



*Αρτηριακή υπέρταση και εντερικό μικροβίωμα

Α. Βάκκα¹
Κ. Κυριακούλης¹
Φ.-Π. Τατάκης¹
Π. Ηλιάκης¹
Κ. Παπαδομαρκάκη¹
Ν. Σταματάκη¹

Γ. Γόμπος¹
Μ. Σταθουλοπούλου¹
Θ. Κατσιμίχας¹
Κ. Δημητριάδης¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και τα τελευταία χρόνια διερευνάται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην παθογένεσή της. Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας και τα επίπεδα μεταβολιτών της με την ΑΥ, όπως τη μειωμένη α-ποικιομορφία, την αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes και τα μειωμένα επίπεδα λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, χωρίς όμως επί του παρόντος να έχει διευκρινιστεί πλήρως η αιτιώδης συνάφειά τους. Οι μηχανισμοί και τα συστήματα που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς και ορισμένοι μεταβολίτες της εντερικής μικροβιοκοινότητας. Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη ρύθμιση της ΑΠ, όπως η άσκηση, ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα και η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση, έχουν ευεργετικές επιδράσεις και στο εντερικό μικροβίωμα βάσει προκλινικών μελετών. Μελλοντικές μελέτες αναμένεται να προσδιορίσουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της ΑΥ, καθώς και να εξετάσουν τον πιθανό ρόλο του εντερικού μικροβιώματος ως θεραπευτικού στόχου ή/και προγνωστικού βιοδείκτη στην ΑΥ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** εντερικό μικροβίωμα, εντερική δυσβίωση, αρτηριακή υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θάνατο, οδηγώντας σε 10,8 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως το 2019¹. Αν και το 34% των ενηλίκων έχει ΑΥ², η ρύθμιση της ΑΠ παραμένει σήμερα μια σημαντική πρόκληση, καθώς μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με ΑΥ λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία και μόνο το ένα τρίτο των ασθενών που λαμβάνουν κάποια αντιυπερτασική θεραπεία έχει επαρκή ρύθμιση της ΑΠ τους². Η ΑΥ, η οποία μπορεί να παραμείνει για πολλά χρόνια αδιάγνωστη ή μη καλά ρυθμισμένη, αποτελεί έναν «σιωπηλό

δολοφόνο», καθώς σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής νόσου και αγγειακής άνοιας³.

Η ιδιοπαθής ΑΥ, στην οποία οφείλεται το μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων ΑΥ, είναι μία πολυπαραγοντική κλινική οντότητα. Συγκεκριμένα, προκαλείται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν συστήματα και μηχανισμούς που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ΑΠ, όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), τα νατριουρητικά

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Αγγελική Βάκκα • Βασιλίσσης Σοφίας 108 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6979290750 • E-mail: aggvakka@outlook.com

πεπτίδια, το σύστημα ενδοθελίνης και το οξειδωτικό στρες⁴. Τα τελευταία χρόνια διερευνάται και ο ρόλος άλλων συστημάτων, όπως του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντερικού μικροβιώματος, στην παθογένεση της ΑΥ³.

Σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης είναι να παραθέσει τις αλλαγές που παρατηρούνται στο εντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με ΑΥ, αλλά και να αναδείξει στοιχεία που δηλώνουν αιτιώδη συνάφεια μεταξύ τους. Παράλληλα, στο άρθρο αυτό αναλύονται οι μηχανισμοί και τα συστήματα που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την ΑΠ, ενώ αναφέρονται και οι προκλήσεις και οι προοπτικές της έρευνας του μικροβιώματος στην ΑΥ.

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η μικροβιοκοινότητα (microbiota) ορίζεται ως το σύνολο των μικροοργανισμών που υπάρχουν σε ένα καθορισμένο περιβάλλον, ενώ το μικροβίωμα (microbiome) περιγράφει το σύνολο του γονιδιώματος όλων των μικροοργανισμών ενός συγκεκριμένου περιβάλλοντος, τα δομικά στοιχεία τους, τους μεταβολίτες τους και τις περιβαλλοντικές συνθήκες που τους επηρεάζουν⁵.

Το ανθρώπινο μικροβίωμα έχει εξελιχθεί παράλληλα προς το ανθρώπινο είδος με την ανάπτυξη ειδικών μικροβιακών κοινοτήτων που σχηματίζουν ειδικές ανατομικές φωλεές στο ανθρώπινο σώμα⁶. Η γαστρεντερική οδός διαθέτει την πιο πυκνή μικροβιακή κατανομή σε ολόκληρο τον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, το ανθρώπινο γαστρεντερικό σύστημα φιλοξενεί περισσότερους από 100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, οι οποίοι είναι περισσότεροι από τον συνολικό αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων. Αυτοί οι μικροοργανισμοί περιέχουν περίπου 100 φορές περισσότερα γονίδια από το ανθρώπινο γονιδίωμα, γεγονός που τους προσδίδει τον τίτλο του «δεύτερου ανθρώπινου γονιδιώματος»⁷.

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κυρίως από τα εξής έξι φύλα: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* και *Fusobacteria*. Από αυτά, τα *Firmicutes* και *Bacteroidetes* τυπικά αποτελούν το 90% του συνολικού βακτηριακού πληθυσμού⁵. Στο φύλο *Firmicutes* ανήκουν περισσότερα από 200 διαφορετικά γένη, όπως *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* και *Ruminococcus*. Το φύλο *Bacteroidetes* περιλαμβάνει κυρίως τα γένη *Bacteroides* και *Prevotella*, ενώ το φύλο *Actinobacteria* αντιπροσωπεύεται κυρίως από το γένος *Bifidobacterium*⁸.

Λόγω των σημαντικών ρόλων που επιτελεί, το εντερικό μικροβίωμα θεωρείται ως το κρυφό όργανο του ανθρώπου⁹. Αναλυτικότερα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει στην πέψη και την παραγωγή προϊόντων, όπως στην παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και σύνθεση βιταμίνης K¹⁰. Ακόμη, συμμετέχει στη ρύθμιση του μεταβολισμού μέσω της μετατροπής των πρωτογενών χολικών αλάτων σε δευτερογενή χολικά αλάτα, καθώς και μέσω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού (short chain fatty acids, SCFAs), τα οποία είναι μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος που βοηθούν στη διατήρηση του εντερικού φραγμού, εμπλέκονται σε ποικίλα μεταβολικά μονοπάτια και έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως το οξικό, το βουτυρικό και το ισοβουτυρικό¹¹. Το εντερικό μικροβίωμα επίσης μπορεί να ασκεί επιγενετική τροποποίηση, αφού ορισμένοι μεταβολίτες του συμμετέχουν στη μεθυλίωση του DNA και την τροποποίηση των ισονών¹². Παράλληλα, ασκεί και ανοσοτροποποίηση, αφού η έκθεση σε ένα ευρύ φάσμα συμβιωτικών μικροοργανισμών οδηγεί στην ανάπτυξη ισορροπημένων ανοσοαποκρίσεων¹³. Το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει επίσης στη διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού και αποτρέπει τον αποικισμό του εντέρου με παθογόνους μικροοργανισμούς¹⁴.

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η εντερική δυσβίωση ορίζεται ως η διαταραχή της εντερικής βακτηριακής ομοιόστασης¹⁵. Η αλλαγή αυτή στην ισορροπία μεταξύ συμβιωτικών και παθογόνων μικροοργανισμών που υπάρχει φυσιολογικά σε υγιείς καταστάσεις έχει συσχετιστεί με ποικίλες ασθένειες, όπως αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές διαταραχές, νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και καρδιαγγειακές παθήσεις, στις οποίες ανήκει και η ΑΥ¹⁶. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς και προκλινικά μοντέλα με ΑΥ, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές τόσο στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας όσο και στα επίπεδα των μεταβολιτών της (Εικόνα 1).

Η σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας σε προκλινικά μοντέλα και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Αρκετές μελέτες συσχετίζουν την ύπαρξη ΑΥ με την ύπαρξη εντερικής δυσβίωσης. Η πρώτη πληθυσμιακή μελέτη κοορτής, η οποία δημοσιεύθηκε το



Εικόνα 1. Μεταβολές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιοκοινότητας και τα επίπεδα των μεταβολιτών της στην αρτηριακή υπέρταση (SCFAs: short chain fatty acids, TMAO: Trimethylamine N-oxide).

2019 και είχε 529 συμμετέχοντες ήταν η μελέτη CARDIA, η οποία ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και της συστολικής ΑΠ με την α-ποικιομορφία (alpha diversity), η οποία είναι η ταξονομική ποικιλομορφία εντός ενός δείγματος και περιλαμβάνει την ποικιλότητα (τον αριθμό των ειδών που υπάρχουν σε ένα δείγμα) και την ισοκατανομή (τις σχετικές αφθονίες των ειδών σε ένα δείγμα, δηλαδή το πόσο ομοιόμορφα κατανεμημένες είναι οι κοινότητες σε ένα δείγμα)^{17,18}. Η μελέτη Finns με 6.953 συμμετέχοντες κατέγραψε σημαντικές διαφορές σε ορισμένα μικροβιακά γένη (ιδίως σε εκείνα που ανήκουν στο φύλο *Firmicutes*) σε ασθενείς με ΑΥ, καθώς και αρνητική συσχέτιση μεταξύ ορισμένων ειδών *Lactobacillus* και της ΑΠ¹⁹. Οι ασθενείς με ΑΥ χαρακτηρίζονται από μικρότερο αριθμό *Bifidobacterium* και *Bacteroides thetaiotaomicron*²⁰, καθώς και από αύξηση των προφλεγμονωδών ταξονομικών ομάδων, όπως τα *Firmicutes* και τα *Proteobacteria*, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στην αύξηση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes^{21,22}. Ακόμη, σε επίπεδο γένους, σε ασθενείς με ΑΥ υπάρχει μικρότερη σχετική αφθονία του *Faecalibacterium*, ενώ μεγαλύτερη σχετική αφθονία των *Klebsiella*, *Clostridium*, *Dysgonomonas*, *Eggerthella*, *Salmonella*, *Streptococcus* και *Enterococcus*^{22,23}. Η υψηλή αφθονία των *Clostridium* και *Prevotella* έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη μεταβλητότητα ΑΠ²⁴. Αξίζει

ακόμη να σημειωθεί ότι όχι μόνο οι ασθενείς με ΑΥ αλλά και οι ασθενείς με προ-υπέρταση χαρακτηρίζονται από μικροβίωμα με μειωμένο βακτηριακό αριθμό και ποικιλομορφία σε σχέση με άτομα χωρίς ΑΥ²⁵. Επιπλέον, έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία χαρακτηρίζονται από μειωμένη α-ποικιομορφία, αυξημένη αφθονία ευκαιριακών βακτηρίων, όπως *Fusobacterium* και *Veillonella*, και μειωμένη αφθονία ωφέλιμων βακτηρίων, όπως *Faecalibacterium* και *Akkermansia* σε σχέση με έγκυες γυναίκες με φυσιολογική ΑΠ²⁶.

Η ύπαρξη εντερικής δυσβίωσης έχει επίσης περιγραφεί σε προκλινικά μοντέλα ΑΥ, όπως σε αυτόματα υπεртаσικούς επίμυς (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR), ποντικούς υπό μακροπρόθεσμη χορήγηση αγγειοτασίνης II, Dahl αλατοευαίσθητους επίμυς, ποντικούς υπό δίαιτα υψηλή σε αλάτι και ποντικούς υπό χορήγηση δεοξυκορτικοστερόνης (DOCA) και αλατιού²⁷. Αναλυτικότερα, οι SHR και οι ποντικοί υπό χορήγηση αγγειοτασίνης II χαρακτηρίζονται από σημαντική μείωση της ποικιλομορφίας (diversity), ποικιλότητας (richness) και της κατανομής (evenness), καθώς και από αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes²⁸.

Οι μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Σχετικά με τους μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος, οι ασθενείς με ΑΥ έχουν αυξημένα επίπεδα N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (Trimethylamine N-oxide, TMAO) πλάσματος, το οποίο σχηματίζεται καθώς βακτήρια του εντέρου μεταβολίζουν τη χολίνη, την L-καρνιτίνη και τη βεταΐνη που προσλαμβάνονται με την τροφή σε πρόδρομη τριμεθυλαμίνη (TMA), η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται σε TMAO από ηπατικές φλαβινοεξαρτώμενες μονοοξυγενάσες²⁹. Ακόμη, υπάρχει θετική δόσο-εξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του TMAO και της εμφάνισης ΑΥ³⁰. Επίσης, οι ασθενείς με ΑΥ χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα SCFAs στο πλάσμα και αυξημένα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα, γεγονός που θα μπορούσε να υποδηλώνει την ύπαρξη λιγότερο αποτελεσματικής απορρόφησής τους σε ασθενείς με ΑΥ³¹.

Μεταβαίνοντας από τη συσχέτιση στην αιτιώδη συνάφεια

Εκτός από τη συνύπαρξη εντερικής δυσβίωσης και ΑΥ, ένα σημαντικό ζήτημα αποτελεί το εάν υπάρχει

αιτιώδης συνάφεια μεταξύ τους. Έτσι, forward μελέτες, reverse μελέτες, καθώς και μελέτες γενετικής μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση των βακτηρίων και των μεταβολιτών που απλώς σχετίζονται με την ΑΥ έναντι εκείνων που έχουν αιτιώδη συνάφεια με αυτή³.

Αναλυτικότερα, οι forward μελέτες είναι αμερόληπτες και στοχεύουν στον προσδιορισμό της επίδρασης ολόκληρου του μικροβιώματος σε έναν δεδομένο φαινότυπο, όπως μέσω της διενέργειας μεταμοσχεύσεων μικροβιώματος κοπράνων (fecal microbiota transplantation, FMT) σε «ελεύθερα μικροβίων» (germ-free) ζώα και σε ζώα που έχουν λάβει αντιβιοτικά, ή μέσω της συγκατοίκησης ζώων διαφορετικών φαινοτύπων. Οι reverse μελέτες είναι στοχευμένες και επιχειρούν να προσδιορίσουν τον ρόλο συγκεκριμένων βακτηρίων ή μεταβολιτών, για παράδειγμα εισάγοντας συγκεκριμένα βακτήρια σε germ-free ζώα ή σε ζώα που έχουν λάβει αντιβιοτικά³².

Μία forward μελέτη στην οποία πραγματοποιήθηκε FMT από νωπά κόπρανα ενός νορμοτασικού και δύο υπερτασικών ανθρώπων άνευ αντιυπερτασικής θεραπείας σε germ-free ποντικούς ανέδειξε ότι οι συγκεκριμένοι ποντικοί είχαν εντερικό μικροβίωμα παρόμοιο με εκείνο των ανθρώπων δοτών τους, ενώ οι δέκα ποντικοί που υπεβλήθησαν σε FMT από τους υπερτασικούς δότες ανέπτυξαν υψηλότερη συστολική και διαστολική ΑΠ έπειτα από 8 εβδομάδες σε σχέση με τους πέντε ποντικούς που υπεβλήθησαν σε FMT από νορμοτασικό δότη²⁵. Αντίστοιχα, θηλυκά ποντίκια που έλαβαν αντιβιοτικά και υπεβλήθησαν σε FMT από έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία εμφάνισαν αύξηση της ΑΠ κατά την κύησή τους, η οποία αυξήθηκε περαιτέρω μετά την κύηση, σε σχέση με αντίστοιχα ποντίκια που υπεβλήθησαν σε FMT από έγκυες γυναίκες με φυσιολογική ΑΠ²⁶. Παράλληλα, τα ποντίκια με την FMT από έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία εμφάνισαν αυξημένη πρωτεϊνουρία και διαταραγμένη λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς είχαν χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών των αποφρακτικών ζωνών (tight junctions) στο κόλον, όπως zonula occludens (ZO)-1, ZO-2 και claudin-4²⁶. Επίσης, Wistar Kyoto (WKY) επίμυς που έλαβαν FMT από SHR είχαν μεγαλύτερη συστολική ΑΠ κατά 26 mmHg, καθώς και αύξηση της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes σε σχέση με WKY επίμυς που έλαβαν FMT από WKY επίμυς, δείχνοντας ότι η εντερική δυσβίωση μπορεί να επιδράσει απευθείας στην ΑΠ³³. Ωστόσο, μία άλλη μελέτη σε WKY και SHR

επίμυς δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές στην ΑΠ μεταξύ των επιμύων που έλαβαν FMT είτε από SHR είτε από WKY επίμυς³⁴.

Σε μελέτη κοορτής με πιθήκους *Macaca mulatta*, οι αυτόματα υπερτασικοί πίθηκοι είχαν μεγαλύτερα επίπεδα πρωτεΐνης δέσμευσης του λιποπολυσακχαρίτη-1 (lipopolysaccharide binding protein-1, LBP-1) (η οποία είναι ένας δείκτης βακτηριακής μετάθεσης), αλλά παρόμοια α- και β- ποικιλομορφία με νορμοτασικούς πιθήκους σε ηλικία 8 ετών. Ωστόσο, έπειτα από 2 έτη, τα επίπεδα LBP-1 εμφάνισαν περαιτέρω αύξηση στους υπερτασικούς πιθήκους, ενώ βρέθηκε διαφορά στις α- και β- ποικιλομορφίες μεταξύ των 2 ομάδων³⁵.

Μελέτες μεντελιανής τυχαιοποίησης πραγματοποιούνται επίσης για την κατανόηση του ρόλου του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος στην ΑΥ. Μία μελέτη τέτοιας ανάλυσης ανέδειξε ότι οι ομάδες *Clostridium innocuum*, *Eubacterium fissicatena*, *Lachnospiraceae FCS020* και *Olsenella* σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ, ενώ οι ομάδες *Flavonifractor*, *Parabacteroides* και *Senegalimassilia* σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ΑΥ, δείχνοντας ότι το μικροβίωμα πιθανώς εμπλέκεται στην εμφάνιση της ΑΥ³⁶. Σε αντίστοιχη μελέτη, το γένος *Victivallis* βρέθηκε να έχει ισχυρή αιτιώδη σχέση με την ΑΥ, και συγκεκριμένα κάθε αύξηση στην αφθονία του γένους *Victivallis* κατά μία μονάδα αντιστοιχούσε σε αυξημένο κίνδυνο ΑΥ κατά 8%³⁷. Μία μελέτη μεντελιανής τυχαιοποίησης δύο κατευθύνσεων ανέδειξε ότι η εντερική δυσβίωση αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης ΑΥ, αλλά και η ΑΥ προκαλεί διαταραχή της εντερικής χλωρίδας. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή σημείωσε ότι υπάρχουν ορισμένα προστατευτικά γένη (όπως *Allisonella*, *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium* και *Senegalimassilia*) και γένη που είναι παράγοντες κινδύνου για ΑΥ (όπως *Clostridium innocuum*, *Eubacterium coprostanoligenes*, *Eubacterium fissicatena*, *Anaerostipes* και *Lachnospiraceae FCS020*), ενώ ανέδειξε επίσης ότι η ΑΥ οδηγεί σε αύξηση της αφθονίας των *Eubacterium xylanophilum*, *Eisenbergiella* και *Lachnospiraceae* και μείωση της αφθονίας των *Allestipes*, *Bilophila*, *Butyricimonas* και *Phascolarctobacterium*³⁸.

Επομένως, επί του παρόντος δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως το εάν η εντερική δυσβίωση αποτελεί αίτιο αύξησης της ΑΠ και/ή εάν η ΑΥ επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα με τέτοιο τρόπο που η διαταραγμένη μικροβιοκοινότητα εμπλέκεται στην επιδείνωση ή/και διατήρηση της αυξημένης ΑΠ³⁹.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΔΙΑΣΥΝΔΕΟΥΝ ΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Προκειμένου να μπορέσουμε να χρησιμοποιήσουμε το εντερικό μικροβίωμα ως βιοδείκτη ή θεραπευτικό στόχο έναντι της ΑΥ, είναι απαραίτητο να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με την ΑΥ.

Το **Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ)** και το εντερικό μικροβίωμα διασυνδέονται μέσω ενός πολύπλοκου δικτύου επικοινωνίας, το οποίο είναι γνωστό ως «άξονας μικροβιώματος-εντέρου-εγκεφάλου»⁴⁰. Ο άξονας αυτός περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ΑΝΣ, του εντερικού νευρικού συστήματος (ΕΝΣ), του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), του πνευμονογαστρικού νεύρου, του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, του ανοσοποιητικού συστήματος και του εντερικού μικροβιώματος⁴¹. Το ΑΝΣ μπορεί να πυροδοτήσει άμεσα νευρολογικές αποκρίσεις στο έντερο, αλλά και μεσολαβεί στην επικοινωνία μεταξύ του ΕΝΣ και του ΚΝΣ. Έτσι, το ΑΝΣ μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση και τη δραστηριότητα του εντερικού μικροβιώματος, τροποποιώντας την κινητικότητα του εντέρου, την εντερική διέλευση και την έκκριση βλέννης⁵. Αντίστοιχα, το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάζει το ΑΝΣ, παράγοντας μεταβολίτες που επηρεάζουν τη λειτουργία του νευρικού συστήματος, όπως τρυπτοφάνη, σεροτονίνη, GABA και κατεχολαμίνες, καθώς και οδηγώντας σε αύξηση των κυταροκινών λόγω κυκλοφορούντων μικροβιακών προϊόντων, όπως του λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS)⁴¹. Μελέτη σε SHR συσχέτισε την αύξηση της ΑΠ με την αυξημένη εντερική διαπερατότητα και τα μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών των αποφρακτικών ζωνών, ενώ στους ίδιους ποντικούς παρατηρήθηκε αυξημένη επικοινωνία εντέρου – νευρικού συστήματος, η οποία ξεκινούσε από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και εκδηλωνόταν ως αυξημένος συμπαθητικός τόνος στο έντερο, σε σχέση με νορμοτασικούς ποντικούς⁴². Η FMT από SHR σε νορμοτασικούς επίμυς οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης νορεπινεφρίνης πλάσματος κατά 2,5 φορές, ενώ επίσης η μείωση της ΑΠ έπεται από χορήγηση pentolinium, ενός γαγγλιονικού αναστολέα, ήταν υψηλότερη σε σχέση με αυτή των νορμοτασικών επιμύων με FMT από νορμοτασικούς επίμυς⁴³.

Η εντερική δυσβίωση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επιβλαβή βακτήρια, προάγει τη **φλεγμονή** και αυξάνει την **εντερική διαπερατότητα**, οδηγώντας έτσι σε βακτηριακή αλλόθεση και είσοδο βακτηριακών προϊόντων, όπως του LPS, στην κυ-

κλοφορία του αίματος⁴⁴. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση συστηματικής φλεγμονής και κατ'επέκταση αγγειακής ενδοθηλιακής βλάβης, επιφέροντας έτσι αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και προκαλώντας ή επιδεινώνοντας την ΑΥ⁴⁴. Στο πλάσμα ασθενών με ΑΥ, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα εντερικής πρωτεΐνης δέσμησης λιπαρών οξέων (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP), LPS και zonulin, καθώς και αύξηση των T helper 17 λεμφοκυττάρων, γεγονός που δηλώνει την ύπαρξη φλεγμονής και διαταραγμένης λειτουργίας του εντερικού φραγμού σε ασθενείς με ΑΥ⁴⁵. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι και η ίδια η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει αύξηση της εντερικής διαπερατότητας και έτσι εντερική δυσβίωση, θεωρώντας ότι η σχέση ΑΥ και εντερικής δυσβίωσης είναι αμφίδρομη ή/και αλληλοενισχυόμενη⁴⁶.

Η εντερική μικροβιοκοινότητα παράγει μία **ποικιλία μεταβολιτών**, ορισμένοι από τους οποίους μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην ΑΠ. Αναλυτικότερα, τα SCFAs, όπως το βουτυρικό, το οξικό και το προπιονικό, τα οποία είναι μειωμένα στο πλάσμα ασθενών με ΑΥ, έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιυπερτασικές δράσεις⁴⁷. Συγκεκριμένα, τα SCFAs δρουν μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (G protein-coupled receptors, GPCRs), όπως GPR41 που βρίσκεται στο αγγειακό ενδοθήλιο, και GPR43 και GPR109A που βρίσκονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Ποντικοί που ήταν knockout στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες GPR41, GPR109A και GPR43/109A είχαν αυξημένη διαστολική ΑΠ, πίεση παλμού και περιφερική αγγειακή ίνωση σε σχέση με φυσικούς (wild-type) ποντικούς⁴⁸. Αντιθέτως, ο μεταβολίτης ΤΜΑΟ έχει συσχετιστεί με αύξηση της ενδοθηλιακής φλεγμονής μέσω προαγωγής της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF), καθώς και με επιδείνωση της ΑΥ που διαμεσολαβείται από αγγειοτασίνη II μέσω του άξονα κίνησης του ενδοπλασματικού δικτύου όμοιας με την πρωτεϊνική κίνηση R (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) / δραστηκών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) / εξαρτώμενη από το Ca^{2+} /καλμοδουλίνη πρωτεϊνικής κίνησης II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) / φωσφολιπάσης Cβ3 (phospholipase Cβ3, PLCβ3)^{49,50}.

Επομένως, το εντερικό μικροβίωμα σχετίζεται με αλλαγές της ΑΠ μέσω ποικίλων συστημάτων και μηχανισμών, όπως μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του ανοσοποιητικού συστήματος, της λειτουργίας του εντερικού φραγμού, καθώς και μέσω των μεταβολιτών της εντερικής μικροβιοκοινότητας (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2. Συστήματα και μηχανισμοί που διασυνδέουν το εντερικό μικροβίωμα με την αρτηριακή υπέρταση. Η εντερική δυσβίωση επηρεάζει το ΑΝΣ, την εντερική διαπερατότητα, το ανοσοποιητικό σύστημα και χαρακτηρίζεται από αλλαγές στους μεταβολίτες που παράγει η τροποποιημένη μικροβιοκοινότητα, οδηγώντας σε αρτηριακή υπέρταση. Η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να επιφέρει εντερική δυσβίωση μέσω του υπερενεργοποιημένου ΑΝΣ που τη χαρακτηρίζει και μέσω αλλαγών που προκαλεί στην εντερική διαπερατότητα. Επομένως, η σχέση αρτηριακής υπέρτασης και εντερικής δυσβίωσης είναι πιθανώς αμφίδρομη ή/και αλληλοενισχυόμενη.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (όπως η ακολουθία ενός υγιεινού τρόπου ζωής), φαρμακολογικές παρεμβάσεις, καθώς και παρεμβάσεις που βασίζονται σε συσκευές [όπως η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση (renal denervation, RDN)] αποτελούν τους πυλώνες ρύθμισης της ΑΠ⁴. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να οδηγήσουν, όχι μόνο σε αλλαγές της ΑΠ, αλλά και σε αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα.

Η άσκηση και η κατανάλωση συστατικών που απαριτίζουν τη μεσογειακή διατροφή φαίνεται να μειώνουν την εντερική δυσβίωση σε προκλινικά μοντέλα με ΑΥ. Αναλυτικότερα, σε μελέτη με SHR, η άσκηση οδήγησε σε μείωση της συστολικής ΑΠ, αλλά και σε αύξηση της α- και β-ποικιλομορφίας, και εμπλουτισμό της βακτηριακής μικροβιοκοινότητας με ωφέλιμα γένη, ενώ παράλληλα μείωσε την εντερική φλεγμονή και τη νευροφλεγμονή στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου στους συγκε-

κριμένους επίμυς⁵¹. Αντίστοιχα, δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες μείωσε τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ, την αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes της εντερικής μικροβιοκοινότητας, τα αυξημένου πάχους τοιχώματα της αριστερής κοιλίας και το ποσοστό καρδιακής ίνωσης ποντικών που ήταν υπό χορήγηση DOCA⁵². Ακόμη, SHR επίμυς που έλαβαν δίαιτα εμπλουτισμένη σε παρθένο ελαιόλαδο είχαν χαμηλότερη ΑΠ και εντερική μικροβιοκοινότητα με υψηλότερη ποικιλομορφία σε σχέση με SHR που έλαβαν τυπική δίαιτα για 12 εβδομάδες⁵³.

Επιπρόσθετα, τα αντιυπερτασικά φάρμακα επηρεάζουν το εντερικό μικροβίωμα. Επίμυς SHR που έλαμβαναν καπτοπρίλη, η οποία είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, εμφάνισαν μείωση της ΑΠ, αύξηση της α-ποικιλομορφίας, καθώς και μείωση της εντερικής ίνωσης και αύξηση του μήκους των εντερικών λαχνών^{42,54}. Η λοσαρτάνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, οδήγησε σε μείωση της ΑΠ αλλά και σε αναστροφή της εντερικής δυσβίωσης και βελτίωση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού σε SHR επίμυς. Συγκεκριμένα, η λοσαρτάνη οδήγησε σε μείωση του υψηλού λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση του μειωμένου αριθμού βακτηρίων που παράγουν οξικό, μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας στο έντερο και αύξηση των επιπέδων mRNA των occludin και ZO-1 στο κόλον⁵⁵. Η υδραλαζίνη, αν και επέφερε αντίστοιχη πτώση της ΑΠ σε SHR επίμυς, δεν οδήγησε σε αντίστοιχες αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα και τον εντερικό φραγμό⁵⁵. Επιπλέον, ασθενείς που έλαμβαναν μετοπρολόλη εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ορισμένων μεταβολιτών που παράγονται από την εντερική μικροβιοκοινότητα, όπως ιππουρικού, υδροξυ-ιππουρικού και μεθυλ-ουρικού οξέος ούρων, γεγονός που δείχνει ότι η παρατεταμένη χρήση μετοπρολόλης προκαλεί αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα⁵⁶. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι και η εντερική μικροβιοκοινότητα μπορεί να τροποποιήσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως της κιναπρίλης και της αμιλοδιπίνης³. Για παράδειγμα, η εστεράση του *Corporococcus comes* αυξάνει τον καταβολισμό της κιναπρίλης, μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά της⁵⁷.

Παράλληλα, τρεις μελέτες σε προκλινικά μοντέλα έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις της RDN στο εντερικό μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, η RDN οδήγησε σε μείωση της αυξημένης συστολικής ΑΠ σε επίμυς με ΑΥ προκαλούμενη από χρόνια δια-

λείπουσα υποξία, ενώ επίσης οι επίμυς αυτοί απέκτησαν παρόμοιο εντερικό μικροβίωμα ως προς τη β-ποικιλότητα με την ομάδα ελέγχου⁵⁸. Ακόμη, Sprague-Dawley επίμυς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβλήθηκαν σε RDN είχαν χαμηλότερα επίπεδα νεφρικής και εντερικής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, μείωση της αυξημένης διαπερατότητας του εντερικού φραγμού, μεγαλύτερη αφθονία και ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα νευροφλεγμονής σε σχέση με επίμυς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που δεν υποβλήθηκαν σε RDN⁵⁹. Αντίστοιχα, μελέτη σε επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια ανέδειξε ότι η RDN μπορεί να αντιστρέψει τις μεταβολές που επέφερε η καρδιακή ανεπάρκεια στο εντερικό μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, οι επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε RDN εμφάνισαν μικρότερο λόγο Firmicutes/Bacteroidetes, μεγαλύτερη αφθονία *Lactobacillus* και *Alistipes*, καθώς και μικρότερη αφθονία *Bacteroides* και *Clostridium* σε σχέση με τους επίμυς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς RDN⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ, ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Πληθώρα μελετών έχει αποδείξει τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την ΑΥ, με τις περισσότερες να αναδεικνύουν μειωμένη α-ποικιλομορφία, αυξημένη αναλογία Firmicutes/Bacteroidetes, μειωμένα επίπεδα SCFAs σε ασθενείς και προκλινικά μοντέλα με ΑΥ. Το εντερικό μικροβίωμα συνδέεται με την ΑΥ μέσω ποικίλων και πολύπλοκων μηχανισμών και συστημάτων, όπως το αυτόνομο νευρικό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, η λειτουργία του εντερικού φραγμού, καθώς και ορισμένοι μεταβολίτες της εντερικής μικροβιοκοινότητας. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση της αιτιώδους συνάφειας του εντερικού μικροβιώματος και της ΑΥ, καθώς και για την αναλυτική περιγραφή των μηχανισμών που διέπουν αυτή τη συνάφεια.

Οι μελλοντικές προκλινικές και κλινικές μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν με ιδιαίτερη προσοχή σε βιολογικό, τεχνικό και μεθοδολογικό επίπεδο, προκειμένου να ξεπεραστούν ορισμένες συχνές προκλήσεις που υπάρχουν στην έρευνα του μικροβιώματος³². Καθώς η πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μικροβιώματος και ξενιστή μπορεί να επιφέρει πολλούς συγχυτικούς παράγοντες, αρχικά απαιτεί-

ται η επιλογή κατάλληλων δειγμάτων, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της διατροφής, της φαρμακευτικής αγωγής και του κιρκάδιου ρυθμού στο εντερικό μικροβίωμα³. Επίσης, κρίνονται απαραίτητα ο καθορισμός ενός επαρκούς αριθμού δειγμάτων προκειμένου να επιτευχθεί υψηλότερη στατιστική ισχύς ακόμη και για τον εντοπισμό λιγότερο συχνών βακτηρίων, καθώς και η επιλογή επικυρωμένων στατιστικών μεθόδων και βιοπληροφορικών εργαλείων⁶¹.

Έτσι, η διενέργεια μελετών με πρότυπο πειραματικό σχεδιασμό και μεθοδολογία μπορεί να οδηγήσει μελλοντικά στην αποσαφήνιση των σχέσεων εντερικού μικροβιώματος και ΑΥ, καθώς και να εξετάσει τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος ως βιοδείκτη εμφάνισης επιπλοκών από την ΑΥ, βιοδείκτη απόκρισης σε αντιυπερτασικές θεραπείες ή/και θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της ΑΥ^{46,62}.

SUMMARY

A. Vakka, K. Kyriakoulis, F.-P. Tatakis, P. Iliakis, K. Papadomarkaki, N. Stamataki, M. Stathouloupoulou, G. Gompos, T. Katsimichas, K. Dimitriadis, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

Arterial hypertension and gut microbiome

Arterial Hypertension 2025; 34: 192-201.

Arterial hypertension is a multifactorial disease, and the role of the gut microbiome in its pathogenesis is being currently studied. A large body of evidence has emerged during the last years that associates specific changes in the composition of the gut microbiota and the levels of its metabolites with arterial hypertension, such as reduced α -diversity, increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio and reduced levels of short-chain fatty acids. However, their causal relationship has not been fully clarified yet. The mechanisms and systems that link the gut microbiome to blood pressure are the autonomic nervous system, the immune system, the gut barrier function, as well as certain metabolites of the gut microbiota. Interventions aimed at regulating blood pressure, such as exercise, specific antihypertensive medications, and sympathetic renal denervation, also have beneficial effects on the gut microbiome based on preclinical studies. Future studies are needed in order to determine the causal relationship between the gut microbiome and arterial hypertension, as well as examine the potential role of the gut microbiome as a therapeutic target and/or predictive biomarker in arterial hypertension.

Key-words: gut microbiome, gut dysbiosis, arterial hypertension

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray C, Aravkin A, Zheng P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al; MMM Investigators. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension* 2020; 76(2): 333-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874.
3. O'Donnell JA, Zheng T, Meric G, Marques FZ. The gut microbiome and hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19(3): 153-67. doi: 10.1038/s41581-022-00654-0.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2024; 42(1): 194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621.
5. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7(1): 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
6. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1): 107-14. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011.
7. Mahgoup EM. Gut Microbiota as a Therapeutic Target for Hypertension: Challenges and Insights for Future Clinical Applications – Gut Microbiota and Hypertension Therapy. *Curr Hypertens Rep* 2025; 27(1): 14. doi: 10.1007/S11906-025-01331-W.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944.
9. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006; 7(7): 688-93. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
10. Yan H, Chen Y, Zhu H, et al. The Relationship Among Intestinal Bacteria, Vitamin K and Response of Vitamin K Antagonist: A Review of Evidence and Potential Mechanism. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 829304. doi: 10.3389/fmed.2022.829304.
11. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metab* 2016; 24(1): 41-50. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.005.
12. Pepke ML, Hansen SB, Limborg MT. Unraveling host regulation of gut microbiota through the epigenome-microbiome axis. *Trends Microbiol* 2024; 32(12): 1229-40. doi: 10.1016/j.tim.2024.05.006.
13. Donald K, Finlay BB. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease. *Nat Rev Immunol* 2023; 23(11): 735-48. doi: 10.1038/s41577-023-00874-w.
14. Caballero-Flores G, Pickard JM, Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21(6): 347-60. doi: 10.1038/s41579-022-00833-7.
15. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(5): 1137-50. doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
16. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* 2022; 13: 999001. doi: 10.3389/fmicb.2022.999001.
17. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut Microbiota Composition and Blood Pressure. *Hypertension* 2019; 73(5): 998-1006. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12109.
18. Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Blanco-Pintos T, Tomás I. Critical review of 16S rRNA gene sequencing workflow in microbiome studies: From primer selection to advanced data analysis. *Mol Oral Microbiol*. 2023; 38(5): 347-99. doi: 10.1111/omi.12434.
19. Palmu J, Salosensaari A, Havulinna AS, et al. Association Between the Gut Microbiota and Blood Pressure in a Population Cohort of 6953 Individuals. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(15): e016641. doi:10.1161/jaha.120.016641/suppl_file/jah35361-sup-0001-supinfo.pdf.
20. Liu J, An N, Ma C, et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension. *Exp Ther Med* 2018; 16(3): 2325-30. doi: 10.3892/etm.2018.6500.
21. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci* 2019; 16(6): 872-81. doi: 10.7150/ijms.29322.
22. Cai M, Lin L, Jiang F, et al. Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023; 25(12): 1053-68. doi: 10.1111/jch.14722.
23. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 381. doi: 10.3389/fcimb.2017.00381.
24. Dinakis E, Nakai M, Gill P, et al. Association Between the Gut Microbiome and Their Metabolites With Human Blood Pressure Variability. *Hypertension* 2022; 79(8): 1690-701. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19350.
25. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1): 14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
26. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut* 2020; 69(3): 513-22. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319101.
27. Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, et al. The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. *Circ Res* 2021; 128(7): 934-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318065.
28. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1331-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
29. Zhou J, Wang D, Li B, 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: 10.1159/000513033.
30. Ge X, Zheng L, Zhuang R, 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: 10.1093/advances/nmz064.
31. Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 6436. doi: 10.1038/s41598-020-63475-w.
 32. Muralitharan RR, Snelson M, Meric G, et al. Guidelines for microbiome studies in renal physiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2023; 325(3): F345-F362. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00072.2023>.
 33. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics* 2017; 49(2): 96-104. doi: 10.1152/physiolgenomics.00081.2016.
 34. Konopelski P, Konop M, Perlejewski K, et al. Genetically determined hypertensive phenotype affects gut microbiota composition, but not vice versa. *J Hypertens* 2021; 39(9): 1790-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000002864.
 35. Vemuri R, Ruggiero A, Whitfield JM, et al. Hypertension promotes microbial translocation and dysbiotic shifts in the fecal microbiome of non-human primates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022; 322(3): H474-H485. doi:10.1152/ajpheart.00530.2021/asset/images/large/ajpheart.00530.2021_f006.jpeg
 36. Tian Y, Gu M, Chen D, et al. Causal Associations Between the Gut Microbiota and Hypertension-Related Traits Through Mendelian Randomization: A Cross-Sectional Cohort Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2025; 27(1): e14925. doi: 10.1111/jch.14925.
 37. Miao C, Xu X, Huang S, et al. The Causality between Gut Microbiota and Hypertension and Hypertension-related Complications: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis. *Hellenic J Cardiol* 2025; 83: 38-50. doi: 10.1016/j.hjc.2024.02.002.
 38. Li Y, Fu R, Li R, et al. Causality of gut microbiome and hypertension: A bidirectional mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10: 1167346. doi: 10.3389/fcvm.2023.1167346.
 39. Cook KL, Chappell MC. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? *J Hypertens* 2021; 39(9): 1768-70. doi: 10.1097/HJH.0000000000002908.
 40. Peng Z, Hou T, Yang K, et al. Microecologies and Exercise: Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis for Central Nervous System Disease Intervention. *Nutrients* 2025; 17(11): 1769. doi: 10.3390/nu17111769.
 41. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, et al. Impaired Autonomic Nervous System-Microbiome Circuit in Hypertension. *Circ Res* 2019; 125(1): 104-16. doi:10.1161/circresaha.119.313965/asset/550e7dcc-7a99-4657-9858-c19c4f297a1d/assets/images/large/104fig02.jpg.
 42. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res* 2017; 120(2): 312-23. doi:10.1161/circresaha.116.309006/suppl_file/309006r2_online.pdf
 43. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, et al. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Front Physiol* 2019; 10: 231. doi: 10.3389/fphys.2019.00231.
 44. Yang Z, Wang Q, Liu Y, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens* 2023; 45(1): 2195135. doi: 10.1080/10641963.2023.2195135.
 45. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 2018; 132(6): 701-18. doi: 10.1042/CS20180087.
 46. Al Khodor S, Reichert B, Shatat IF. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? *Front Pediatr* 2017; 5: 138. doi: 10.3389/fped.2017.00138.
 47. Ge Y, Wang J, Wu L, Wu J. Gut microbiota: a potential new regulator of hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1333005. doi: 10.3389/fcvm.2024.1333005.
 48. Kaye DM, Shihata WA, Jama HA, et al. Deficiency of Prebiotic Fiber and Insufficient Signaling Through Gut Metabolite-Sensing Receptors Leads to Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141(17): 1393-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043081.
 49. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2020; 127(4): 553-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316242.
 50. Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol* 2021; 46: 102115. doi: 10.1016/j.redox.2021.102115.
 51. Xia WJ, Xu ML, Yu XJ, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut Microbes* 2021; 13(1): 1-24. doi: 10.1080/19490976.2020.1854642.
 52. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation* 2017; 135(10): 964-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.
 53. Hidalgo M, Prieto I, Abriouel H, et al. Changes in Gut Microbiota Linked to a Reduction in Systolic Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats Fed an Extra Virgin Olive Oil-Enriched Diet. *Plant Foods Hum Nutr* 2018; 73(1): 1-6. doi: 10.1007/s11130-017-0650-1.
 54. Yang T, Aquino V, Lobaton GO, et al. Sustained Captopril-Induced Reduction in Blood Pressure Is Associated With Alterations in Gut-Brain Axis in the Spontaneously Hypertensive Rat. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(4): e010721. doi: 10.1161/JAHA.118.010721.
 55. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol* 2020; 177(9): 2006-23. doi: 10.1111/bph.14965.
 56. Bocker CN, Velenosi T, Flaten HK, et al. Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites. *Hum Genomics* 2020; 14(1): 10. doi: 10.1186/s40246-020-00260-w.
 57. Yang T, Mei X, Tackie-Yarboi E, et al. Identification of a Gut Commensal That Compromises the Blood Pres-

- sure-Lowering Effect of Ester Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Hypertension* 2022; 79(8): 1591-1601. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18711.
58. Lu D, Wang J, Zhang H, et al. Renal denervation improves chronic intermittent hypoxia induced hypertension and cardiac fibrosis and balances gut microbiota. *Life Sci* 2020; 262: 118500. doi: 10.1016/j.lfs.2020. 118500.
59. Huo JY, Jiang WY, Lyu YT, et al. Renal Denervation Attenuates Neuroinflammation in the Brain by Regulating Gut-Brain Axis in Rats With Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 650140. doi: 10.3389/fcvm.2021. 650140.
60. Guo Z, Chen Y, Chen S, et al. Renal Denervation Mitigated Fecal Microbiota Aberrations in Rats with Chronic Heart Failure. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 1697004. doi: 10.1155/2021/1697004.
61. Qian XB, Chen T, Xu YP, et al. A guide to human microbiome research: study design, sample collection, and bioinformatics analysis. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(15): 1844-55. doi: 10.1097/CM9.0000000000000871.
62. Gao K, Wang PX, Mei X, et al. Untapped potential of gut microbiome for hypertension management. *Gut Microbes* 2024; 16(1): 2356278. doi: 10.1080/19490976. 2024.2356278.