικά με τη **στεφανιαία νόσο**, μελέτη κοορτής ανέδειξε την υπερχρή του είδους *Enterococcus*, ενώ οι πληθυσμοί των *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Roseburia* και *Eubacterium rectale* ήταν μειωμένοι³⁰.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τη συμβολή του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεση της **υπέρτασης**, με δεδομένα τόσο από πειραματικά μοντέλα όσο και από ανθρώπινους πληθυσμούς. Οι υπέρτασικοί ασθενείς εμφανίζουν τροποποιημένη σύσταση του εντερικού μικροβιώματος συγκριτικά με τους νορμοτασικούς, χαρακτηριζόμενη από μειωμένη μικροβιακή ποικιλομορφία και διαταραχή στην αναλογία βασικών βακτηριακών φύλων, όπως μείωση των παραγωγών SCFA (π.χ. Firmicutes και Bacteroidetes) και αύξηση βακτηρίων που παράγουν δυνητικά τοξικούς μεταβολίτες³¹. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση των SCFA στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Τα SCFA διαθέτουν αντιυπερτασικές ιδιότητες και

δρουν μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Κατ' αρχάς, καταστέλλουν τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) αναστέλλοντας την έκφραση του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE), με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή αγγειοτενσίνης II και συνεπώς κόλουθη αγγειοδιαστολή. Παράλληλα, το βουτυρικό οξύ ενισχύει την έκφραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προάγοντας τη σύνθεση NO και συνεπώς την αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, τα SCFA ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μειώνοντας τον αγγειοσυσπαστικό τόνο και την καρδιακή παροχή. Η κλινική σημασία των παραπάνω έχει τεκμηριωθεί σε τυχαioποιημένη κλινική μελέτη που έδειξε μείωση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με αυξημένα επίπεδα SCFA³², ενώ πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τη θετική αυτή συσχέτιση³³.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος ερευνητικών δεδομένων αναδεικνύει τη συμβολή του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεση της **καρδιακής ανεπάρκειας**, τόσο κατά την ανάπτυξη όσο και στην εξέλιξή της. Σε συνθήκες καρδιακής ανεπάρκειας προκαλείται υποξία και φλεβική συμφόρηση του εντερικού τοιχώματος, ιδίως των εντερικών λαχνών. Η εντερική υποαιμάτωση συμβάλλει στη διάσπαση του εντερικού φραγμού, οδηγώντας στο φαινόμενο του «διαπερατού εντέρου» ή “leaky gut”³⁵. Το γεγονός αυτό ενισχύει την είσοδο φλεγμονωδών κυτταροκινών στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ η ιστική ισχαιμία ευνοεί την αυξημένη απορρόφηση ύδατος και νατρίου μέσω των αντιμεταφορέων νατρίου-υδρογόνου τύπου 3 (NHE-3)³⁶. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μυοκάρδιο, είτε έμμεσα, διαμέσου της συστηματικής κυκλοφορίας, είτε άμεσα οδηγώντας σε περαιτέρω μείωση του κλάσματος εξώθησης³⁷. Η ίδια μελέτη ανέδειξε την επίδραση των βακτηριακών μεταβολιτών, με αύξηση της βιοσύνθεσης του LPS και μεταβολικών παραγώγων της τρυπτοφάνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Το 2015, δημοσιεύθηκε η πρώτη μελέτη που κατέγραψε αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου επικρατούσαν τα γένη *Shigella* και *Salmonella*¹⁴. Παράλληλα, το 2014, ο Sandek ανέλυσε με υπερηχογράφημα και ενδοσκοπικές βιοψίες τις αλλοιώσεις του

εντερικού τοιχώματος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια³⁴. Επιπρόσθετα, σε μεταγενέστερες μελέτες μικροβιακής αλληλούχισης αναδείχθηκε σημαντική μείωση της εντερικής βιοποικιλότητας στους εν λόγω ασθενείς³⁸.

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στον ρόλο του TMAO, του οποίου τα αυξημένα επίπεδα στον ορό έχουν συσχετισθεί με δυσμενέστερη πρόγνωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης³⁹. Σε αναδρομική μελέτη, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις TMAO σε σύγκριση με υγιείς, καθώς και αυξημένο κίνδυνο πενταετούς θνησιμότητας⁴⁰. Παρότι διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα TMAO, δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα, ευεργετική δράση φαίνεται να ασκούν τα SCFA, ιδίως το βουτυρικό, όπως προκύπτει από μελέτη παρατήρησης 16 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια και παρακολούθηση 12 μηνών⁴¹. Η κλινική βελτίωση των ασθενών συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα SCFA, ενίσχυση του πληθυσμού των *Bifidobacterium* και μείωση των παθογόνων βακτηρίων.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΣΤΕΝΩΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Σχετικά με τις βαλβιδοπάθειες, η **στένωση της αορτικής βαλβίδας** αναγνωρίζεται ως η συχνότερη βαλβιδοπάθεια παγκοσμίως⁴². Η σχέση μεταξύ αορτικής στένωσης και του γαστρεντερικού συστήματος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1958, με την παρατήρηση αιμορραγιών από αγγειοδυσπλασίες του εντέρου, γνωστό ως σύνδρομο Heyde⁴³. Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου περιλαμβάνει την επίκτητη ανεπάρκεια του παράγοντα von Willebrand (vWF), ως αποτέλεσμα της διάτμησής του κατά τη διέλευσή του από τη στενωτική αορτική βαλβίδα, γεγονός που οδηγεί σε αιμορραγική διάθεση.

Οι Goltstein κ.ά.⁴⁴ μελέτησαν τη θεραπευτική επίδραση της διαδεσμικής αντικατάστασης της αορτικής βαλβίδας (TAVI) σε ασθενείς με αγγειοδυσπλασίες. Σε ασθενείς με αναιμία και αρνητικό βασικό ενδοσκοπικό έλεγχο (γαστροσκόπηση και κολονοσκόπηση), πραγματοποιήθηκε ενδοσκοπική κάψουλα λεπτού εντέρου και, σε περιπτώσεις διάγνωσης αγγειοδυσπλασίας, ακολούθησε TAVI. Έξι μήνες μετά, επαναληπτική κάψουλα ανέδειξε μείωση των αγγειοδυσπλασιών από 6,4 σε 2 ($p = 0,04$),

ενώ εξαφάνιση των τυπικών αγγειοδυσπλασιών παρατηρήθηκε σε έξι ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά συνοδεύτηκαν από μείωση των αναγκών για μεταγγίσεις, με πέντε στους έξι προηγουμένως μεταγγιζόμενους ασθενείς να παρουσιάζουν σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Παρά τον περιορισμένο αριθμό ασθενών και την έμμεση συσχέτιση με το μικροβίωμα, τα δεδομένα ενισχύουν την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης του άξονα «εντέρου-καρδιάς» (gut-heart axis).

Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει πιθανή εμπλοκή της δυσβίωσης στη διαδικασία αβεστοποίησης της αορτικής βαλβίδας^{45,46}. Η διαταραχή της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται πως συμβάλλει στην πρόκληση χρόνιων φλεγμονωδών διεργασιών και μεταβολικών διαταραχών που ενδέχεται να πυροδοτούν τη βαλβιδική εκφύλιση. Το μικροβίωμα μπορεί να δράσει άμεσα ή έμμεσα μέσω των μεταβολιτών του επηρεάζοντας την παθογένεια της στένωσης²³.

Η παραδοσιακή αντίληψη της στένωσης ως αποτελέσματος εκφυλιστικής διαδικασίας έχει πλέον αντικατασταθεί από την αντίληψη της ενεργού βιολογικής συμμετοχής των διάμεσων βαλβιδικών κυττάρων και οστεογενούς μεταπλασίας⁴⁷. Στο πλαίσιο αυτό, οι Curini κ.ά.⁴⁶ ανέλυσαν το μικροβίωμα της αορτικής βαλβίδας σε 20 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντικατάσταση. Κατά την εγχείρηση, η βαλβίδα διαχωρίστηκε για ανοσοϊστοχημική και γονιδιωματική ανάλυση. Τα απομονωθέντα T-λεμφοκύτταρα ήταν κατά 76% CD4 θετικά, ενώ η μικροχλωρίδα περιελάμβανε κυρίως *Bacteroides* (45,3%), *Proteobacteria* (29,6%), *Firmicutes* (14,4%), *Actinobacteriota* (7,3%) και *Euryarchaeota* (1,6%).

Εστιάζοντας στους **μικροβιακούς μεταβολίτες**, οι Kocyigit κ.ά.⁴⁸ μελέτησαν 60 ασθενείς με μετρίου-σοβαρού βαθμού στένωση, 49 με βαλβιδική σκλήρυνση και 48 υγιείς. Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα χολίνης ($p < 0,001$) στους ασθενείς με στένωση, ενώ τα επίπεδα TMAO και βηταίνης δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Σε υποανάλυση, τα υψηλά επίπεδα χολίνης συσχετίστηκαν με εντονότερη αβεστοποίηση, αυξημένη ταχύτητα ροής, παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης, νεοαγγειογένεση και ιστική αναδιάρθρωση.

Το TMAO εμπλέκεται στην αβεστοποίηση μέσω φλεγμονωδών και οστεογενετικών μηχανισμών ενεργοποιούμενων από μιτοχονδριακό στρες στα διάμεσα κύτταρα της βαλβίδας⁴⁹. Οι Rogers κ.ά.⁵⁰ έδειξαν αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης DRP1,

η οποία ρυθμίζει τη μιτοχονδριακή σχάση, σε επασβεστωμένες βαλβίδες. Η αναστολή του DRP1 RNA μείωσε την ασβεστοποίηση *in vitro*, ενώ σε ζωικά μοντέλα, η επίδραση αυτή ήταν εμφανής μόνο σε συνθήκες οξειδωτικού στρες.

Στη μελέτη του Li κ.ά. το 2022⁴⁹, τα επίπεδα TMAO βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με ασβεστοποίηση συγκριτικά με υγιείς ($p < 0,001$). Το TMAO προκάλεσε ενδοπλασματικό και μιτοχονδριακό στρες και ενεργοποίηση του NF- κ B *in vitro*, ενώ η παρέμβαση με παρεμβαλλόμενο RNA αντέστρεψε τα φαινόμενα αυτά. Σε πειραματόζωα, δίαιτα πλούσια σε χολίνη αύξησε τα επίπεδα TMAO και τη διάμετρο της αορτικής βαλβίδας, ενώ η συγχορήγηση 3,3-διμεθυλ-1-βουτανολικού είχε προστατευτικό αποτέλεσμα.

Οι Guo και συνεργάτες⁵¹ έδειξαν σε προεπεμβατική ανάλυση ότι τα επίπεδα TMAO ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με αορτική στένωση (3,18 $\mu\text{mol/L}$ έναντι 1,78 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$). Σε ασθενείς με TMAO $\geq 6,91 \mu\text{mol/L}$, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, αν και η μελέτη περιελάμβανε μόνο μία μέτρηση και δεν ανέλυσε τη σύσταση του μικροβιώματος. Σε παρόμοια μελέτη από τους Bengel κ.ά.⁵², εξετάστηκε μόνο το μεταβολικό προφίλ. Αντίθετα, η πολυκεντρική μελέτη των Gasecka κ.ά.⁵³ ανέδειξε μείωση των επιπέδων TMAO και ινδοξυλικού θεικού μετά από TAVI ($p \leq 0,004$). Οι Liu και συνεργάτες⁵⁴ ανέλυσαν δείγματα κοπράνων από 119 άτομα με 16S rRNA αλληλούχιση και διαπίστωσαν ότι η β-ποικιλότητα του μικροβιώματος διέφερε σημαντικά σε ασθενείς με βαλβιδική στένωση, με ή χωρίς συνοδό στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με υγιείς και μεμονωμένα στεφανιαίους ασθενείς. Επιπλέον, η μεντελική τυχαιοποίηση από τους Jing κ.ά.⁵⁵ ανέδειξε πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ της παρουσίας εντερικών οικογενειών Coriobacteriaceae, Lachnospiraceae και Oscillospiraceae με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αορτικής στένωσης. Τέλος, μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη (NCT06021535), η οποία εξετάζει τη σύσταση του μικροβιώματος σε υγιείς ενήλικες σε σύγκριση με άτομα με στένωση της αορτικής βαλβίδας.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ευρήματα μελετών αναδεικνύουν μια πιθανή προοπτική τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος για την πρόληψη και αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ειδικότερα, τα προβιοτικά συμπληρώ-

ματα (ζώντα ευεργετικά βακτήρια) έχουν συσχετιστεί με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, μειώνοντας την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια⁵⁶. Παράλληλα, εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση: σε τυχαιοποιημένη μελέτη 12 εβδομάδων με *Lactobacillus reuteri* παρατηρήθηκε μείωση των κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IL-6, IL-8) σε παχύσαρκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο⁵⁷. Παρόμοια οφέλη παρατηρούνται και με τα πρεβιοτικά, δηλαδή άπεπτες φυτικές ίνες που προάγουν ευεργετικά βακτήρια. Μετα-ανάλυση 55 τυχαιοποιημένων δοκιμών ανέδειξε ότι οι ινουλίνες θα μπορούσαν να επιφέρουν μέτρια μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων⁵⁸.

Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II σε υπερτασικούς ασθενείς χρησιμοποίησε ένα ειδικά τροποποιημένο πρεβιοτικό άμυλο (HAMSAB) που αυξάνει την παραγωγή οξικού και βουτυρικού οξέος από το έντερο, με αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική μείωση 6,1 mmHg στην 24ωρη συστολική πίεση⁵⁹. Από την άλλη πλευρά, στοχευμένες παρεμβάσεις για τη μείωση του TMAO αποτελούν νέο πεδίο έρευνας. Ενδεικτικά, το ανάλογο χολίνης 3,3-διμεθυλο-1-βουτανόλη (DMB) δρα ως αναστολέας της μικροβιακής παραγωγής τριμεθυλαμίνης και σε προκλινικές δοκιμές μείωσε τα επίπεδα TMAO στο πλάσμα και τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυξανόμενη κατανόηση της σχέσης μεταξύ εντερικού μικροβιώματος και καρδιαγγειακών παθήσεων αναδεικνύει έναν νέο παθογενετικό άξονα με σημαντικές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η δυσβίωση, οι μικροβιακοί μεταβολίτες (όπως το TMAO), καθώς και οι επαγόμενες φλεγμονώδεις αποκρίσεις συμβάλλουν ενεργά στην εξέλιξη της βαλβιδικής ασβεστοποίησης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες παραμένουν ετερογενείς, με περιορισμούς στο μέγεθος δείγματος και την αιτιώδη τεκμηρίωση. Η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες, προοπτικές μελέτες που θα ενσωματώνουν την ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος, των μεταβολιτών και της κλινικής πορείας των ασθενών είναι επιτακτική, ώστε να μεταφραστούν τα παραπάνω ευρήματα σε κλινικά εργαλεία πρόγνωσης και στοχευμένων θεραπειών.

SUMMARY**M. Manti****Gut microbiome and the cardiovascular system***Arterial Hypertension* 2025; 34: 178-185.

The gut microbiome has emerged as a key regulator of cardiovascular health, with numerous studies linking specific bacterial taxa and metabolites to conditions such as hypertension, atherosclerosis, heart failure, and aortic valve stenosis. Underlying mechanisms involve inflammatory and immune pathways, disruption of intestinal barrier integrity, and the production of compounds like trimethylamine N-oxide and short-chain fatty acids. While research interest is growing, clinical translation remains in its infancy and further validation through multicentre interventional studies is essential.

Key-words: gut microbiome, gut microbiota, hypertension, cardiovascular disease

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gordon JI, Dewey KG, Mills DA, Medzhitov RM. The Human Gut Microbiota and Undernutrition. *Sci Transl Med* [Internet] 2012 Jun 6 [cited 2024 Jul 7]; 4(137). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3004347>
- Qin J, Li R, Raes J, et al; MetaHIT Consortium. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489(7415): 220-30.
- Duller S, Moissi-Eichinger C. Archaea in the Human Microbiome and Potential Effects on Human Infectious Disease. *Emerg Infect Dis* [Internet] 2024 [cited 2025 Feb 23]; 30(8). Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/8/24-0181_intro
- Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, et al. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 111(6): 1127-36.
- Seong CN, Kang JW, Lee JH, et al. Taxonomic hierarchy of the phylum Firmicutes and novel Firmicutes species originated from various environments in Korea. *J Microbiol* 2018; 56(1): 1-10.
- Gibiino G, Lopetuso LR, Scaldaferri F, et al. Exploring Bacteroidetes: Metabolic key points and immunological tricks of our gut commensals. *Digestive and Liver Disease* 2018; 50(7): 635-9.
- Huseyin CE, O'Toole PW, Cotter PD, Scanlan PD. Forgotten fungi – the gut mycobiome in human health and disease. *FEMS Microbiology Reviews* 2017; 41(4): 479-511.
- Matijašić M, Meštrović T, Čipčić Paljetak H, et al. Gut Microbiota beyond Bacteria – Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *IJMS* 2020; 21(8): 2668.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics – A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist* [Internet] 2001; 15(7): 8. Available from: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id = GALE%7CA73535513>
- The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207-14.
- Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14.
- Liu S, Zhao W, Liu X, Cheng L. Metagenomic analysis of the gut microbiome in atherosclerosis patients identify cross-cohort microbial signatures and potential therapeutic target. *The FASEB Journal* 2020; 34(11): 14166-81.
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2016; 4(3): 220-7.
- Liu H, Chen X, Hu X, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome* 2019; 7(1): 68.
- König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2016; 7(10): e196.
- Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research* 2020; 127(4): 553-70.
- Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science* 2018; 132(6): 701-18.
- Wan Y, Wang F, Yuan J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut* 2019; 68(8): 1417-29.
- Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology* 2018; 100: 1-19.
- Al-Sadi R, Ye D, Dokladny K, Ma TY. Mechanism of IL-1 β -Induced Increase in Intestinal Epithelial Tight Junction Permeability. *The Journal of Immunology* 2008; 180(8): 5653-61.
- Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(suppl. 1): 4592-8.
- Tousoulis D, Guzik T, Padro T, et al. Mechanisms, therapeutic implications, and methodological challenges of gut microbiota and cardiovascular diseases: a position paper by the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. *Cardiovascular Research* 2022; 118(16): 3171-82.
- Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal* 2017; 38(39): 2948-56.
- Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and

- Meta-Analysis of Prospective Studies. *JAMA* 2017; 6(7): e004947.
26. Jia J, Dou P, Gao M, et al. Assessment of Causal Direction Between Gut Microbiota-Dependent Metabolites and Cardiometabolic Health: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes* 2019; 68(9): 1747-55.
 27. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1360.
 28. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016; 165(1): 111-24.
 29. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017; 8(1): 845.
 30. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiological Genomics* 2018; 50(10): 893-903.
 31. Nakai M, Ribeiro RV, Stevens BR, et al. Essential Hypertension Is Associated With Changes in Gut Microbial Metabolic Pathways: A Multisite Analysis of Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2021; 78(3): 804-15.
 32. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Journal of Hypertension* 2005; 23(3): 475-81.
 33. Khan K, Jovanovski E, Ho HVT, et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018; 28(1): 3-13.
 34. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, et al. Intestinal Blood Flow in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11): 1092-102.
 35. Tang WHW, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research* 2017; 120(7): 1183-96.
 36. Polsinelli VB, Marteau L, Shah SJ. The role of splanchnic congestion and the intestinal microenvironment in the pathogenesis of advanced heart failure. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* 2019; 13(1): 24-30.
 37. Avlas O, Fallach R, Shainberg A, et al. Toll-Like Receptor 4 Stimulation Initiates an Inflammatory Response That Decreases Cardiomyocyte Contractility. *Antioxidants & Redox Signaling* 2011; 15(7): 1895-909.
 38. Luedde M, Winkler T, Heinsen F, et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Failure* 2017; 4(3): 282-90.
 39. Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, et al. The Gut Axis Involvement in Heart Failure. *Heart Failure Clinics* 2020; 16(1): 23-31.
 40. Tang WHW, Wang Z, Fan Y, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(18): 1908-14.
 41. Modrego J, Ortega-Hernández A, Goirigolzarri J, et al. Gut Microbiota and Derived Short-Chain Fatty Acids Are Linked to Evolution of Heart Failure Patients. *IJMS* 2023; 24(18): 13892.
 42. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 77(4): e25-197.
 43. Heyde E. Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 1958; 259(4): 196.
 44. Goltstein LCMJ, Rooijackers MJP, Thierens NDE, et al. Gastrointestinal Angiodysplasia Resolution After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JAMA Netw Open* 2024; 7(10): e2442324.
 45. Nayak G, Dimitriadis K, Pyrpyris N, et al. Gut Microbiome and Its Role in Valvular Heart Disease: Not a “Gutted” Relationship. *Life* 2024; 14(4): 527.
 46. Curini L, Alushi B, Christopher MR, et al. The first taxonomic and functional characterization of human CAVD-associated microbiota. *Microb Cell* 2023; 10(2): 36-48.
 47. Alushi B, Curini L, Christopher MR, et al. Calcific Aortic Valve Disease – Natural History and Future Therapeutic Strategies. *Front Pharmacol* 2020; 11: 685.
 48. Kocyigit D, Tokgozoglul, Gurses KM, et al. Association of dietary and gut microbiota-related metabolites with calcific aortic stenosis. *Acta Cardiologica* 2021; 76(5): 544-52.
 49. Li J, Zeng Q, Xiong Z, et al. Trimethylamine N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells *in vitro* and aggravates aortic valve lesions in mice. *Cardiovascular Research* 2022; 118(8): 2018-30.
 50. Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, et al. Dynamin-Related Protein 1 Inhibition Attenuates Cardiovascular Calcification in the Presence of Oxidative Stress. *Circulation Research* 2017; 121(3): 220-33.
 51. Guo Y, Xu S, Zhan H, et al. Trimethylamine N-Oxide Levels Are Associated with Severe Aortic Stenosis and Predict Long-Term Adverse Outcome. *JCM* 2023; 12(2): 407.
 52. Bengel P, Elkenani M, Beuthner BE, et al. Metabolomic Profiling in Patients with Different Hemodynamic Subtypes of Severe Aortic Valve Stenosis. *Biomolecules* 2023; 13(1): 95.
 53. Gąsecka A, Gniot M, Rajewska B, et al. Transcatheter aortic valve implantation reduces plasma concentrations of TMAO and indoxyl sulfate: A prospective, multicenter cohort study. *Cardiol J* 2025; 32(2): 164-74.
 54. Liu Z, Li J, Liu H, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2019; 284: 121-8.
 55. Jing F, Zhou J, Zhang F, et al. Exploring the Relationship Between Gut Microbiota and Aortic Stenosis: Role of Inflammatory Proteins, Blood Metabolites, and Immune Cells. *Int J Med Sci* 2025; 22(8): 1750-61.
 56. Hashish R, Agha Tabari K, Swami SS, et al. The Promising Role of Probiotics in the Prevention of Cardiovas-

- cular Risk Factors and Their Implication in Reducing Coronary Artery Disease: A Literature Review. *Cureus* [Internet] 2025 [cited 2025 Jun 29]; 17(6): e86292. Available from: <https://www.cureus.com/articles/374117-the-promising-role-of-probiotics-in-the-prevention-of-cardiovascular-risk-factors-and-their-implication-in-reducing-coronary-artery-disease-a-literature-review>
57. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Tercero-Lozano M, et al. Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation and cardiovascular risk in obese adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial (PROSIR). *Clinical Nutrition* 2018; 37: S15.
58. Talukdar JR, Cooper M, Lyutvyn L, et al. The effects of inulin-type fructans on cardiovascular disease risk factors: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2024; 119(2): 496-510.
59. Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Prebiotic intervention with HAMSAB in untreated essential hypertensive patients assessed in a phase II randomized trial. *Nat Cardiovasc Res* 2023; 2(1): 35-43.
60. Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. *Cell* 2015; 163(7): 1585-95.