

* Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση

Ε. Εμμανουήλ¹
Α. Μήλιου¹
Κ. Σταματελόπουλος²

Θ. Κατσιμίχας¹
Κ. Τσιούφης¹
Χ. Βλαχόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ανθρώπινο εντερικό περιβάλλον αποικίζεται από μία μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών, με την πλειοψηφία αυτών να ανήκουν στα βακτήρια. Η ισορροπία μεταξύ παθογόνων και μη παθογόνων βακτηρίων φαίνεται να ορίζει το υγιές εντερικό μικροβίωμα. Τα τελευταία χρόνια ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών αναδεικνύει έναν πολύ σημαντικό ρόλο της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στη γενικότερη υγεία του ανθρώπου, με τη διαταραχή στην ισορροπία του (δυσβίωση) να σχετίζεται με την εμφάνιση διαφόρων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η υπέρταση, καθιστώντας την ενδεχομένως έναν νέο παράγοντα κινδύνου. Η επίδραση του εντερικού μικροβιώματος στην καρδιαγγειακή υγεία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα τόσο των ίδιων των βακτηρίων, όσο και ορισμένων μεταβολιτών τους. Σε καταστάσεις δυσβίωσης τα βακτήρια και οι μεταβολίτες τους έχουν τη δυνατότητα να διαπεράσουν τον εντερικό φραγμό καταλήγοντας στην κυκλοφορία του αίματος, ενεργοποιώντας διάφορους μηχανισμούς που οδηγούν στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και της υπέρτασης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Εντερικό μικροβίωμα, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση, δυσβίωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο έντερο εκτιμάται πως φιλοξενεί περισσότερα από 100 τρισεκατομμύρια μικροβιακά κύτταρα, στα οποία περιλαμβάνονται κύτταρα βακτηρίων, ζυμών, αρχαίων, ιών και πρωτοζώων. Οι μικροοργανισμοί αυτοί χαρακτηρίζονται ως εντερική μικροβιακή χλωρίδα και συμβιώνουν αρμονικά με τον ξενιστή τους, παίζοντας έναν ζωτικό ρόλο στη ρύθμιση της ανθρώπινης φυσιολογίας, τον μεταβολισμό, τη διατροφή και το ανοσοποιητικό σύστημα¹⁻³. Πιο συγκεκριμένα, τα εντερικά βακτήρια διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και απορρόφηση πολλών θρεπτικών συστατικών

και μεταβολιτών, όπως τα χολικά οξέα, τα αμινοξέα, διάφορα είδη βιταμινών και τα SCFA. Επιπλέον, εμφανίζουν μια ισχυρή ανοσολογική δράση ενάντια στους παθογόνους μικροοργανισμούς που αποικίζουν το έντερο, αναστέλλοντας την ανάπτυξή τους με την κατανάλωση των διαθέσιμων θρεπτικών συστατικών, τη μεταβολή του pH στον εντερικό σωλήνα, καθώς και με την παραγωγή τοξικών αντιβιοτικών πεπτιδίων^{4,5}. Σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «δυσβίωση», έχουν συσχετισθεί με την παρουσία μεγάλου αριθμού ασθενειών, μεταξύ των οποίων γαστρεντερικές διαταραχές,

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Διονυσίου Αιγινήτου 8, 11528, cvlachop@otenet.gr

²Μονάδα Δυσλιπιδαιμιών και Αθηροσκλήρυνσης, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Αναστάσιος Κόλλιας, Καθηγητής Παθολογίας • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα • ΤΚ 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: taskollias@gmail.com

αλλεργίες, μεταβολικό σύνδρομο, καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα και υπέρταση⁶⁻⁹.

Οι μεταβολίτες που παράγονται από τα εντερικά βακτήρια φαίνεται να διαδραματίζουν έναν σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόγνωση όσο και στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε L-καρνιτίνη, χολίνη και φωσφατιδιλοχολίνη οδηγεί σε μετατροπή τους σε τριμεθυλαμίνη (trimethylaminh – TMA), συστατικό που μεταφέρεται στο ήπαρ όπου οξειδώνεται σχηματίζοντας το TMAO. Τα αυξημένα επίπεδα TMAO διεγείρουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας έτσι στη διαδικασία της αθηρογένεσης¹⁰⁻¹³. Τα SCFAs – οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ – αποτελούν προϊόντα μεταβολισμού των διατητητικών ινών από τα εντερικά βακτήρια. Τα οξέα αυτά φαίνεται να παίζουν έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της συνοχής του εντερικού τοιχώματος, ενώ παράλληλα ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών φέρνει δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁴⁻¹⁶.

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ

Ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων που αποικίζουν τον εντερικό αυλό είναι περίπου ίσος με αυτόν των ανθρώπινων κυττάρων, ενώ τα μικρόβια αυτά κωδικοποιούν 100-150 φορές περισσότερα γονίδια από αυτά του ανθρώπου^{1,17,18}. Τα διαφορετικά μικροβιακά είδη ανέρχονται στα 1.000 με 1.150, με το πάνω από 70% αυτών να εντοπίζεται στο παχύ έντερο και κυρίως στο κόλον.

Σύσταση εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Στα βακτηριακά φύλα που συναντάμε στο εντερικό περιβάλλον ανήκουν τα Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Cyanobacteria και Verrucomicrobia, με τα δύο πρώτα να περιλαμβάνουν πάνω από το 90% των βακτηριακών ειδών^{3,19,20}. Περισσότερα από 200 διαφορετικά βακτηριακά γένη φαίνεται να συνθέτουν την κατηγορία των Firmicutes, ανάμεσα στα οποία βρίσκονται τα Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus και Ruminococcus. Στα φύλα των Bacteroidetes περιλαμβάνονται κυρίως γένη των Bacteroides και Prevotella, ενώ τα Actinobacteria, τα οποία συναντώνται σε μικρότερη αφθονία, αποτελούνται κυρίως από γένη Bifidobacterium⁵. Ο λόγος μεταξύ των δύο κύριων φύλων, Firmicutes/Bacteroidetes, φαίνεται να αποτελεί βασικό χαρακτη-

ριστικό της σύνθεσης της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου, και έχει συσχετισθεί με την παρουσία πολλών παθολογικών καταστάσεων²¹.

Ανάπτυξη εντερικής μικροβιακής χλωρίδας

Η ανάπτυξη του ανθρώπινου εντερικού μικροβιώματος ξεκινά με τη γέννηση του ανθρώπου και διαμορφώνεται ως την ενηλικίωση, με διάφορους παράγοντες να συμβάλουν στη σύνθεσή του. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν το γενετικό υπόβαθρο, γεωγραφικά δεδομένα, καθώς και παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διαίτα, η σωματική άσκηση, παρουσία διαφόρων νοσημάτων, χρήση αντιβιοτικών κ.ά.)²².

Κατά τη γέννηση, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η οδός τοκετού, με τα βρέφη που γεννιούνται μέσω του κόλπου να εμφανίζουν μία διαφορετική μικροβιακή σύσταση συγκριτικά με αυτά που γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής. Πιο συγκεκριμένα, στην πρώτη περίπτωση το εντερικό μικροβίωμα του νεογνού αποικίζεται κυρίως από Lactobacillus, Prevotella και Atopobium, βακτήρια δηλαδή που εντοπίζονται σε μεγάλα ποσοστά στον γυναικείο κόλπο, ενώ στην περίπτωση τοκετού μέσω καισαρικής τομής, στον εντερικό μικροβιόκοσμο του βρέφους συναντώνται υψηλά ποσοστά βακτηρίων του δέρματος της μητέρας, κυρίως δηλαδή Staphylococcus^{8,23}. Επιπλέον, ο θηλασμός φαίνεται επίσης να επιδρά στην αρχική σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος των νεογνών²⁴. Σταδιακά, το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται μέχρι και την ενηλικίωση. Κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής, η βασική σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας φαίνεται να παραμένει σχετικά σταθερή, με τον εντερότυπο του κάθε ατόμου να καθορίζει τη σταθερότητα αυτή. Μέχρι στιγμής, έχουν προσδιοριστεί τρεις διαφορετικοί εντερότυποι. Στον εντερότυπο τύπου I συναντάμε σε αφθονία Bacteroides, στον εντερότυπο τύπου 2 υπερισχύουν τα Prevotella, ενώ στον εντερότυπο τύπου III τα Ruminococcus. Ο εντερότυπος του κάθε ατόμου δεν μπορεί να καθοριστεί σαφώς, ωστόσο φαίνεται πως παραμένει σταθερός κατά την ενήλικη ζωή, ακολουθώντας μία ομοιοστάση, που παρά τις αλλαγές που μπορεί να προκαλούνται από διάφορους παράγοντες, μπορεί να επανέλθει στην προκαθορισμένη του σύνθεση⁵. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εντερική βακτηριακή σύνθεση, γεγονός που αποδεικνύεται από τις διαφοροποιήσεις που εντοπίζονται μεταξύ ενήλικων και ηλικιωμένων ατόμων²⁵.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2009 από τους Mariat D et al. συνέκρινε τη σύνθεση του εντε-

ρικού μικροβιώματος σε 3 ηλικιακές ομάδες – νεογνά, ενήλικες και ηλικιωμένους – εστιάζοντας στις κύριες βακτηριακές ομάδες *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* και *Escherichia coli*. Η έρευνα αυτή έδειξε πως αρχικά η εντερική μικροβιακή χλωρίδα των νεογνών χαρακτηρίζεται από χαμηλό συνολικό αριθμό βακτηρίων. Τα κύρια βακτηριακά είδη που συναντώνται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι τα *C. leptum* και *C. coccoides*. Αντίθετα, το εντερικό περιβάλλον των ηλικιωμένων χαρακτηρίζεται από υψηλό αριθμό *E. coli* και *Bacteroidetes*. Ο λόγος Firmicutes/Bacteroidetes φαίνεται να διαφοροποιείται στα διάφορα ηλικιακά στάδια, παρατηρώντας μία σημαντική αύξηση από τη γέννηση μέχρι την ενήλικη ζωή, και στη συνέχεια μία σημαντική μείωση σε ηλικιωμένα άτομα. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης έδειξαν πως για τις 3 ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν, βρέθηκαν λόγοι 0,4, 10,9 και 0,6 για τα βρέφη, τους ενήλικες και τους ηλικιωμένους, αντίστοιχα²⁵.

Ποικιλομορφία και αφθονία εντερικής μικροχλωρίδας

Η ποικιλομορφία (diversity) και η αφθονία (abundance) των μικροβίων του ανθρώπινου εντέρου φαίνεται να συσχετίζονται με πολλές ασθένειες, όπως για παράδειγμα η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2), τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η παχυσαρκία κ.ά. Όταν η ισορροπία της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας διαταράσσεται, τότε προκαλείται μία κατάσταση γνωστή ως «δυσβίωση». Η δυσβίωση μπορεί να προκληθεί είτε λόγω της παρουσίας ασθενειών, είτε μέσω της διατροφής²¹. Στα νοσήματα που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία δυσβίωσης περιλαμβάνονται γαστρεντερικές ασθένειες (σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διαρροϊκά σύνδρομα κ.ά.)²⁶, ανοσολογικά νοσήματα (αλλεργίες, ρευματοειδής αρθρίτιδα, διαβήτης τύπου 1), νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (νόσος Parkinson, Alzheimer)²⁷, καθώς και μεταβολικά νοσήματα (καρδιαγγειακά, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αθηροσκλήρωση, παχυσαρκία)^{26,28}.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτων παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), 17,9 εκατομμύρια άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους ετησίως,

εξαιτίας κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος, αριθμός που αντιστοιχεί στο 31% όλων των θανάτων. Στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΑΝ περιλαμβάνονται η υπερχοληστερόλαια, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η υπέρταση, οι οποίοι οδηγούν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης^{29,30}. Η αθηροσκλήρωση, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου, χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, αποτέλεσμα βλαβών στο εσωτερικό στρώμα των αρτηριών, οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση φλεγμονής. Η επίδραση της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση μπορεί να είναι είτε άμεση, μέσω μόλυνσης των αγγειακών τοιχωμάτων, η οποία τα καθιστά πιο επιρρεπή στον σχηματισμό πλάκας, είτε έμμεση, μέσω επιμόλυνσης σε άλλα σημεία η οποία κινητοποιεί προ-φλεγμονώδεις μεσοπλασματικές ως ανοσολογική απάντηση, επιδρώντας έτσι στην ανάπτυξη πλάκας. Η χοληστερόλη, τα λιπαρά οξέα και το ασβέστιο αποτελούν τα κύρια συστατικά της αθηρωματικής πλάκας, ενώ σε μικρότερες ποσότητες εντοπίζονται και νεκρωτικοί πυρήνες, συσσωρευμένα τροποποιημένα λιπίδια, ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα και αφρώδη κύτταρα. Όλα αυτά τα συστατικά αποτελούν ένδειξη της πολυπλοκότητας του μηχανισμού ανάπτυξης της αθηρωμάτωσης, καθώς και της εμπλοκής πολλών συστημάτων, όπως του αγγειακού, του μεταβολικού και του ανοσοποιητικού συστήματος, με το τελευταίο να έχει κερδίσει τεράστιο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια^{8,30-32}.

3.1 Εντερική χλωρίδα και αθηρωμάτωση

Στους μηχανισμούς επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η διαπερατότητα του εντερικού αυλού, μία κατάσταση γνωστή ως Σύνδρομο Διαρρέοντος Εντέρου (leaky gut syndrome). Μελέτες έχουν δείξει πως η αθηροσκλήρωση σχετίζεται με την παρουσία εντερικής δυσβίωσης, παρατηρώντας αύξηση του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση της παραγωγής οξικού οξέος και μειωμένη παραγωγή βουτυρικού οξέος, με το τελευταίο να συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας του εντερικού φραγμού³³⁻³⁵. Η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου επιτρέπει στο βακτηριακό DNA, καθώς και σε μεταβολίτες της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας να εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Φαίνεται λοιπόν πως η επίδραση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας στην αθηρωμάτωση

μπορεί να είναι είτε άμεση, με τα ίδια τα βακτήρια να μεταναστεύουν στα σημεία των πλακών, ή έμμεση, με τους μεταβολίτες και τις βακτηριακές τοξίνες να επιδρούν σε αυτές. Μάλιστα, οι επιδράσεις του εντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών του, προστατευτικές ή βλαπτικές, είναι πιθανό να υφίστανται και σε διαφορετικούς τύπους υποκλινικής αρτηριακής βλάβης, όπως φάνηκε από τη μετα-ανάλυση των Grammatopoulos et al., ωστόσο ο αριθμός των μέχρι τώρα ερευνών δεν είναι ικανός να οδηγήσει σε κάποιο σαφές συμπέρασμα³⁶.

Άμεση επίδραση

Η σχέση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας με την εμφάνιση αθηρωμάτωσης φαίνεται να επιβεβαιώνεται από την ταυτοποίηση μικρής αλλά ανιχνεύσιμης ποσότητας βακτηριακού DNA πάνω στις αθηρωματικές πλάκες, με περισσότερα από 50 είδη βακτηριακού DNA να έχουν παρατηρηθεί πάνω σε αυτές³⁷. Τα βακτήρια αυτά φαίνεται να ανήκουν σε φύλα βακτηρίων που αποικίζουν διάφορες περιοχές του σώματος, με κυριότερες τη στοματική κοιλότητα και τον εντερικό σωλήνα. Σε όλα τα δείγματα αθηρωματικών πλακών έχει ταυτοποιηθεί το πρωτεοβακτήριο *Chryseomonas*, ενώ στην πλειοψηφία αυτών έχουν ταυτοποιηθεί και άλλα βακτήρια, όπως τα *Veillonella* και *Streptococcus*, *Lactobacillales*, *Collinsella*, *Enterobacteriaceae* και *Streptococcus* spp. Συσχέτιση φαίνεται να παρατηρείται και μεταξύ του ποσοστού του βακτηριακού DNA με τον αριθμό των λευκοκυττάρων μέσα στις αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που υποστηρίζει τη συμβολή των βακτηρίων στην φλεγμονή των πλακών³⁷. Επιπλέον, η παρουσία βακτηρίων φαίνεται να σχετίζεται ισχυρά και με δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα *Streptococcus* συνδέονται με αυξημένη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein – HDL) και απολιποπρωτεΐνη aI (apolipoprotein aI – APOAI), ενώ άλλα βακτήρια, όπως τα *Fusobacterium* και οικογένειες των *Erysipelotrichaceae* και *Lachnospiraceae*, φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein – LDL)³⁷.

Έμμεση επίδραση

Πέρα όμως από τα ίδια τα βακτήρια, σημαντική φαίνεται να είναι και η συνδρομή των μεταβολιτών τους στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Οι μεταβολίτες που έως τώρα φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης είναι πολλοί, με κυριότερους α) το TMAO, β) τα χολικά οξέα και γ) το λιποπο-

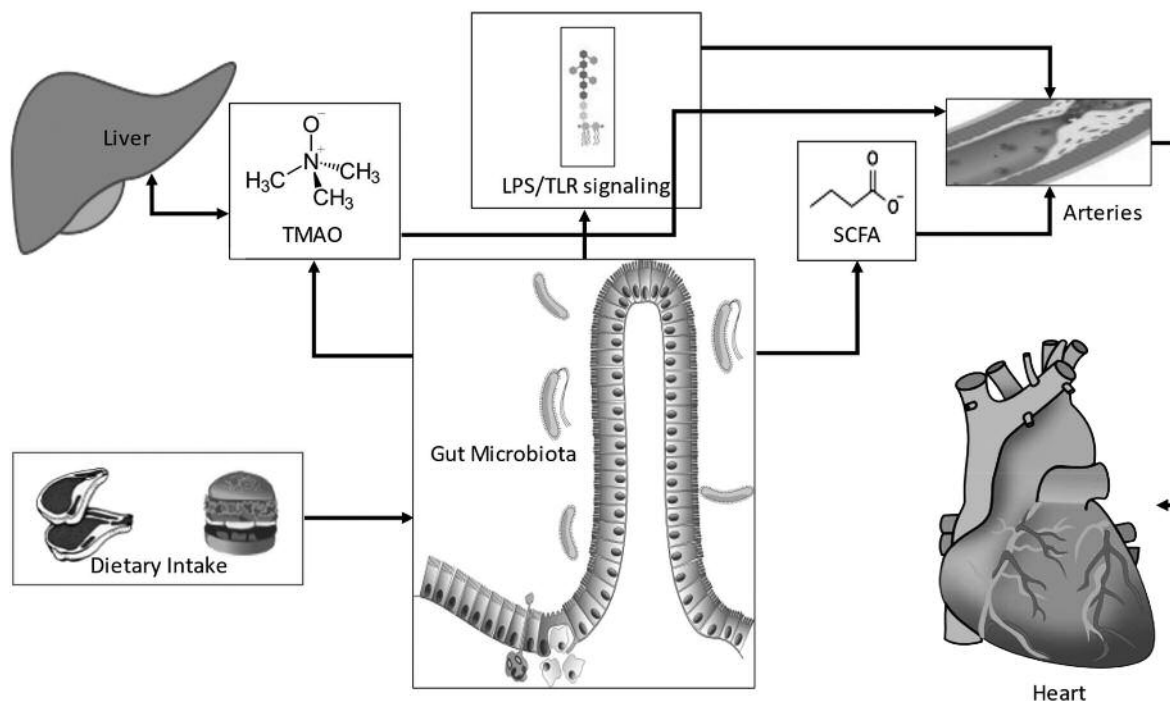
λυσακχαρίδιο (Lipopolysaccharides – LPS), ενώ οι μηχανισμοί δράσης τους είναι αρκετά περίπλοκοι³⁸. (Εικόνα 1).

A) TMAO

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η ανακάλυψη του TMAO, ενός μεταβολίτη της χολίνης, της λεκιθίνης και της L-καρνιτίνης, η παραγωγή του οποίου διαμεσολαβείται από τη δράση της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας. Τα πρόδρομα συστατικά του εντοπίζονται σε μία ποικιλία ζωικών προϊόντων (κρέας, πουλερικά, θαλασσινά και αβγά) και ενεργειακών ποτών, και μεταβολίζονται από την εντερική μικροβιακή χλωρίδα σε TMA. Στη συνέχεια, το TMA μεταφέρεται στο ήπαρ όπου, παρουσία του ενζύμου μονοοξειδάση 3 της φλαβίνης (flavin monooxidases 3), οξειδώνεται σχηματίζοντας το TMAO.

Τα επίπεδα του TMAO έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αθηροσκληρωσης. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν πως η σίτιση είτε με TMAO, είτε με πρόδρομα συστατικά του σχετίζονταν με επιτάχυνση της αρτηριοσκληρωτικής διαδικασίας, μέσω συγκέντρωσης αιμοπεταλίων, ενισχύοντας τη διαδικασία θρόμβωσης¹². Επιπλέον, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άτομα με περιφερική αρτηριακή νόσο, έδειξαν πως τα επίπεδα TMAO στο πλάσμα σχετίζονται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και με την καρδιαγγειακή θνητότητα, ενώ η πρόγνωση της νόσου φαίνεται να βελτιώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων του μεταβολίτη³⁹. Γενικότερα, τα αποτελέσματα πειραματικών μελετών δείχνουν πως τα αυξημένα επίπεδα TMAO στο πλάσμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με προδιάθεση^{10,40,41}.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το TMAO μπορεί να οδηγήσει στην αθηρογένεση φαίνεται να είναι πολλοί, αν και όχι εντελώς κατανοητοί. Πιο συγκεκριμένα, το TMAO φαίνεται να συμμετέχει στον σχηματισμό αφροκυττάρων και την παραγωγή προαθηρογενετικών φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor α-TNF α) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ενισχύοντας έτσι τη χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Επιπλέον, φαίνεται να αναστέλλει την αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, μειώνοντας έτσι την απομάκρυνσή της από τα μακροφάγα των περιφερικών ιστών, ενώ παράλληλα επηρεάζει και την προστατευτική ιδιότητα της HDL, καταστέλλοντας την αθηροπροστατευτική της δράση⁴²⁻⁴⁴. Παράλληλα με τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, τα αυ-



Εικόνα 1. Η παθοφυσιολογία της σχέσης του εντερικού μικροβιώματος με την στεφανιαία αρτηριακή νόσο (αναδημοσίευση από τη μελέτη Katsimichas T, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: Current Therapeutic Perspectives. *Metabolites*. 2023 Feb 9;13(2):256.

ξημένα επίπεδα TMAO στην κυκλοφορία του αίματος φαίνεται να σχετίζονται και με τη μειωμένη έκκριση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 10 (IL-10)^{30,42,45-48}.

Παρότι ο αριθμός των μελετών που φαίνεται να υποστηρίζουν την αθηρογενετική δράση του TMAO είναι μεγάλος, η συσχέτιση αυτή δεν έχει καταφέρει να επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες. Έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν πως τα αυξημένα επίπεδα TMAO που προκύπτουν μετά από τη χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε L-καρνιτίνη φαίνεται να οδηγούν σε μείωση του μεγέθους των αορτικών βλαβών, χωρίς ωστόσο να επηρεάζουν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Είναι λοιπόν πιθανό, η χορήγηση L-καρνιτίνης να έχει μια ευεργετική επίδραση στην αθηροσκλήρωση, ανεξάρτητα από τα αυξημένα επίπεδα TMAO⁴⁹. Επιπλέον, τροφές πλούσιες σε διαιτητικό TMAO, όπως για παράδειγμα κάποια είδη ψαριών, έχουν συσχετισθεί με ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία. Αντίστοιχα, δίαιτες πλούσιες σε δημητριακά ολικής άλεσης, επίσης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα TMAO στο πλάσμα⁵⁰. Πιθανότατα λοιπόν, τα αντικρουόμενα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των επιπέδων του TMAO στην καρδιαγγειακή υγεία να επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση των

τροφών με την εντερική μικροβιακή χλωρίδα του κάθε ατόμου, καθώς και από γονιδιακούς παράγοντες. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους έδειξαν πως, εκτός από την οξείδωση του TMA στο ήπαρ, το TMAO μπορεί να παραχθεί και απευθείας στο έντερο, μετά από την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε φυτικές ίνες ή χολίνη⁵³. Όμως, τα επίπεδα του παραγόμενου TMAO δεν φάνηκε να σχετίζονται με την αθηρογένεση σε γενετικά τροποποιημένους αρουραίους με προδιάθεση αθηροσκλήρωσης⁵¹.

Σημαντική φαίνεται να είναι η συμβολή του TMAO και στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, με τις αυξημένες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα να επιδρούν αρνητικά σε αυτή¹³. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, τα επίπεδα TMAO μπορούν να αυξηθούν τόσο από την κατανάλωση «υγιεινών», όσο και «ανθυγιεινών» τροφών, οι οποίες προκαλούν αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Koay Y et al., δεν βρέθηκε κάποια άμεση συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης TMAO στο πλάσμα και του βαθμού αθηρωμάτωσης. Αντίθετα, η σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα TMAO σε μοντέλα ποντικών, με το εύρημα αυτό να προτείνει το TMAO ως

έναν νέο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου⁵¹. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται και σε ανθρώπους. Σε προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα STEMI, υψηλά επίπεδα TMAO φάνηκε να έχουν μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας⁵². Είναι λοιπόν πιθανό η αρνητική επίδραση του TMAO στην καρδιαγγειακή υγεία να οφείλεται κυρίως στην αποσταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών.

B) Χολικά οξέα

Ένα άλλο μόριο που φαίνεται να αλληλοεπιδρά με το εντερικό μικροβίωμα και να επηρεάζει την καρδιαγγειακή υγεία είναι τα χολικά οξέα. Τα οξέα αυτά είναι συστατικά τα οποία συμβάλλουν στην εντερική απορρόφηση και μεταφορά διαφόρων θρεπτικών συστατικών, όπως οι λιποδιαλυτές βιταμίνες και τα λιπίδια. Παράγονται στο ήπαρ από τη χοληστερόλη και μπορούν να μεταβολιστούν στον εντερικό σωλήνα από τα βακτήρια που τον αποικίζουν, μετατρέποντάς τα σε δευτερεύοντα χολικά οξέα. Επιπλέον των δευτερευόντων, η εντερική μικροβιακή χλωρίδα έχει τη δυνατότητα να παράγει και άλλα είδη χολικών οξέων. Κύρια δράση τους είναι ο καταβολισμός της χοληστερόλης, ενώ παράλληλα συμμετέχουν και στον μεταβολισμό που λαμβάνει χώρα στον εντερικό σωλήνα από τα εντερικά βακτήρια, στη ρύθμιση της μικροβιακής χλωρίδας, καθώς στα κυτταρικά σήματα. Η εντεροπατική κυκλοφορία των χολικών οξέων ρυθμίζεται από πυρηνικούς υποδοχείς που ενεργοποιούνται από την παρουσία τους. Με τον τρόπο αυτό τα χολικά άλατα συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ενέργειας, της γλυκόζης, των λιπιδίων, καθώς και ορισμένων φαρμάκων⁵³⁻⁵⁶. Αλλαγές του εντερικού μικροβιώματος αλλά και της δραστηριότητας των χολικών οξέων μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές του μεταβολισμού, επηρεάζοντας μεταβολικά μονοπάτια και προκαλώντας με τον τρόπο αυτό την εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστελαιμία, παχυσαρκία και καρδιαγγειακά νοσήματα⁵⁵.

Τα χολικά οξέα φαίνεται να αποτελούν έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πιο συγκεκριμένα, αποτελέσματα προοπτικών μελετών έδειξαν πως τα μειωμένα επίπεδα χολικών οξέων σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού νοσήματος, ενώ παράλληλα βρέθηκε μία πιθανή συσχέτισή τους με τη λήψη στατινών⁵⁷.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η περίσσεια

χοληστερόλης μετατρέπεται στο ήπαρ σε χολικά οξέα, μέρος των οποίων αποβάλλεται στα κόπρανα με τη μορφή χολικών αλάτων. Η αυξημένη απέκκριση χολικών αλάτων φαίνεται να λειτουργεί αθηροπροστατευτικά, ενώ μειωμένη απέκκριση παρατηρείται σε ασθενείς με στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Οδηγούμαστε λοιπόν στο συμπέρασμα πως η προβληματική αυτή απέκκριση χολικών οξέων θα μπορούσε να αποτελέσει έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων⁵⁸.

Γ) Λιποπολυσακχαρίδιο – LPS

Ένα δομικό συστατικό της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας που έχει κεντρίσει τελευταία το επιστημονικό ενδιαφέρον είναι το LPS. Το συστατικό αυτό εντοπίζεται στον εντερικό αυλό και αποτελεί τμήμα των βακτηριακών μεμβρανών των gram-αρνητικών βακτηρίων. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σε καταστάσεις μικροβιακής δυσβίωσης, η διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου αυξάνεται, ενώ παράλληλα παρατηρείται και αύξηση των επιπέδων LPS μέσα σε αυτόν. Τα LPS μπορούν τότε να διαπεράσουν τον εντερικό φραγμό και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπου έχουν τη δυνατότητα να συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς (toll-like receptor-4), διεγείροντας την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, ενεργοποιώντας την ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση⁵⁹.

Τα τελευταία χρόνια αυξανόμενος είναι ο αριθμός των ερευνών που πραγματοποιούνται με σκοπό να διερευνηθούν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων LPS και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία αρτηριακή νόσο έδειξε πως τα επίπεδα της πρωτεΐνης σύνδεσης του LPS στο αίμα ήταν αυξημένα σε σχέση τα επίπεδα υγιών ατόμων⁶⁰. Η πρωτεΐνη σύνδεσης του LPS αποτελεί προϊόν αντίδρασης οξειάς φάσης που διαμεσολαβεί στις ανοσολογικές αποκρίσεις που προκαλούνται από το LPS. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτισή της με διάφορα μεταβολικά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 196 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε πως τα επίπεδα της πρωτεΐνης σύνδεσης του LPS παρουσιάζουν μια ισχυρή συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία, έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανεξάρτητα από την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου και παχυσαρκίας, κυρίως στους άνδρες⁶¹. Μια άλλη μελέτη

χορήγησε σε υγιή άτομα LPS, με σκοπό να εξετάσει την επίδραση που θα είχε σε 89 καρδιαγγειακούς βιοδείκτες. Το αποτέλεσμα στο οποίο κατέληξε ήταν πως περισσότεροι από τους μισούς δείκτες⁵² φαίνεται να επηρεάστηκαν σημαντικά από τη χορήγηση LPS και την οξεία ανοσολογική απόκριση που αυτό προκάλεσε, συμπεραίνοντας πως η πειραματικά προκαλούμενη χαμηλού βαθμού φλεγμονή φαίνεται να αποτελεί σημαντικό στρεσογόνο παράγοντα για το καρδιαγγειακό σύστημα⁶².

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

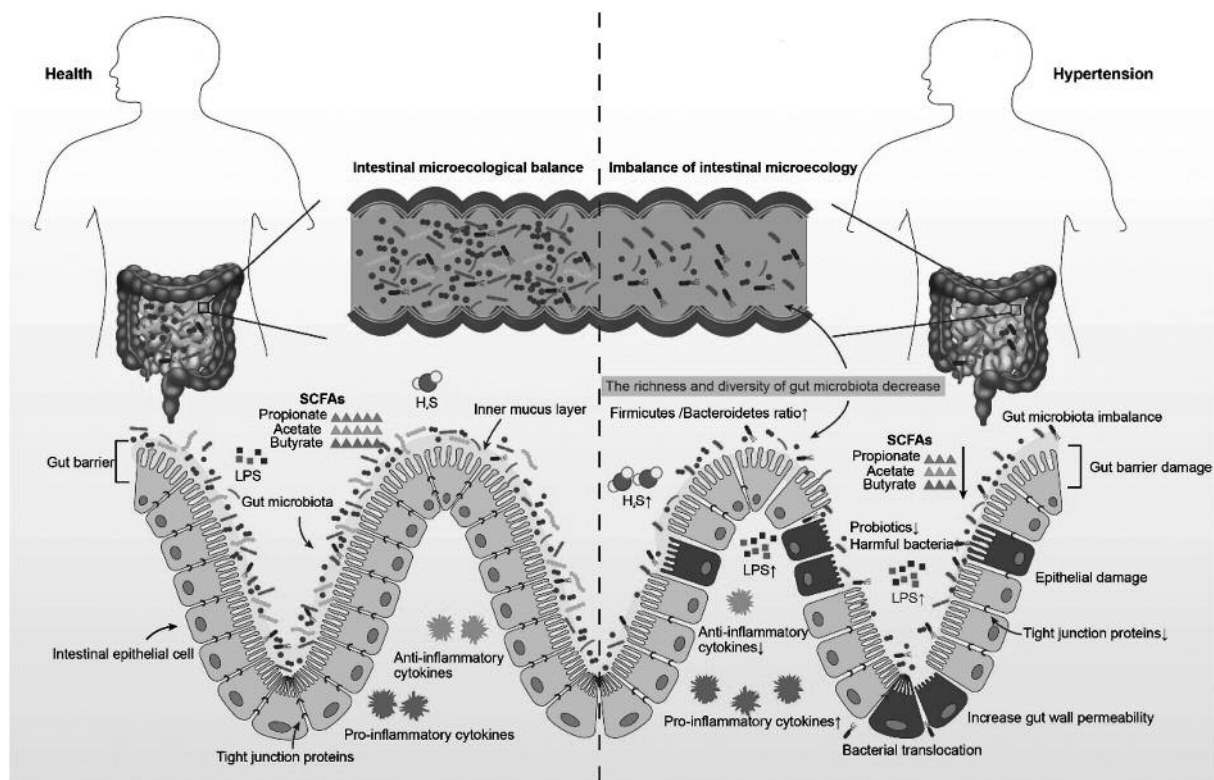
Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στη διαδικασία ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, την κυρίαρχη αιτία θανάτου παγκοσμίως⁶³⁻⁶⁵. Περίπου το 54% των εμφραγμάτων και το 47% των στεφανιαίων νοσημάτων σε παγκόσμιο επίπεδο αποδίδονται στην παρουσία υπέρτασης⁶⁶. Η θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα φαίνεται πως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος, με τον τύπο του φαρμάκου να μην παίζει ιδιαίτερο ρόλο στο αποτέλεσμα⁶⁷⁻⁶⁹. Τα είδη των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα για τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης είναι πολλά, ωστόσο, λιγότεροι από το 50% των ασθενών καταφέρνουν να μειώσουν την αρτηριακή τους πίεση και να φτάσουν στα επιθυμητά επίπεδα⁷⁰. Επιπλέον, το 10% περίπου των ασθενών εμφανίζει ανθεκτική υπέρταση, μια κατάσταση που ορίζεται ως η αυξημένη αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ρυθμιστεί από τη χρήση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικής τάξεως, με ένα από αυτά να ανήκει στην κατηγορία των διουρητικών⁷¹. Η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζεται από παράγοντες τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής και τη διατροφή, ακόμα και για υπερτασικούς ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή⁷¹.

Πέραν, ωστόσο, από τους γνωστούς μέχρι σήμερα παράγοντες που εμπλέκονται στους μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, όλο και περισσότερες μελέτες έρχονται να αναδείξουν τη σημαντικότητα της υγείας του εντερικού μικροβιώματος. Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος, η διαταραχή δηλαδή της υγιούς ισορροπίας του, φαίνεται να σχετίζεται με την υπέρταση (Εικόνα 2). Το αν η βακτηριακή δυσβίωση αποτελεί αίτιο ή αποτέλεσμα της υπέρτασης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί^{72,73}.

Σύνθεση εντερικής μικροχλωρίδας και αρτηριακή πίεση

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν πως σε νορμοτασικές καταστάσεις οι αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας δεν φαίνεται να επιδρούν στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης^{74,75}. Η εντερική μικροχλωρίδα ασθενών με υπέρταση φαίνεται να παρουσιάζει δυσβίωση, μειωμένη δηλαδή ποικιλότητα και διαταραχή τόσο στη σύνθεση όσο και στις λειτουργίες της. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση στην ποικιλότητα, την αφθονία και την ποικιλομορφία της, και μείωση του λόγου Firmicutes/Bacteroidetes, αύξηση των βακτηρίων παραγωγής γαλακτικού οξέος και μείωση των βακτηρίων παραγωγής οξικού και βουτυρικού οξέος⁷⁶. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν πως ασθενείς με υπέρταση παρουσιάζουν μια διαφορετική βακτηριακή σύνθεση, σε σχέση με υγιείς ανθρώπους. Εκτός των ασθενών με εγκατεστημένη υπέρταση, αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με προ-υπέρταση. Βακτήρια τα οποία φαίνεται να έχουν ευεργετική δράση στην υγεία, όπως *Faecalibacterium*, *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus*, και *Butyrivibrio* μειώνονται, ενώ αντίθετα, βακτήρια που σχετίζονται με δυσβίωση, όπως τα *Veillonella*, *Prevotella*, και *Klebsiella* τείνουν να αυξάνονται^{72,77,78}. Ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση φαίνεται να εμφανίζουν υψηλά επίπεδα *Eubacterium rectale*, ενώ αυξημένος φαίνεται να είναι ο πληθυσμός των *Ruminococcus* σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης^{78,79}. Γενικότερα, πλειάδα ερευνών που μελέτησαν το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα έδειξε μία σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και της αφθονίας των gram αρνητικών βακτηρίων, στα οποία περιλαμβάνονται τα *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* και *Prevotella*^{72,78,79}. Φαίνεται όμως πως η δυσβίωση που εντοπίζεται σε υπερτασικά άτομα δεν είναι ίδια για όλα τα είδη υπέρτασης, καθώς έχουν βρεθεί σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ ασθενών με υπέρταση, διαστολική υπέρταση και συστολική υπέρταση⁷⁸.

Σε ασθενείς με υπέρταση εμφανίζεται ένας υψηλότερος αριθμός *Anaerovorax*, *Vampirovibrio*, *Methanobrevibacter*, *Oxalobacter*, *Butyricoccus*, *Cellulosibacter*, *Mogibacterium* και *Sporobacter*⁸⁰. Άλλα βακτήρια που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία υπέρτασης είναι τα *Streptococcus*, *Parabacteroides*, *Salmonella*, *Desulfovibrio* και *Eggerthella*, τα οποία φαίνεται να είναι αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς.



Εικόνα 2. Η σχέση μεταξύ εντερικής μικροχλωρίδας και υπέρτασης. Σε υγιείς ανθρώπους παρατηρείται μία ομοιότητα της εντερικής μικροχλωρίδας και μία φυσιολογική συνοχή του εντερικού φραγμού. Σε ασθενείς με υπέρταση η ομοιότητα των εντερικών βακτηρίων διαταράσσεται, παρατηρείται αύξηση των παθογόνων βακτηρίων, μείωση των βακτηρίων παραγωγής SCFAs, και αύξηση της διαπερατότητας του εντερικού φραγμού. (Αναδημοσίευση από τη μελέτη Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2023 Dec 31;45(1))

νείς, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Αντίστοιχη υπερωτασική δράση φαίνεται να έχει και το *Klebsiella*^{72,80,81}.

Ωστόσο, κάποιοι από τους βακτηριακούς πληθυσμούς που σχετίζονται με την υπέρταση δεν είναι κοινώς αποδεκτοί, καθώς τα αποτελέσματα μελετών δείχνουν αντικρουόμενα. Παράδειγμα τέτοιων βακτηρίων αποτελεί το *Oscillibacter*, το οποίο ενώ από πολλές μελέτες φαίνεται να είναι αυξημένο σε νορμοτασικούς ασθενείς, μελέτη του Sun et al. έδειξε αντίθετα αποτελέσματα^{72,80}. Επιπρόσθετα, τα *Prevotella* και *Clostridium* έχουν βρεθεί να είναι μειωμένα σε ασθενείς με υπέρταση, αποτελέσματα που όμως αντικρούονται από άλλες μελέτες^{72,78,81}.

Στην προσπάθεια να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ δυσβίωσης και υπέρτασης, διεξήχθησαν μελέτες που στόχο είχαν να εξετάσουν το αν η ίδια η δυσβίωση μπορεί να προκαλέσει υπέρταση. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τεχνικές μεταμόσχευσης εντερικής μικροχλωρίδας από υπερωτασικά ποντίκια ή ασθενείς σε νορμοτα-

σικά, έδειξαν πως η μεταμόσχευση οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μάλιστα ήταν συγκρινόμενη με αυτή του δότη. Αντίστοιχα αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες, όπου οι δότες της εντερικής μικροχλωρίδας ήταν ποντίκια με υπέρταση προκαλούμενη από φάρμακα, καθώς και συστολική υπέρταση⁸²⁻⁸⁴. Τα αποτελέσματα αυτά ωστόσο δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν πως η εντερική δυσβίωση φαίνεται να αποτελεί αποτέλεσμα και όχι αίτιο του υπερωτασικού φαινοτύπου. Οι διαφορές αυτές είναι πιθανό να οφείλονται στη διαφορετική συχνότητα ή/και διαφορετικό τρόπο μεταμόσχευσης. Παρότι λοιπόν απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε κάποιο σαφέστερο συμπέρασμα, τα δεδομένα αυτά έρχονται να ανοίξουν μία νέα κατεύθυνση στην έρευνα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, στρέφοντας την προσοχή σε πιθανές θεραπείες που θα στοχεύουν στην αντιμετώπιση της δυσβίωσης⁸⁵.

Μεταβολίτες της εντερικής μικροχλωρίδας και υπέρταση

Το εντερικό μικροβίωμα έχει τη δυνατότητα να παράγει ένα μεγάλο εύρος μεταβολιτών οι οποίοι μπορούν να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία και να δράσουν ως μόρια που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση του ξενιστή. Κάποιοι από τους σημαντικότερους αυτούς μεταβολίτες είναι α) τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, β) το TMAO και το πρόδρομο αυτού TMA, και γ) αγγειοδραστικές ορμόνες⁸⁶.

A) Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου

Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFAs) είναι λιπαρά οξέα των οποίων η ανθρακική αλυσίδα περιλαμβάνει λιγότερα από έξι άτομα άνθρακα. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται κυρίως το βουτυρικό, το οξικό και το προπιονικό οξύ. Τα μόρια αυτά παράγονται κατά τη ζύμωση των φυτικών ινών από τα εντερικά βακτήρια. Στη συνέχεια, διαπερνούν τον εντερικό φραγμό και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος όπου συνδέονται με δύο υποδοχείς (orphan G protein-coupled receptors), τον GPR41 και τον GPR43, καθώς και με τον Olfr78 (olfactory receptor), οι οποίοι ενεργοποιούνται και με τον τρόπο αυτό ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση. Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, T και B λεμφοκύτταρα, και ενεργοποιούν αντιφλεγμονώδη μονοπάτια⁸⁶.

Μελέτες έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδα SCFAs με μείωση της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα SCFAs στα κόπρανα ασθενών με υπέρταση φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερα, σε σχέση με αυτά υγιών ατόμων, σε αντίθεση με τα επίπεδα SCFAs στο αίμα, τα οποία σχετίζονται αρνητικά με την αρτηριακή πίεση^{16,87,88}. Μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε σε υπερτασικούς ασθενείς, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης 24ώρου μετά από χορήγηση οξικού και βουτυρικού οξέος για 3 εβδομάδες⁸⁹. Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνονται και από *in vitro* πειραματικές διαδικασίες. Η έγχυση προπιονικού οξέος στην αρτηρία της ουράς ποντικού φαίνεται πως μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση μέσα σε 1-2 λεπτά, με τον βαθμό μείωσης να είναι δόσοεξαρτώμενος⁷⁴. Αντίστοιχες μελέτες έδειξαν πως η προσθήκη βουτυρικού και οξικού οξέος σε πόσιμο νερό, αποτρέπει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε αρουραίους με συστολική υπέρταση¹⁵. Τέλος, η συμπληρωματική χορήγηση προπιονικού οξέος φάνηκε να συμβάλει θετικά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης Ang II υπερτασικών

αρουραίων¹⁵. Όσον αφορά το αλάτι, του οποίου ο ρόλος φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, μελέτες έχουν δείξει πως η μέτρια μείωσή του αυξάνει τα επίπεδα SCFAs στο αίμα, ενδεχομένως μέσω μίας πιθανής επίδρασής του στο εντερικό μικροβίωμα⁸⁷.

B) Αγγειοδραστικές ορμόνες

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών, το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται πως έχει τη δυνατότητα να παράγει ορμόνες με αγγειοδραστική λειτουργία, όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η νορεπινεφρίνη. Τα βακτήρια που εμπλέκονται στη σύνθεση των μορίων αυτών είναι πολλά, ανάμεσα στα οποία τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* και *Streptococcus*. Οι μηχανισμοί ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης φαίνεται πως βασίζονται στον νευροδιαβιβαστικό ρόλο των μορίων αυτών, τα οποία οδηγούν σε αγγειοσύσπαση⁹⁰⁻⁹³.

Γ) TMA - TMAO

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το TMAO, τελικό προϊόν της οξειδωσης του TMA στο ήπαρ, αποτελεί έναν ακόμα μεταβολίτη της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, που προκύπτει από τον μεταβολισμό της L-καρνιτίνης, χολίνης και φωσφατιδιλοχολίνης. Ο μεταβολίτης αυτός, πέρα από τον σημαντικό ρόλο που φαίνεται να διαδραματίζει στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, φαίνεται να εμπλέκεται επίσης και σε μηχανισμούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης⁹⁴. Τα βακτήρια που εμπλέκονται μεταξύ άλλων στον μεταβολισμό των παραπάνω συστατικών της τροφής είναι κυρίως τα *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Desulfovibrio alaskensis* and *Proteus mirabilis*¹¹. Αν και οι μηχανισμοί επίδρασης του TMAO στην αρτηριακή πίεση που έχουν ως τώρα προταθεί είναι αρκετοί, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. Μελέτες αναφέρουν πως είναι πιθανό να σχετίζεται με την ικανότητα του μορίου αυτού να παρατείνει την υπερτασική δράση της αγγειοτενσίνης II, προκαλώντας αγγειοσύσπωση μέσω ενεργοποίησης του βιοχημικού μονοπατιού PERK, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό σε φλεγμονή και αγγειακό τραυματισμό, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης⁹⁵⁻⁹⁷. Επιπλέον, φαίνεται πως τα υψηλά επίπεδα TMAO παρεμποδίζουν την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης, τη μεταφορά της δηλαδή από εξωηπατικά όργανα και ιστούς στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της οξειδωμένης LDL (ox-LDL) στους περιφερικούς ιστούς, οδηγώντας σε ανάπτυξη αθηροσκληρω-

σης^{43,98}. Πολλές είναι πλέον οι μελέτες που δείχνουν μια στατιστικά ισχυρή συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων TMAO και με αύξηση δεικτών φλεγμονής, όπως οι IL-1β, IL-18, TNF-α, ενώ παράλληλα μειώνονται τα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-10^{47,99}. Επιπλέον μελέτες δείχνουν μία πιθανή επίδρασή του σε υποδοχείς τις επιφάνειας των μακροφάγων, προάγοντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγή αφροκυττάρων και κατ' επέκταση την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, την αγγειοσυστολή και την αρτηριακή σκληρία^{43,47,96,100}. Αυξημένα επίπεδα TMAO φαίνεται πως προάγουν την καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και μέσω της δυσλειτουργίας των μιτοχονδρίων των καρδιακών κυττάρων, της καρδιακής υπερτροφίας και της ίνωσης^{101,102}. Η οφειλόμενη στο αλάτι παραγωγή TMAO έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση υπέρτασης. Τέλος, εκτός από τις άμεσες επιδράσεις φαίνεται πως τα επίπεδα TMAO επιδρούν και έμμεσα στην εμφάνιση υπέρτασης. Πιο συγκεκριμένα, το TMAO, εξαιτίας του χαμηλού μοριακού του βάρους, μπορεί εύκολα να φιλτραριστεί από τους νεφρούς. Μελέτες λοιπόν έχουν συνδέσει τα αυξημένα επίπεδά του με αύξηση των επιπέδων ουρίας και κρεατινίνης, σημαντικούς δείκτες της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και την πρόκληση νεφρικής ίνωσης, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο¹⁰²⁻¹⁰⁴.

ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑ

Τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα δεν μπορούν να ορίσουν σαφώς το υγιές εντερικό μικροβίωμα, παρ' όλα αυτά υπάρχουν κάποιες γενικές κατευθύνσεις. Παράγοντες του τρόπου ζωής αλλά και το ίδιο το περιβάλλον επηρεάζουν σημαντικά τη σύνθεση και λειτουργία της εντερικής βακτηριακής χλωρίδας⁸⁶. Ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς, πρωταγωνιστικό ρόλο φαίνεται να παίζουν οι διατροφικές συνήθειες. Δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες έχουν συσχετιστεί με την παρουσία ενός υγιούς μικροβιώματος, ενώ αντίθετα αποτελέσματα φαίνεται να έχουν δυτικού τύπου δίαιτες που βασίζονται σε υψηλή κατανάλωση κρέατος, τεχνητών συστατικών (π.χ. τεχνητά γλυκαντικά), υψηλή πρόσληψη αλατιού κ.ά. Άλλοι εξίσου σημαντικοί παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την παρουσία δυσβίωσης είναι η απουσία σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, η χρήση φαρμάκων και αντιβιοτικών, το στρες και οι ψυχολογικές διαταραχές, η έλλειψη ύπνου¹⁰⁵. Οι παράμετροι του τρόπου ζωής αλλά και ο τρόπος με τον οποίο αυτοί αλληλοεπιδρούν με τα εντερικά βακτήρια αποτελούν ένα τεράστιο ερευνητικό κεφάλαιο

που φέρνει συνεχώς νέα δεδομένα, τα οποία μελλοντικά θα διαμορφώσουν ενδεχομένως νέες, πιο στοχευμένες συστάσεις για έναν υγιεινό τρόπο ζωής και κατ' επέκταση ενός υγιούς εντερικού μικροβιώματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τις τελευταίες δεκαετίες τα αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα ρίχνουν όλο και περισσότερο φως στη σχέση του εντερικού μικροβιώματος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση, καθώς επίσης και στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που «κρύβονται» πίσω από αυτή. Τόσο τα ίδια τα βακτήρια που αποικίζουν το εντερικό περιβάλλον, όσο και μεταβολίτες αυτών φαίνεται πως επηρεάζουν τη γενικότερη υγεία ενός ατόμου, με τη δυσβίωση να εμπλέκεται σε μηχανισμούς ανάπτυξης και εξέλιξης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της υπέρτασης. Οι νέες αυτές γνώσεις ανοίγουν τον δρόμο για περαιτέρω διερεύνηση, η οποία είναι πιθανό να μας αποκαλύψει νέους προγνωστικούς δείκτες αλλά και θεραπευτικές κατευθύνσεις οι οποίες θα στοχεύουν στην αντιμετώπιση της δυσβίωσης και την αποκατάσταση της μικροβιακής ομοιόστασης.

SUMMARY

E. Emmanouil, T. Katsimichas, A. Miliou, K. Tsioufis, K. Stamatelopoulos, C. Vlachopoulos

The role of gut microbiota on cardiovascular disease and hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 209-222.

The human intestinal tract is colonized by a huge variety of microorganisms, with the majority of them belonging to bacteria (gut microbiota). The balance between pathogenic and non-pathogenic bacteria and their symbiotic relationship with host seems to define a healthy gut microbiota. In recent years, an increasing number of studies focused on gut microflora highlight a very important role in human health, since the disturbances of its balance (dysbiosis) is correlated to a wide variety of diseases, as cardiovascular diseases and hypertension. These results may define the dysbiotic gut microbiota as a potential new risk factor. The effect of gut microbiota on cardiovascular health and hypertension seems to be a result of bacterial colonization, as well as their metabolites. In conditions of dysbiosis bacteria and their metabolites have the ability to cross the intestinal barrier, ending up to the bloodstream, and subsequently activating various mechanisms that results to the development and progression of atheromatosis and hypertension.

Key-words: Gut microbiota, cardiovascular diseases, hypertension, dysbiosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome – A potential controller of wellness and disease. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. F2018 Aug 14; 9: 1835.
2. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014 Nov 6; 159(4): 789-99.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal Portland Press Ltd* 2017; 474: 1823-36.
4. Khosravi A, Mazmanian SK. Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. *Current Opinion in Microbiology* 2013; 16: 221-7.
5. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* 2019 Jan 1; 7(1).
6. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research Lippincott Williams and Wilkins* 2020; 127: 553-70.
7. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017 Dec 1; 8(1).
8. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. Vol. 12, *World Journal of Cardiology Baishideng Publishing Group Co*; 2020. p. 110-22.
9. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015 Feb 2; 26(0).
10. Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences* 2023 Jan 18;24(3):1940.
11. Wu WK, Chen CC, Liu PY, et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host-diet-gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut* 2019 Aug 1; 68(8): 1439-49.
12. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell* 2016 Mar 24; 165(1): 111-24.
13. Shi W, Huang Y, Yang Z, Zhu L, Yu B. Reduction of TMAO level enhances the stability of carotid atherosclerotic plaque through promoting macrophage M2 polarization and efferocytosis. *Biosci Rep* 2021 May 1; 41(6).
14. Bartolomeus H, Balogh A, Yakoub M, et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects from Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation* 2019 Mar 12; 139(11): 1407-21.
15. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol Nutr Food Res* 2020 Mar 1; 64(6).
16. Huart J, Leenders J, Taminiau B, et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension* 2019 Oct 1;74(4): 1005-13.
17. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell Elsevier B.V.* 2006; 124: 837-48.
18. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464(7285): 59-65.
19. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature Nature Publishing Group* 2007; 449: 804-10.
20. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* (1979). 2011 Oct 7; 334(6052): 105-8.
21. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients MDPI AG* 2020; 12.
22. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science American Association for the Advancement of Science* 2012; 336: 1262-7.
23. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010 Jun 29; 107(26): 11971-5.
24. Van den Elsen LWJ, Garssen J, Burcelin R, Verhasselt V. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: The gateway to allergy prevention? *Frontiers in Pediatrics Frontiers Media S.A.* 2019; 7.
25. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009; 9.
26. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015 Feb 2; 26(0).
27. Wang Y, Wang Z, Wang Y, et al. The gut-microglia connection: Implications for central nervous system diseases. *Frontiers in Immunology Frontiers Media S.A.* 2018; 9.
28. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians. *BMJ (Online). BMJ Publishing Group* 2017; 356.
29. Rahman MM, Islam F, Or-Rashid MH, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology Frontiers Media S.A.* 2022; 12.
30. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of l-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis Elsevier Ireland Ltd* 2013; 231: 456-61.
31. Babaniamansour P, Mohammadi M, Babaniamansour S, Aliniagerdroudbari E. The relation between atherosclerosis plaque composition and plaque rupture. *J Med Signals Sens* 2020 Oct 1; 10(4): 267-74.
32. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual Review of Immunology* 2009; 27: 165-97.
33. Saleri R, Borghetti P, Ravanetti F, et al. Effects of different short-chain fatty acids (SCFA) on gene expression of proteins involved in barrier function in IPEC-J2. *Porcine Health Manag* 2022 Dec 1; 8(1).
34. Shen X, Li L, Sun Z, et al. Gut Microbiota and Atherosclerosis – Focusing on the Plaque Stability. *Front Cardiovasc Med* 2021 Aug 3; 8.
35. Katsimichas T, Antonopoulos AS, Katsimichas A, Ohtani T, Sakata Y, Tousoulis D. The intestinal microbiota

- and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research Oxford University Press* 2019; 115: 1471-86.
36. Grammatopoulos K, Antoniou VD, Mavrothalassitis E, et al. Association of gut microbiota composition and their metabolites with subclinical atheromatosis: A systematic review. *American Heart Journal Plus: Cardiovascular Research and Practice* 2022 Nov; 23: 100219.
 37. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 2011 Mar 15; 108(SUPPL. 1): 4592-8.
 38. Katsimichas T, Theofilis P, Tsioufis K, Tousoulis D. Gut Microbiota and Coronary Artery Disease: Current Therapeutic Perspectives. *Metabolites*. 2023 Feb 9; 13(2): 256.
 39. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, et al. Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease. *Sci Rep* 2019 Dec 1; 9(1).
 40. Lee Y, Nemet I, Wang Z, et al. Longitudinal plasma measures of trimethylamine N-oxide and risk of atherosclerotic cardiovascular disease events in community-based older adults. *J Am Heart Assoc* 2021 Sep 7; 10(17).
 41. Zhu Y, Li Q, Jiang H. Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS Blackwell Munksgaard* 2020; 128: 353-66.
 42. 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. *Frontiers in Pharmacology Frontiers Media S.A.* 2019; 10.
 43. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-oxide: A link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *International Journal of Molecular Sciences MDPI AG* 2018; 19.
 44. Bordoni L, Samulak JJ, Sawicka AK, et al. Trimethylamine N-oxide and the reverse cholesterol transport in cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020 Dec 1; 10(1).
 45. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011 Apr 7; 472(7341): 57-65.
 46. Zheng Y, He JQ. Pathogenic Mechanisms of Trimethylamine N-Oxide-induced Atherosclerosis and Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2021 Aug 13; 20(1): 29-36.
 47. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. Vol. 2020, *Mediators of Inflammation* 2020 Feb.
 48. Constantino-Jonapa LA, Espinoza-Palacios Y, Escalona-Montaño AR, et al. Contribution of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) to Chronic Inflammatory and Degenerative Diseases. *Biomedicines MDPI* 2023; 11.
 49. Collins HL, Drazul-Schrader D, Sulpizio AC, et al. L-Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE-/- transgenic mice expressing CETP. *Atherosclerosis* 2016 Jan 1; 244: 29-37.
 50. Costabile G, Vetrani C, Bozzetto L, et al. Plasma TMAO increase after healthy diets: Results from 2 randomized controlled trials with dietary fish, polyphenols, and whole-grain cereals. *American Journal of Clinical Nutrition* 2021 Oct 1; 114(4): 1342-50.
 51. Koay YC, Chen YC, Wali JA, et al. Plasma levels of trimethylamine-N-oxide can be increased with 'healthy' and 'unhealthy' diets and do not correlate with the extent of atherosclerosis but with plaque instability. *Cardiovasc Res* 2021 Feb 1; 117(2): 435-49.
 52. Tan Y, Sheng Z, Zhou P, et al. Plasma trimethylamine N-oxide as a novel biomarker for plaque rupture in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(1).
 53. Sah DK, Arjunan A, Park SY, Do Jung Y. Bile acids and microbes in metabolic disease. *World Journal of Gastroenterology Baishideng Publishing Group Inc* 2022; 28: 6846-66.
 54. Davis CD. The gut microbiome and its role in obesity. *Nutr Today* 2016; 51(4): 167-74.
 55. Shiffka SJ, Kane MA, Swaan PW. Planar bile acids in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes Elsevier B.V.* 2017; 1859: 2269-76.
 56. Fiorucci S, Distrutti E. Bile Acid-Activated Receptors, Intestinal Microbiota, and the Treatment of Metabolic Disorders. *Trends in Molecular Medicine* 2015; 21: 702-14.
 57. Chong Nguyen C, Duboc D, Rainteau D, et al. Circulating bile acids concentration is predictive of coronary artery disease in human. *Sci Rep* 2021 Dec 1; 11(1).
 58. Charach G, Grosskopf I, Rabinovich A, Shochat M, Weintraub M, Rabinovich P. The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4(2): 95-101.
 59. Agnoletti D, Piani F, Cicero AFG, Borghi C. The Gut Microbiota and Vascular Aging: A State-of-the-Art and Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine MDPI* 2022; 11.
 60. Lepper PM, Kleber ME, Grammer TB, et al. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease – Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC). *Atherosclerosis* 2011 Nov; 219(1): 291-7.
 61. Sakura T, Morioka T, Shioi A, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2017 May 10; 16(1).
 62. Resl M, Heinzl MW, Klammer C, et al. Storm of Cardiovascular Markers After LPS Administration in Human Volunteers Available from: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10109-9>
 63. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018 Oct; 72(4): 796-805.
 64. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension – Which Comes First? *Maedica (Bucur)*. 2017 Sep; 12(3): 184-90.
 65. Wu CY, Hu HY, Chou YJ, Huang N, Chou YC, Li CP. High Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortalities in Community-Dwelling Older Adults. *Medicine* 2015 Nov; 94(47): e2160.
 66. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet* 2008 May; 371(9623): 1513-8.

67. Adler A, Agodoa L, Algra A, et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet* 2021 May 1; 397(10285): 1625-36.
68. Antonakoudis G, Poulimenos L, Kifnidis K, Zouras C, Antonakoudis H. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia* 2007; 11.
69. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020 Feb 21; 3(2).
70. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014 Jan 21; 129(3): 399-410.
71. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension Lippincott Williams and Wilkins* 2018; 36: 1956-2041.
72. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5(1).
73. Cook KL, Chappell MC. Gut dysbiosis and hypertension: Is it cause or effect? Vol. 39, *Journal of Hypertension Lippincott Williams and Wilkins*; 2021. p. 1768-70.
74. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci* 2013 Mar 12; 110(11): 4410-5.
75. Karbach SH, Schönfelder T, Brand o I, et al. Gut Microbiota Promote Angiotensin II-Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2016 Sep 1; 5(9).
76. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and Hypertension: Role of the Sympathetic Nervous System and the Immune System. *American journal of hypertension* NLM (Medline) 2020; 33: 890-901.
77. Li J, Yang X, Zhou X, Cai J. The Role and Mechanism of Intestinal Flora in Blood Pressure Regulation and Hypertension Development. Antioxidants and Redox Signaling. *Mary Ann Liebert Inc* 2021; 34: 811-30.
78. Dan X, Mushi Z, Baili W, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *Int J Med Sci* 2019; 16(6): 872-81.
79. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci* 2018 Mar 30; 132(6): 701-18.
80. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure: The CARDIA study. *Hypertension* 2019 May 1; 73(5): 998-1006.
81. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017 Aug 24; 7(AUG).
82. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics [Internet]* 2017; 49: 96-104. Available from: www.physiolgenomics.org
83. 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(MAR).
84. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitación N, et al. Role of the immune system in vascular function and blood pressure control induced by faecal microbiota transplantation in rats. *Acta Physiologica* 2019; 227(1).
85. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* MDPI AG 2015; 7: 17-44.
86. Tokarek J, Budny E, Saar M, et al. Does the Composition of Gut Microbiota Affect Hypertension? Molecular Mechanisms Involved in Increasing Blood Pressure. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI 2023; 24.
87. Chen L, He FJ, Dong Y, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension* 2020 Jul 1; 76(1): 73-9.
88. Yang Z, Wang Q, Liu Y, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clinical and experimental hypertension* (New York, N.Y.: 1993). NLM (Medline) 2023; 45: 2195135.
89. Jama HA, Rhys-Jones D, Nakai M, et al. Gut microbial metabolites lower 24-hour systolic blood pressure in untreated essential hypertensive patients Running title: Gut microbial metabolites lower human blood pressure. Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.06.20.22276673>
90. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bio Essays* 2011 Aug; 33(8): 574-81.
91. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2018. p. 110-7. 2018; 42: 110-7..
92. Esler M, Jackman G, Bobik A, et al. Original Articles Norepinephrine Kinetics in Essential Hypertension Defective Neuronal Uptake of Norepinephrine in Some Patients [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
93. Stier CT. Serotonin and dopamine in essential hypertension. *American Journal of Hypertension* 2013; 26: 151.
94. Mutengo KH, Masenga SK, Mweemba A, Mutale W, Kirabo A. Gut microbiota dependant trimethylamine N-oxide and hypertension. *Frontiers in Physiology* Frontiers Media S.A. 2023; 14.
95. Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, Drapala A, Sikora M, Skrzypecki J. Trimethylamine-N-Oxide: A Carnitine-Derived Metabolite That Prolongs the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Rats. *Canadian Journal of Cardiology* 2014 Dec 1; 30(12): 1700-5.
96. Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension. *Redox Biol* 2021 Oct 1; 46.
97. Montezano AC, Touyz RM. Molecular Mechanisms of Hypertension-Reactive Oxygen Species and Antioxidants: A Basic Science Update for the Clinician. *Canadian Journal of Cardiology* 2012; 28: 288-95.
98. Wang B, Qiu J, Lian J, Yang X, Zhou J. Gut Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2021 Nov 23; 8.

99. Huang Y, Lin F, Tang R, et al. Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Aggravates Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022 Apr 1; 66(4): 452-60.
100. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, et al. Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening and Increases Systolic Blood Pressure with Aging in Mice and Humans. *Hypertension* 2021 Aug 1; 78(2): 499-511.
101. Li Z, Wu Z, Yan J, et al. Gut microbe-derived metabolite trimethylamine N-oxide induces cardiac hypertrophy and fibrosis. *Laboratory Investigation* 2019 Mar 1; 99(3): 346-57.
102. Sun X, Jiao X, Ma Y, et al. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 Dec 2; 481(1-2): 63-70.
103. Gupta N, Buffa JA, Roberts AB, et al. Targeted Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine N-Oxide Production Reduces Renal Tubulointerstitial Fibrosis and Functional Impairment in a Murine Model of Chronic Kidney Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 1239-55.
104. Fang Q, Zheng B, Liu N, et al. Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Renal Inflammation and Fibrosis in Rats With Diabetic Kidney Disease. *Front Physiol* 2021 Jun 16; 12.
105. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and lifestyle: A special focus on diet. *Nutrients* MDPI AG 2020; 12: 1-54.