

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας:

«Υπέρταση και εντερικός μικροβιόκοσμος. Ο ρόλος της διατροφής»

Όνοματεπώνυμο: Τσικρικού Ηλιάνα

ΑΜ: 20180766

Υπεύθυνος Καθηγητής:

Τσιούφης Κωνσταντίνος

Αθήνα, Ιούνιος 2021

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1) Τσιούφης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Διευθυντής Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.

2) Αγγέλη Κωνσταντίνα

Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Υπεύθυνη Εργαστηρίου Δυναμικής Υπερηχογραφίας
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.

3) Τούσουλης Δημήτρης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.

...στους αγαπημένους μου

Περιεχόμενα

Συνοτομογραφίες.....	6
Κατάλογος Πινάκων	7
Κατάλογος Εικόνων	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	11
1.1 Ορισμός και Ταξινόμηση Αρτηριακής Υπέρτασης.....	11
1.2 Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία ΑΠ.....	15
1.3 Παράγοντες Κινδύνου εμφάνισης ΑΥ.....	19
1.4 Επιπλοκές Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης.....	24
1.5 Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	27
1.6 Θεραπεία Αντιμετώπισης της Υπέρτασης.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΣ.....	35
2.1 Εντερικός μικροβιόκοσμος (ΕΜ).....	35
2.2 Ρόλος εντερικού μικροβιόκοσμου.....	38
2.3 Αξιολόγηση του εντερικού μικροβιώματος.....	41
2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τον ΕΜ.....	42
2.5 Θεραπεία δυσβίωσης.....	48
2.6 Δυσβίωση και Αρτηριακή Υπέρταση.....	51

2.7 Αντιυπερτασικά Φάρμακα και Αλλαγές στον Εντερικό Μικροβιόκοσμο	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΔΥΣΒΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ.....	58
3.1 Φυτικές ίνες.....	58
3.2 Αλάτι	62
3.3 Διατροφικά Πρότυπα.....	65
3.3.1 Μεσογειακή Διατροφή.....	65
3.3.2 Διατροφή Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH).....	69
3.3.3 Δυτικού Τύπου Διατροφή	72
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	74
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	74
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79

Συντομογραφίες

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
FMT	Fecal microbiota transplant
HBPM	Home Blood Pressure Monitoring
MH	Masked hypertension – συγκαλυμμένη υπέρταση
SCFA	Short Chain Fatty Acids – Λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου
WCH	White coat hypertension – υπέρταση λευκής μπλούζας
ΑΕΕ	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
ΑΥ	Αρτηριακή Υπέρταση
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΕΜ	Εντερικός Μικροβιόκοσμος
ΚΑ	Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΚΥ	Καρδιακή Υπερτροφία
ΜΔ	Μεσογειακή Διατροφή
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΣΝΣ	Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
ΣΡΑΑ	Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση τιμών ΑΠ, όπως μετράται στο ιατρείο.....	12
Πίνακας 1.2: Ορισμός ΑΥ σύμφωνα με μετρήσεις ιατρείου, ΑΒΡΜ και ΗΒΡΜ.....	13
Πίνακας 1.3: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΑΥ.....	19
Πίνακας 1.4: Κατηγορίες σωματικού βάρους βάσει του ΔΜΣ.....	22
Πίνακας 1.5: Περιφέρεια μέσης και κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων....	22
Πίνακας 1.6: Μηχανισμοί μέσω των οποίων η σωματική δραστηριότητα μπορεί να προστατεύσει από την ανάπτυξη ΑΥ.....	23

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1: Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της μέσης αρτηριακής πίεσης.....	15
Εικόνα 1.2: Μηχανισμοί διατήρησης ΑΠ.....	16
Εικόνα 1.3: Συστήματα που συμμετέχουν την ανάπτυξη και διατήρηση της ΑΥ.....	17
Εικόνα 1.4: Το ΣΡΑΑ και η διατήρηση της ΑΠ.....	18
Εικόνα 1.5: Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική στην υπέρταση.....	19
Εικόνα 1.6: Επιπολασμός της ΑΥ μεταξύ ενήλικών ανδρών και γυναικών.....	20
Εικόνα 1.7: Επιπλοκές υψηλής αρτηριακής πίεσης.....	24
Εικόνα 1.8: Υπολογισμός 10ετούς κινδύνου θνησιμότητας.....	30
Εικόνα 1.9: Κατηγορίες 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	31
Εικόνα 1.10: Στρατηγικές μείωσης της ΑΠ.....	32
Εικόνα 1.11: Αιμοδυναμικές δράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων.....	34
Εικόνα 2.1: Κατανομή του φυσιολογικού ανθρώπινου ΕΜ.....	36
Εικόνα 2.2: Μηχανισμοί συσχέτισης του ΕΜ και της εμφάνισης ΑΥ.....	53
Εικόνα 3.1: Αλλαγές στον ΕΜ μετά την πρόσληψη αλατιού.....	64
Εικόνα 3.2: Η μεσογειακή διατροφική πυραμίδα.....	66
Εικόνα 3.3: Η επίδραση της ΜΔ στην ΕΜ και η συσχέτιση με την υγεία του ξενιστή.....	69
Εικόνα 3.4: Η πυραμίδα της δίαιτας DASH.....	70
Εικόνα 3.5: Η επίδραση της δυτικού τύπου διατροφής στην ΕΜ και την ΑΥ.....	73

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΑΥ είναι μια χρόνια νόσος η οποία μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε όργανα στόχους όπως η καρδιά, οι νεφροί και ο εγκέφαλος. Η παθογένεση είναι πολύπλοκη και παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου. Παρόλο που οι φαρμακολογικές θεραπευτικές επιλογές ολοένα και βελτιώνονται, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει τάση αύξησης των περιπτώσεων ΑΥ.

Η υψηλή διατροφική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μειωμένη ΑΠ και χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια, έχει περιγραφεί μια κρίσιμη σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και της σύνθεσης του ΕΜ, με στοιχεία να δείχνουν ότι ο ΕΜ, καθώς και οι μεταβολίτες του, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ.

Στην ανασκόπηση αυτή, περιγράφεται πλήρως η σχέση του ΕΜ και των μεταβολιτών του στην παθογένεση της ΑΠ καθώς και το πως μέσω των διατροφικών συνηθειών μπορεί να μεταβληθεί ο ΕΜ και κατ'έπταση να επηρεαστεί, θετικά ή αρνητικά, η ΑΠ.

ABSTRACT

Hypertension is a chronic disease which can cause damage in target organs such as the heart, the kidneys and the brain. The pathogenesis is complicated and many lifestyle factors such as nutrition play an important role of the development of the disease. Although the treatment choices are improving, epidemiological data show that there is an increasing trend in cases of hypertension.

High dietary intake of fruits and vegetables is associated with reduced blood pressure and lower cardiovascular mortality. In recent years, a critical relationship between eating habits and the composition of gut microbiota has been described, with evidence showing that gut microbiota, as well as its metabolites, play an important role in the regulation of blood pressure.

This review fully describes the relationship between gut microbiota and its metabolites in the pathogenesis of hypertension and how through eating habits can alter the gut microbiota and therefore affected, positively or negatively, the blood pressure.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για το σκοπό της μελέτης αυτής, πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed από το 2010 και μετά. Έγινε αναζήτηση των σχετικών ανασκοπήσεων καθώς και συμπληρωματική αναζήτηση των παραπομπών τους. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση ήταν: hypertension, gut microbiota, gut microbiome, gut dysbiosis, prevention, nutrition, dietary patterns.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

1.1 Ορισμός και Ταξινόμηση Αρτηριακής Υπέρτασης

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια χρόνια νόσος η οποία οδηγεί σε επιπλοκές, όπως διάφορα καρδιαγγειακά και νεφρικά νοσήματα. Αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στο τοίχωμα των αρτηριών, οι οποίες μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά σε όλο το σώμα. Η ΑΥ ορίζεται ως το επίπεδο της ΑΠ στο οποίο τα οφέλη της θεραπείας (είτε με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είτε με τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής) ξεπερνούν τους κινδύνους της θεραπείας, όπως τεκμηριώνεται από κλινικές δοκιμές. (Williams et al., 2018)

Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι δεν υπάρχει όριο πάνω από το οποίο η αύξηση της ΑΠ είναι επιβλαβής καθώς ο κίνδυνος συνεπειών είναι συνεχής για όλα τα επίπεδα της ΑΠ, ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Όσο υψηλότερη είναι η ΑΠ τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος και επομένως αναγκαία η θεραπευτική αντιμετώπιση. Παρόλα αυτά, στην πράξη, η ταξινόμηση των τιμών της ΑΠ χρησιμοποιείται για να απλοποιηθεί η διάγνωση και να αποφασιστεί η εκάστοτε θεραπεία. Για την ταξινόμηση της ΑΠ χρησιμοποιούνται μετρήσεις ΑΠ ιατρού. (Williams et al., 2018)

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση τιμών ΑΠ, όπως μετράται στο ιατρείο. (Williams et al., 2018)

Κατηγορία	Συστολική (mmHg) (ΣΑΠ)	Διαστολική (mmHg) (ΔΑΠ)
Βέλτιστη	<120 και	<80
Φυσιολογική	120-129 και/ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139 και/ή	85-89
Βαθμός 1 ΑΥ	140-159 και/ή	90-99
Βαθμός 2 ΑΥ	160-179 και/ή	100-109
Βαθμός 3 ΑΥ	≥180 και/ή	≥110
Μεμονωμένη υπέρταση**	συστολική ≥140 και	<90

*Ο ασθενής είναι καθιστός κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.

**Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση ταξινομείται επίσης ως 1,2 ή 3 σύμφωνα με τις παραπάνω τιμές.

*** Η ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιείται για όλες τις ηλικιακές ομάδες άνω των 16.

Η μέτρηση και αξιολόγηση της ΑΠ γίνεται μέσω μετρήσεων της ΑΠ στο ιατρείο ή εκτός ιατρείου. Οι μετρήσεις εκτός ιατρείου χρησιμοποιούνται κυρίως για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΑΥ και για έλεγχο της φαρμακευτικής αγωγής ώστε αν χρειαστεί να γίνει τροποποίηση της δόσης. Στις μετρήσεις εκτός ιατρείου ανήκουν οι μετρήσεις ΑΠ οι οποίες γίνονται στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή (Home Blood Pressure Monitoring – HBPM) καθώς και η 24ωρη καταγραφή ΑΠ (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) που γίνεται με τη χρήση κατάλληλης συσκευής. Με τις μεθόδους μέτρησης εκτός ιατρείου παρέχεται ένας μεγαλύτερος αριθμός μετρήσεων ΑΠ από ότι από την μέτρηση στο ιατρείο σε συνθήκες που είναι πιο αντιπροσωπευτικές της καθημερινότητας του ατόμου. (Williams et al., 2018)

Πίνακας 1.2: Ορισμός ΑΥ σύμφωνα με μετρήσεις ιατρείου, ABPM και HBPM

Κατηγορία	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
ΑΠ ιατρείου	≥140 και/ή	≥90
ABPM		
-Μέσος όρος ημέρας (όταν είναι ξύπνιος)	≥ 135 και/ή	≥85 ≥70
-Μέσος όρος νύχτας (όταν κοιμάται)	≥ 120 και/ή	≥80
-Μέσος όρος 24 ωρών	≥ 130 και/ή	
HBPM	≥ 135 και/ή	≥85

Λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας που παρατηρείται στις μετρήσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια της μέρας συχνά συστήνεται ο έλεγχος της ΑΠ να είναι συνδυαστικός, μετρώντας την πίεση και στο ιατρείο και εκτός ιατρείου, λαμβάνοντας υπόψιν την καθημερινότητα του κάθε ατόμου. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι σε οποιαδήποτε περίπτωση μέτρησης της ΑΠ, αν οι τιμές είναι αυξημένες τότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Williams et al., 2018)

Ο όρος «πραγματικά νορμοτασικός» χρησιμοποιείται όταν οι μετρήσεις ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου είναι φυσιολογικές. Η υπέρταση λευκής μπλούζας (White coat hypertension – WCH) αναφέρεται στη μη θεραπευμένη κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής εμφανίζει αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο ενώ με τις μεθόδους μέτρησης εκτός ιατρείου (ABPM και HBPM) η ΑΠ είναι φυσιολογική. Αντιστρόφως, η συγκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension – MH) αναφέρεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία και στους οποίους η ΑΠ είναι φυσιολογική κατά τις μετρήσεις στο ιατρείο αλλά είναι ανεβασμένη όταν μετρείται εκτός ιατρείου. (Williams et al., 2018)

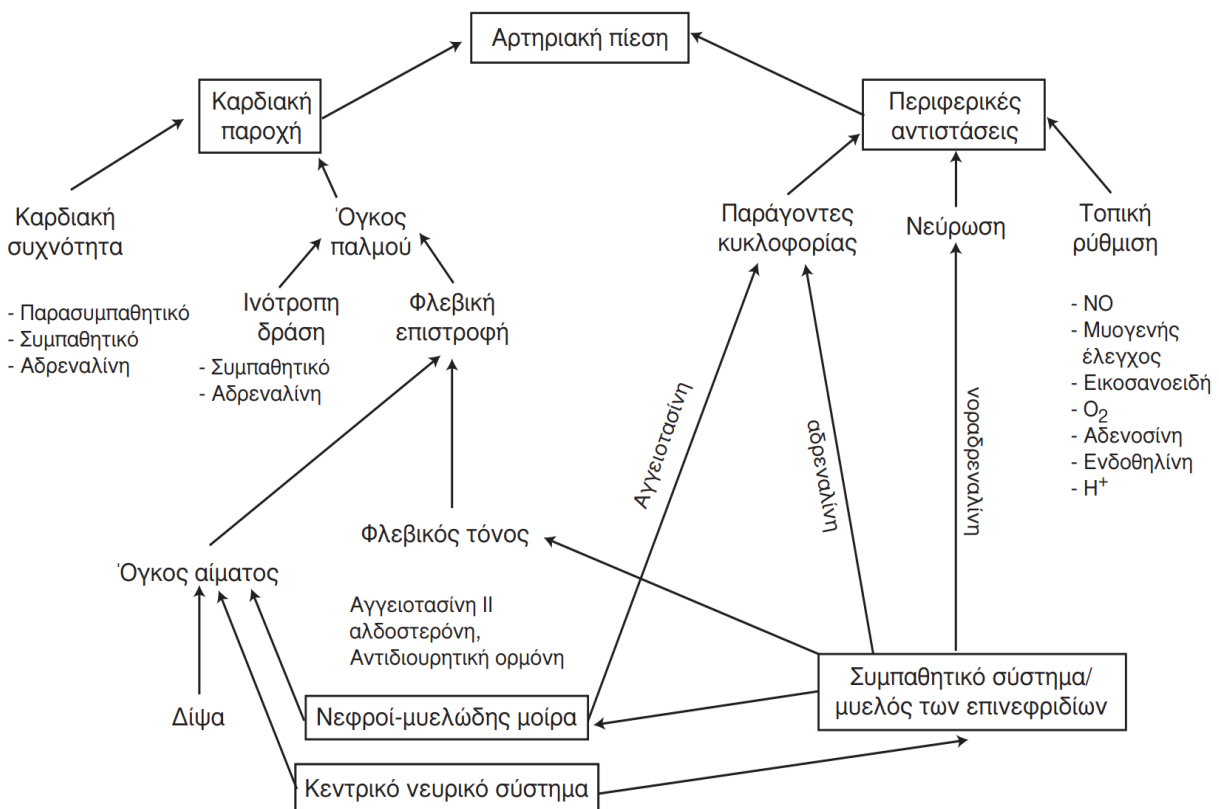
Η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί το 95% των περιπτώσεων ΑΥ. Ορίζεται ως η αυξημένη ΑΠ που οφείλεται σε κάποιο δευτερογενή παράγοντα, αποτέλεσμα μιας σύνθετης και πολυεπίπεδης αλληλοεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. (Hall et al., 2012) Οι παράγοντες αυτοί φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 1.3.

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζει ΑΥ η οποία οφείλεται σε κάποιο άλλο νόσημα το οποίο όταν αντιμετωπιστεί επιτυχώς θεραπεύει και την ίδια. Η υπέρταση αυτή ονομάζεται δευτεροπαθής. Κάποιοι τύποι δευτεροπαθής υπέρτασης έχουν γενετική βάση, άλλοι οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ύπαρξη δυσλειτουργίας οργάνου-στόχου που σχετίζεται με διάφορες διαταραχές (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης και ΧΝΑ), ενώ σε κάποιες άλλες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε χρήση φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνει ο ασθενής. Σε κάθε περίπτωση, η δευτεροπαθής υπέρταση χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία, αλλαγή στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικών συστήματος (ΣΝΣ), του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) ή άλλες ορμόνες οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την ικανότητα των νεφρών να εκκρίνουν νερό και αλάτι. (Hall et al., 2012)

Η κατανόηση της φύσης και του μηχανισμού της υπέρτασης μπορεί να οδηγήσει σε στοχευμένη θεραπεία με καλύτερα αποτελέσματα.

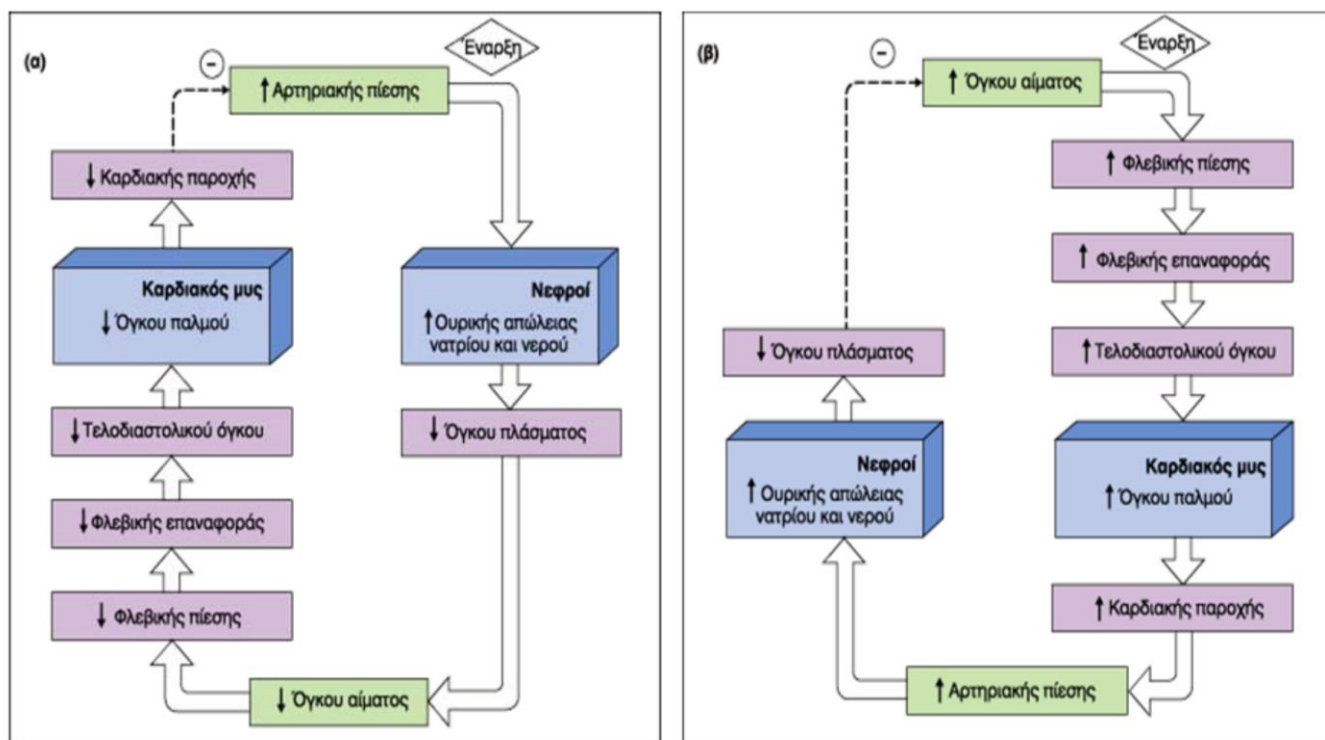
1.2 Φυσιολογία και Παθοφυσιολογία ΑΠ

Η ΑΠ είναι σημαντική καθώς επιβάλλει την επαρκή ποσότητα αίματος μέσω του αγγειακού συστήματος στους ιστούς. Η ρύθμιση της ΑΠ είναι μια πολύπλοκη φυσιολογική λειτουργία η οποία εξαρτάται από πολλαπλές δράσεις του καρδιαγγειακού, νεφρικού, νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος. Η επίδραση όλων αυτών των συστημάτων έχει επιρροή στην καρδιακή λειτουργία και τις αγγειακές αντιστάσεις και περιγράφεται από τον τύπο: μέση ΑΠ = καρδιακή παροχή (ΚΠ) χ περιφερικές αντιστάσεις(ΠΑ). Με αυτό τον τρόπο περιγράφονται οι διάφορες βραχυπρόθεσμες αλλαγές που γίνονται στη ρύθμιση της μέσης ΑΠ. (Hall et al., 2012).



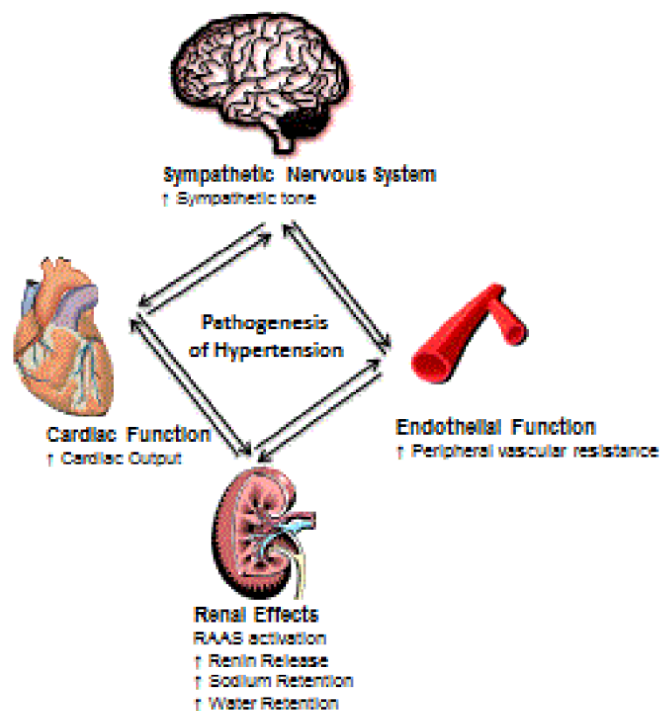
Εικόνα 1.1: Ρυθμιστική μηχανισμοί της μέσης αρτηριακής πίεσης (Αντωνακούδης, 2004)

Οι ΠΑ επηρεάζονται σημαντικά από την ακτίνα του αγγείου καθώς και τον όγκο του αίματος. Ακόμη και μικρές αλλαγές της ακτίνας των αγγείων (λόγω π.χ. αθηροσκλήρυνσης) επηρεάζουν σημαντικά τις αντιστάσεις αυξάνοντας την ΑΠ. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει μια αντισταθμιστική συσχέτιση μεταξύ παροχής και αντιστάσεων έτσι ώστε η ΑΠ να διατηρείται σταθερή. Ο μηχανισμός αυτός περιγράφεται στην Εικόνα 1.2.



Εικόνα 1.2: Μηχανισμοί διατήρησης ΑΠ (Vander et al, 2011)

Στην ΑΥ, υπάρχει αύξηση ή της παροχής ή των αντιστάσεων με ή χωρίς μείωση της άλλης παραμέτρου. Τα συστήματα που λαμβάνουν χώρα την ανάπτυξη και διατήρηση της ΑΥ είναι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ), το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η καρδιά, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η αλληλεπίδραση όλων αυτών.



Πιο αναλυτικά, τις τελευταίες δεκαετίες έχει μελετηθεί ο ρόλος του ΣΝΣ καθώς φαίνεται ότι η διέγερση του ΣΝΣ της καρδιάς, των περιφερικών αγγείων και των νεφρών αυξάνει την ΚΠ, τις ΠΑ

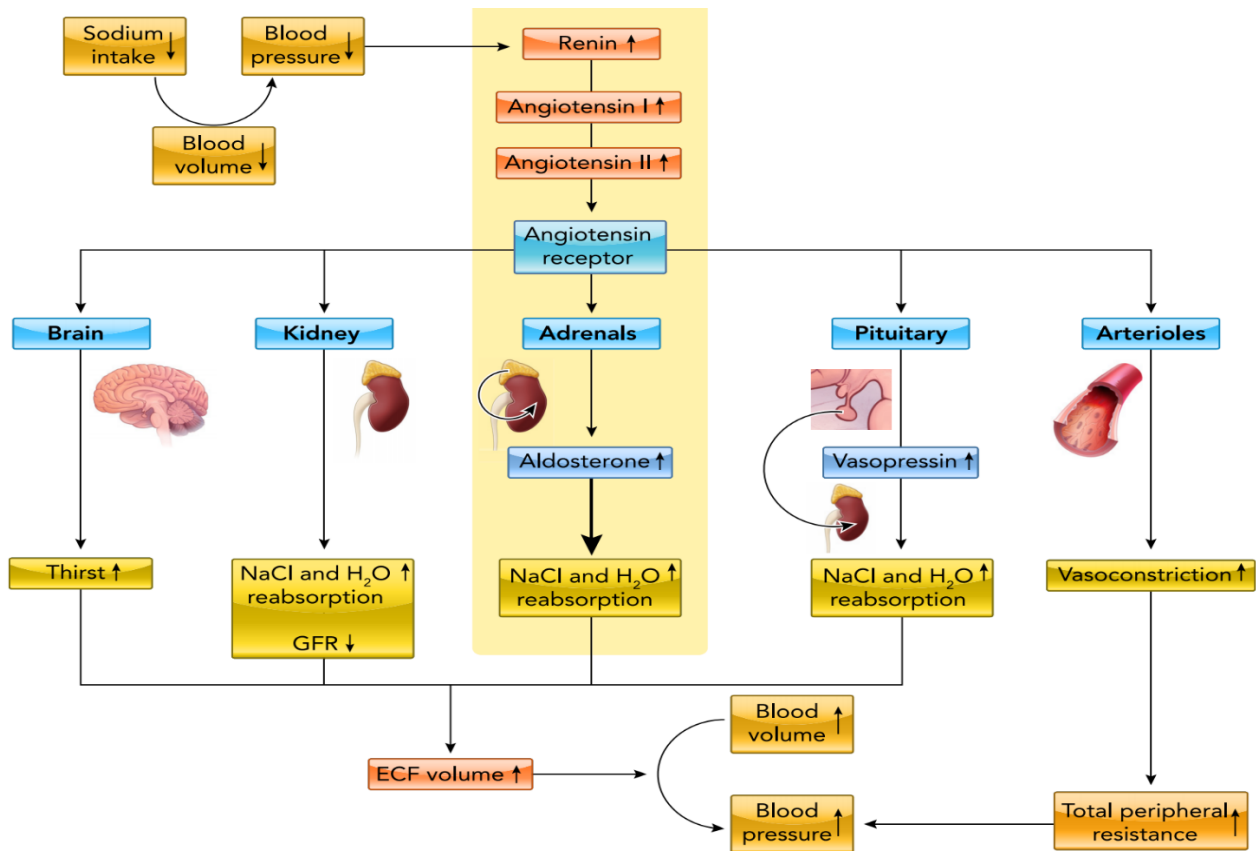
και την κατακράτηση υγρών με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ΑΥ. Το νεφρικό ΣΝΣ παίζει

Εικόνα 1.3: Συστήματα που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και διατήρηση της ΑΥ. (Delacroix & Chokka, 2014)

σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΑΥ καθώς επηρεάζει την ΑΠ με 2 τρόπους: τον έμμεσο και τον άμεσο. Με τον έμμεσο τρόπο, αυξάνεται η έκκριση ρενίνης ενεργοποιώντας το ΣΡΑΑ και αυξάνοντας την κατακράτηση νερού και νατρίου με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου πλάσματος. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνεται η νεφρική ροή αίματος και αντιρροπηστικά ο νεφρός ωθεί σήματα στο ΣΝΣ ώστε να αυξηθεί η συμπαθητική δραστηριότητα διατηρώντας έτσι υψηλές πίεσης αίματος. (Delacroix & Chokka, 2014) (Singh et al., 2010)

Το ΣΡΑΑ παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ΑΠ και ενεργοποιείται με δύο μηχανισμούς, την μείωση της σπειραματικής έγχυσης και την διέγερση του ΣΝΣ. Έτσι, ενεργοποιείται η έκκριση της ρενίνης, η οποία μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε

αγγειοτενσίνη I, η οποία στη συνέχεια με τη βοήθεια του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II προκαλώντας αγγειοσυσπασση και μειώνοντας την πρόσληψη αλατιού. Ως εκ τούτου, αυξάνεται η έκκριση αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου και νερού και κατά συνέπεια και την αρτηριακή πίεση. Τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, καθώς η δραστηριότητα της ρενίνης είναι υψηλή στο 15% των υπέρτασικών και χαμηλή στο 25% αυτών. (Delacroix & Chokka, 2014)



Εικόνα 1.4: Το ΣΡΑΑ και η διατήρηση της ΑΠ. (Rossier et al., 2017)

Τέλος, αλλαγές άμεσα στην ΚΠ και τις περιφερικές αντιστάσεις αυξάνουν την ΑΠ. Στην εικόνα 1.5 φαίνονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την ΚΠ και τις ΠΑ. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στην υπέρταση λόγω των παραπάνω παραγόντων είναι η αύξηση των περιφερειακών

Καρδιακή παροχή	Περιφερικές αντιστάσεις
β-αδρενεργική δραστηριότητα	α-συμπαθητική δραστηριότητα
Όγκος	Αγγειοτασίνη II
Αναιμία	Αλδοστερόνη
Θυρεοειδικές ορμόνες	Αντιδιουρητική ορμόνη
	Ενδοθηλιακοί παράγοντες
	Νατριουρητικά πεπτίδια κόλπου

Εικόνα 1.5: Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμοδυναμική στην υπέρταση

αντιστάσεων, η μείωση της διατασιμότητας των αγγείων και ο σταθερός καρδιακός δείκτης, ο όγκος παλμού και ο εξωκυττάριος όγκος υγρών. (Αντωνακούδης, 2004)

1.3 Παράγοντες Κινδύνου εμφάνισης ΑΥ

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΥ ποικίλουν κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν ενδέχεται να τροποποιηθούν ή όχι. Στον πίνακα 1.3 αναφέρονται οι κατηγορίες αυτές.

Πίνακας 1.3: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΑΥ

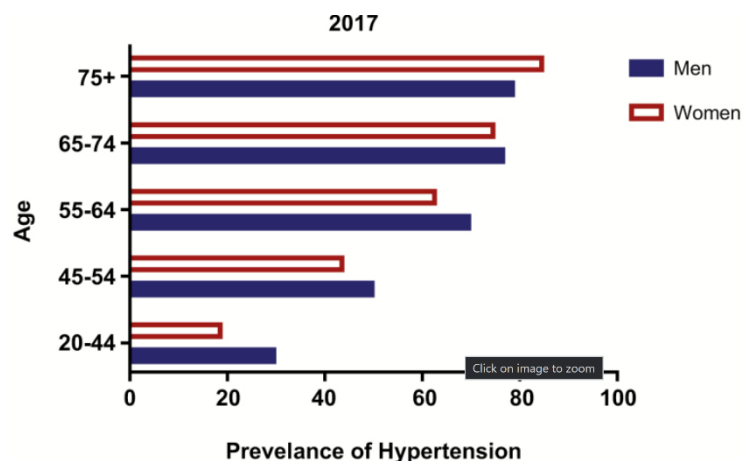
ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ	ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ
Γενετικοί παράγοντες	Υπερβάλλον σωματικό βάρος
Οικογενειακό Ιστορικό	Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
Φυλή	Αυξημένη κατανάλωση αλατιού
Φύλο	Ψυχολογικό στρες
Ηλικία	Πιεστικό περιβάλλον εργασίας
Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο	
Ατμοσφαιρική Μόλυνση	

Η ΑΥ είναι μια εξαιρετικά ετερογενής διαταραχή με πολυπαραγοντική αιτιολογία. Μελέτες που έχουν γίνει σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει 120 θέσεις που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ΑΠ και εξηγούν συνολικά το 3,5% της διακύμανσης των χαρακτηριστικών. Μια μετάλλαξη σε μια από αυτές τις θέσεις εξηγεί πλήρως την παθογένεση της ΑΥ και φυσικά καθοδηγεί τους επιστήμονες υγείας στην καλύτερη θεραπευτική μέθοδο. (Williams et al., 2018).

Επίσης, το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΑΥ και η κληρονομικότητα κυμαίνεται από 35-50% όπως αναφέρεται σε διάφορες μελέτες. (Williams et al., 2018)

Επιπρόσθετα, οι διάφορες εθνικότητες φαίνεται ότι παρουσιάζουν διαφορά στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, με τη μαύρη φυλή να εμφανίζει τον μεγαλύτερο επιπολασμό. (Bennett et al., 2016), (Deere & Ferdinand, 2020).

Όσον αφορά το φύλο, φαίνεται ότι οι άνδρες εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό ΑΥ σε σχέση με τις γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, βάσει της μελέτης Attica Study που δημοσιεύτηκε το 2003, ο επιπολασμός της ΑΥ ήταν 38,2% στους άνδρες και 23,9% στις γυναίκες. (Panagiotakos et al., 2003). Η διαφορά αυτή μεταξύ των δύο φύλων φαίνεται ότι μικραίνει όσο αυξάνεται η ηλικία και τελικά



Εικόνα 1.6: Επιπολασμός της ΑΥ μεταξύ ενήλικών ανδρών και γυναικών. Ως ΑΥ ορίζονται οι τιμές 130/80 mmHg, βάσει των οδηγιών του 2014. (Klietz et al., 2018)

στην ηλικία άνω των 75 φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό ΑΥ σε σχέση με τους άνδρες. Από μελέτες στην Αμερική φαίνεται, ότι η τάση για αυξημένη ΑΠ

στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες αλλάζει όταν οι γυναίκες είναι μετά την εμμηνόπαυση (ηλικία κυρίως άνω των 75 ετών), όπου εκεί φαίνεται ότι οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερες τιμές ΑΠ από τους άνδρες. (Klietz et al., 2018)

Ένας επιπρόσθετος μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου είναι η ηλικία. Ο παγκόσμιος πληθυσμός ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών αυξήθηκε από το έτος 2000 στο 2003 από 420 σε 973 χιλιάδες. Με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Fukutomi & Kario, 2010) Φαίνεται ότι όσο αυξάνεται η ηλικία αυξάνεται και ο επιπολασμός της ΑΥ, ανεξαρτήτου φύλου. Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Καρδιάς (American Heart Association – AHA), ο επιπολασμός της υψηλής ΑΠ είναι 26% για άτομα ηλικίας 20-44 ετών ενώ σε ηλικίες άνω των 65 ετών ο επιπολασμός αγγίζει το 78%. (Benjamin et al., 2019)

Τέλος, η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελεί μια από τις σημαντικότερες περιβαλλοντικές καταστροφές και φαίνεται να συνδέεται για πολλές επιπλοκές μία από τις οποίες είναι και η ΑΥ, μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως αύξηση οξειδωτικού στρες, αγγειοσύσπασης και άλλα. (Sanidas et al., 2017)

Από την άλλη πλευρά, είναι σημαντική η κατανόηση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου καθώς υιοθετώντας νέες συνήθειες μπορεί να μειωθεί αρκετά ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ και κατ' επέκταση και οι επιπλοκές της. Ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος. Η παχυσαρκία και κυρίως το σπλαχνικό λίπος συνδέεται με αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών και εμφάνιση φλεγμονής και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με αποτέλεσμα την

αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΑΥ και κατά συνέπεια αύξηση καρδιαγγειακής νοσηρότητας. (Seravalle & Grassi, 2017). Η μελέτη Framingham έδειξε πως άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) εμφανίζουν αύξηση 16mmHg στη ΣΑΠ και 9 mmHg στη ΔΑΠ σε σχέση με άτομα χαμηλότερου δείκτη μάζας σώματος. (Aronow, 2017).

Πίνακας 1.4: Κατηγορίες σωματικού βάρους βάσει του ΔΜΣ. (Smith & Smith, 2016)

Τιμή ΔΜΣ (Kg/m ²)	Κατηγορία ΣΒ
<18,5	Ελλιποβαρής
18,5-25	Φυσιολογικό ΣΒ
25-30	Υπέρβαρος
30-35	Παχυσαρκία τύπου I
35-40	Παχυσαρκία τύπου II
>40	Νοσογόνος Παχυσαρκία

ΔΜΣ = δείκτης μάζας σώματος , ΣΒ = σωματικό βάρος

Η αυξημένη περίμετρος μέσης φαίνεται να είναι ένας ισχυρός παράγοντας συσχέτισης για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ. (Guagnano et al., 2001)

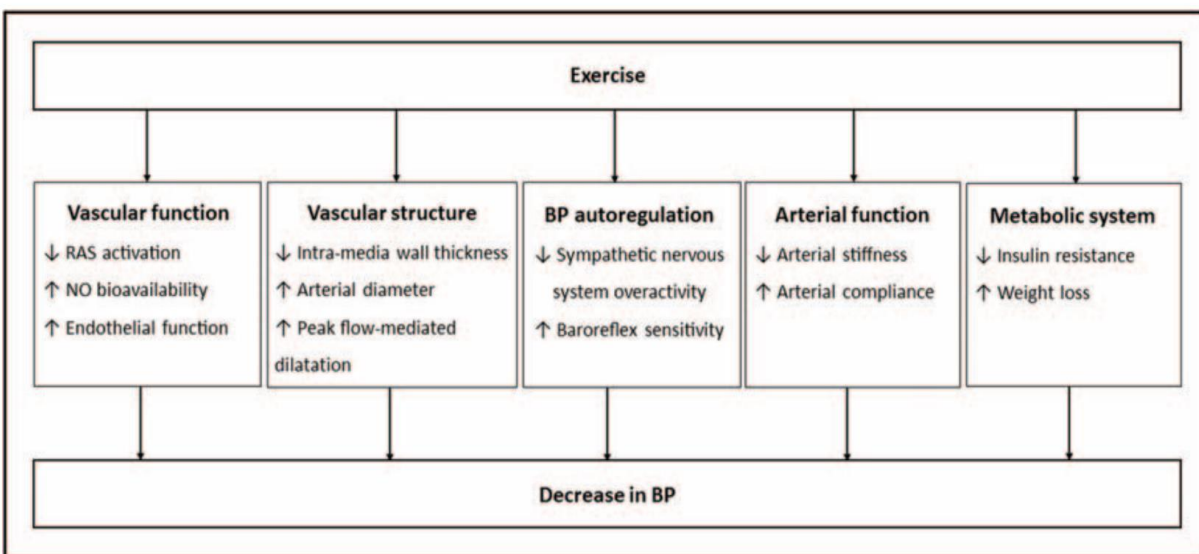
Πίνακας 1.5: Περιφέρεια μέσης και κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

(Smith & Smith, 2016)

ΦΥΛΟ	ΠΕΡΙΦΕΡΙΑ ΜΕΣΗΣ	
	Αυξημένος Κίνδυνος	Ιδιαίτερα Αυξημένος Κίνδυνος
Άνδρες	>94 cm	≥ 102 cm
Γυναίκες	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Η ένταξη έστω και ελάχιστης φυσικής δραστηριότητας μέσα στην ημέρα φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα και παρατηρείται μείωση της ΑΠ τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς (-5% και -2% αντίστοιχα) (Booth et al., 2012). Κάποιοι από τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η ένταξη της φυσικής δραστηριότητας στην καθημερινότητα βελτιώνει την αρτηριακή πίεση και προστατεύει από είναι αύξηση εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα. (Diaz & Shimbo, 2013)

Πίνακας 1.6: Μηχανισμοί μέσω των οποίων η σωματική δραστηριότητα μπορεί να προστατεύσει από την ανάπτυξη ΑΥ. (Bakker et al., 2018)



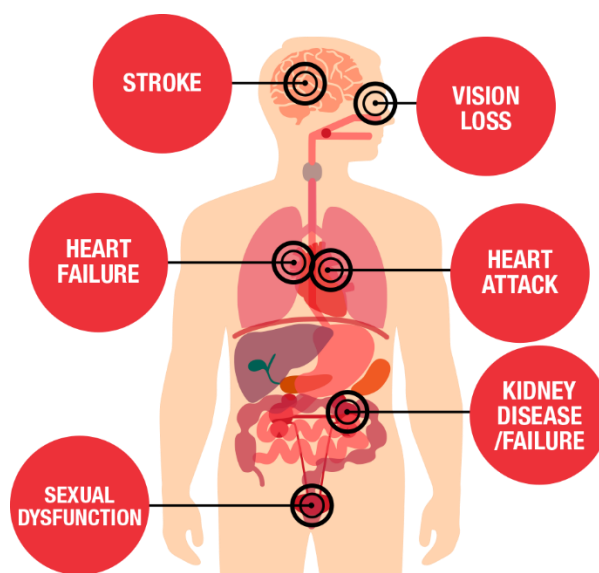
Όσον αφορά τη διατροφική πρόσληψη αλατιού φαίνεται ότι η αυξημένη κατανάλωση αλατιού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της πρόσληψης αλατιού οδηγεί σε σημαντική μείωση της ΑΠ τόσο σε υπερτασικούς όσο

και σε νορμοτασικούς, αυξάνοντας τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα καθώς και για θνησιμότητα. Φυσικά, υπάρχουν διαφορές στην αλλαγή της ΑΠ μέσω αλλαγής της διατροφικής πρόσληψης αλατιού από άτομο σε άτομο, με κάποιους να ανταποκρίνονται περισσότερο (ευαίσθησία στο αλάτι) και κάποιους καθόλου (όχι ευαίσθησία στο αλάτι). (Rust & Ekmekcioglu, 2017)

Τέλος, η καθημερινότητα επηρεάζει πολύ τα επίπεδα της ΑΠ κυρίως μέσω του εργασιακού στρες (ανεργία, υπερωρίες, αβεβαιότητα, χαμηλό εισόδημα κ.ά.), της μοναξιάς, της χαμηλής κοινωνικής ένταξης αλλά και μέσω της κακής ποιότητας και διάρκειας ύπνου όπου παρατηρείται αύξηση κινδύνου ΑΥ. (Cuffee et al., 2014) (Liu et al., 2017)

1.4 Επιπλοκές Υψηλής Αρτηριακής Πίεσης

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η βλάβη προκαλούμενη από την υψηλή ΑΠ λαμβάνει χώρα με την πάροδο του χρόνου. Όσο περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ παραμένουν υψηλά, τόσο υψηλότερη είναι η πιθανότητα βλάβης στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία οργάνων, όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά. (WHO, 2021)



Εικόνα 1.7: Επιπλοκές υψηλής αρτηριακής πίεσης. (AHA, 2016)

Όσον αφορά τα αγγεία του σώματος, η υψηλή ΑΠ προκαλεί μεταβολές τόσο στα μεγάλα όσο και στα μικρά αγγεία. Όπως προαναφέρθηκε, η ΑΥ είναι το γινόμενο της ΚΠ με τις ΠΑ και αποδίδεται σε αυξημένες ΠΑ ή αυξημένη ΚΠ, η οποία παρέρχεται μετά τα πρώιμα στάδια σε φυσιολογικά επίπεδα. Καθώς το μεγαλύτερο μέρος των ΠΑ εδράζεται στις μικρές αρτηρίες και τα αρτηρίδια, η αύξηση αυτή υποδηλώνει στένωση των αρτηριών αυτού του μεγέθους, που αποδίδεται σε αύξηση του πάχους του μέσου χιτώνα των αρτηριδίων και μείωση του αυλού, λόγω υπερτροφίας των λείων μυικών ινών των αρτηριδίων και μικρών αγγείων, μεταβολές που παραμένουν ακόμη και μετά από μέγιστη αγγειοδιαστολή. Η ΑΥ επιταχύνει τις μεταβολές των μεγάλων, ελαστικού τύπου αρτηριών που συμβαίνουν με την ηλικία μειώνοντας τη διατασιμότητα και αυξάνοντας την σκληρία των μεγάλων αρτηριών. Ως συνέπεια, παρατηρείται μείωση της απόσβεσης του σφυγμικού κύματος πίεσης, που παράγει η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την αύξηση της διαφοράς μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης και η ενίσχυση του ανακλώμενου σφυγμικού κύματος που άγεται παλίνδρομα και συμμετέχει στην αύξηση της συστολικής πίεσης. Η αύξηση της αορτικής σκληρίας επιβαρύνει το μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας που οδηγεί σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και επηρεάζει την άρδευση της στεφανιαίας κυκλοφορίας και αυξάνει την προδιάθεση για καρδιακές αρρυθμίες. Εκτός από τις μεταβολές αυτές στα αγγεία, φαίνεται ότι η ΑΥ αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και έλευσης των επιπλοκών της, ο μηχανισμός όμως δεν έχει διευκρινηστεί. (Καρατζάς et al, 2012)

Οι μεταβολές αυτές στη μικρο- και μάκρο-κυκλοφορία οδηγούν σε διαταραγμένη αιμάτωση και ισχαιμία προκαλώντας βλάβη στα όργανα. (Yannoutsos et al., 2014) Η δομική αναδιαμόρφωση της καρδιάς ως συνέπεια της ΑΥ καλείται καρδιακή υπερτροφία

(ΚΥ) και αποτελεί τον ανατομικό παράγοντα καρδιαγγειακών ανωμαλιών που αποκαλούνται υπερτασική καρδιοπάθεια, η πιο χαρακτηριστική εκδήλωση της οποίας είναι η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Η ΚΑ οφείλεται συστολική και διαστολική δυσλειτουργία και αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου για τους υπερτασικούς. (Καρατζάς et al, 2012)

Εκτός από την καρδιά, ένα ακόμη όργανο-στόχος της ΑΥ είναι ο νεφρός. Η αυξημένη ΑΠ αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη νεφροσκλήρυνσης, εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο.

Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ο εγκέφαλος αποτελεί ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο όργανο-στόχο της επίδρασης της ΑΥ. Η ΑΥ αυξάνει το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) έως και 6 φορές. Επιπλέον, η ΑΥ επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες, καθώς φαίνεται ότι η ΑΥ οφείλεται για το 30% των περιπτώσεων άνοιας. [(WHO, 2016), (Καρατζάς et al, 2012)]

Ακόμα, η ΑΥ μπορεί να βλάψει τα αγγεία των ματιών προκαλώντας γλαύκωμα ή τύφλωση. Τέλος, μπορεί να οδηγήσει και σε σεξουαλική δυσλειτουργία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. (ΑΗΑ, 2016)

1.5 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Η ΑΥ είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά και νεφρικά νοσήματα, και μάλιστα είναι ευρέως γνωστό ότι αποτελεί τον νούμερο ένα παράγοντα κινδύνου για θνητότητα (Sarki et al., 2015). Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι για κάθε 10mmHg αύξηση στη ΣΑΠ και 5mmHg στη ΔΑΠ αυξάνεται ο κίνδυνος κατά περίπου 40% για θάνατο από εγκεφαλικό επεισόδιο και κατά 30% για θάνατο από ισχαιμική καρδιακή νόσο. (Sarah Lewington, Robert Clarke & Richard Peto, 2002). Από την άλλη πλευρά, η μείωση της ΑΠ είτε μέσω φαρμακευτικής αγωγής είτε μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής έχει σημαντικά οφέλη στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Αν και έχουν αναπτυχθεί σύγχρονες στρατηγικές που στοχεύουν στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της υπέρτασης, τα αναφερόμενα ποσοστά επικράτησης της υπέρτασης σε εθνικές έρευνες από διαφορετικές χώρες τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Βόρεια Αμερική δεν εμφανίζουν την αναμενόμενη τάση μείωσης. Επιπλέον, ο έλεγχος της υπέρτασης επιτυγχάνεται μόνο σε ένα μικρό ποσοστό υπερτασικών ασθενών, παρά τη σημαντική πρόοδο που παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια στον τομέα της αντιυπερτασικής θεραπείας. (Stafylas et al., 2011)

Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, τα υψηλότερα επίπεδα ΑΠ παγκοσμίως έχουν μετατοπιστεί από χώρες υψηλού εισοδήματος σε χώρες χαμηλού εισοδήματος στη Νότια Ασία και στην υποσαχάρια Αφρική, ενώ η ΑΠ είναι συνεχώς υψηλή στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. (Zhou et al., 2017)

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της υπέρτασης εκτιμάται σε 1,13 δισεκατομμύρια το 2015, με πάνω από 150 εκατομμύρια στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Ο συνολικός επιπολασμός της ΑΥ σε ενήλικες είναι περίπου 30-45% (Zhou et al., 2017) ενώ εξισώνοντας την ηλικία φαίνεται ότι ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος από 60% στα άτομα άνω των 60 ετών. Αυτός ο υψηλός επιπολασμός της υπέρτασης φαίνεται ότι υπάρχει σε ολόκληρο τον κόσμο, ανεξάρτητα από την κατάσταση εισοδήματος, για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η εμφάνιση της ΑΥ αυξάνεται παγκοσμίως και εκτιμάται η αύξηση του επιπολασμού κατά 25-30% μέχρι το 2025 (Sarki et al., 2015), πλησιάζοντας τα 1,5 δισεκατομμύρια (Williams et al., 2018).

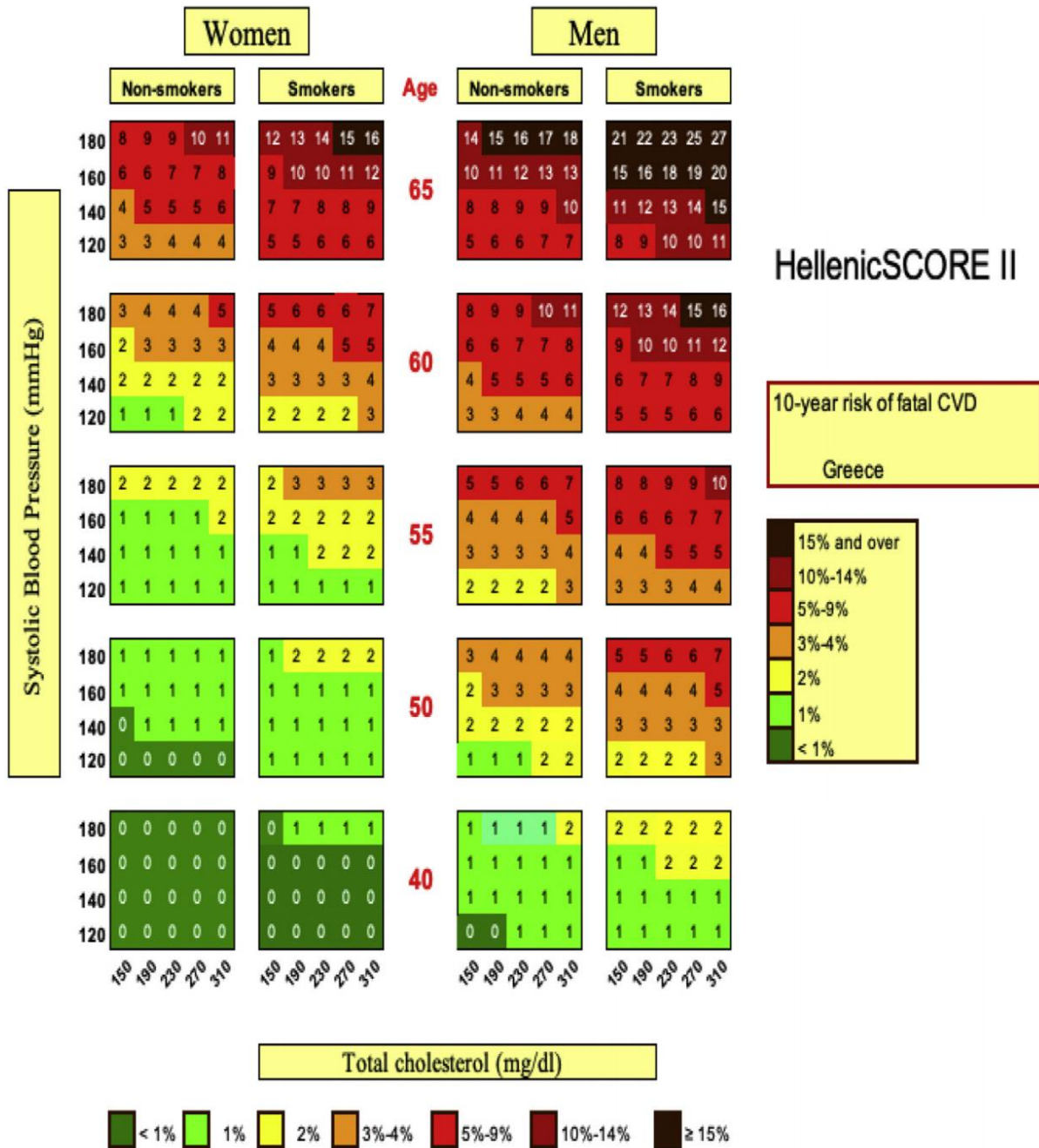
Όσον αφορά στην Ελλάδα, μια μελέτη που έλαβε χώρα το διάστημα 2013-2015 έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΑΥ υπολογίζεται στα 16,6% ανεξαρτήτου φύλου, με το μεγαλύτερο επιπολασμό να εμφανίζεται στα περίχωρα και μικρότερο στις μεγάλες πόλεις λόγω της έλλειψης επαρκών εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης σε αυτές τις περιοχές. Ο επιπολασμός της ΑΥ διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, σε κάθε φύλο, με 2,7%, 14,4% και 48,7% άνδρες ηλικίας 20-39, 40-59 και 60+, αντίστοιχα, να έχουν ΑΥ, σε σύγκριση με 1,0%, 13,0% και 54,8% των γυναικών. Η συνολική ευαισθητοποίηση ήταν 58,9%, με σημαντικά περισσότερες γυναίκες να γνωρίζουν ότι έχουν ΑΥ (66,7%) σε σχέση με τους άνδρες (50,5%). Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι 2 στους 5 δεν γνωρίζουν την υπερτασική τους κατάσταση, και ενώ πολλοί από αυτούς έχουν διαγνωστεί με υπέρταση και λαμβάνουν θεραπεία, μόνο το 70% αυτών ελέγχει αποτελεσματικά την ΑΥ. (Magriplis et al., 2020)

1.6 Θεραπεία Αντιμετώπισης της Υπέρτασης

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τον νούμερο ένα παράγοντα θνησιμότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Είναι αποδεδειγμένο ότι η ΑΥ, ανεξαρτήτου ύπαρξης άλλων παραγόντων, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η συσχέτιση αυτή ενισχύεται όσο συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, η χοληστερόλη και άλλα. Έτσι, ήταν αναγκαίο να δημιουργηθεί μια κλίμακα υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ως επίπεδο πρόληψης, θεραπείας υπαρχόντων συννοσηροτήτων και κινητοποίησης των ασθενών. Για τον ελληνικό πληθυσμό, γίνεται υπολογισμός score βάσει του φύλου, των επιπέδων ΑΠ και ολικής χοληστερόλης και του καπνίσματος όπου δείχνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε μια δεκατία (Εικόνα 1.8).

Στον υπολογισμό αυτό δεν συμπεριλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και οι βλάβεις οργάνων-στόχων οι οποίοι με την ύπαρξή τους αυξάνουν επιπλέον τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Με τους δύο αυτούς παράγοντες οι κατηγορίες του score αλλάζουν με τέτοιο τρόπο όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 1.9.

Ο υπολογισμός του συνολικού κινδύνου θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι σημαντικός και πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ακόμη και για τη θεραπευτική γραμμή που θα ακολουθηθεί στον εκάστοτε ασθενή. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με αυξημένη φυσιολογική ΑΥ και χαμηλό score θα αντιμετωπιστεί αρχικά με υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές. Αν όμως είναι αυξημένο το score τότε μπορεί να χρειαστεί και φαρμακευτική αγωγή. (Εικόνα 1.10).



10-year risk of fatal cardiovascular disease by systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

Εικόνα 1.8: Υπολογισμός 10ετούς κινδύνου θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα για τον ελληνικό πληθυσμό (Panagiotakos et al., 2020)

TABLE 5. Ten year cardiovascular risk categories (Systematic COronary Risk Evaluation system)

Very high risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging .</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clinical CVD includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD ● Unequivocal documented CVD on imaging includes significant plaque (i.e. $\geq 50\%$ stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness ● Diabetes mellitus with target organ damage, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia ● Severe CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) ● A calculated 10 year SCORE of $\geq 10\%$
High risk	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Marked elevation of a single risk factor, particularly cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg) ● Most other people with diabetes mellitus (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk)
	Hypertensive LVH
	Moderate CKD (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)
	A calculated 10 year SCORE of 5-10 %
Moderate risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of ≥ 1 to $<5\%$ ● Grade 2 hypertension ● Many middle-aged people belong to this category
Low risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of $< 1\%$

Εικόνα 1.9: Κατηγορίες 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Williams et al., 2018)

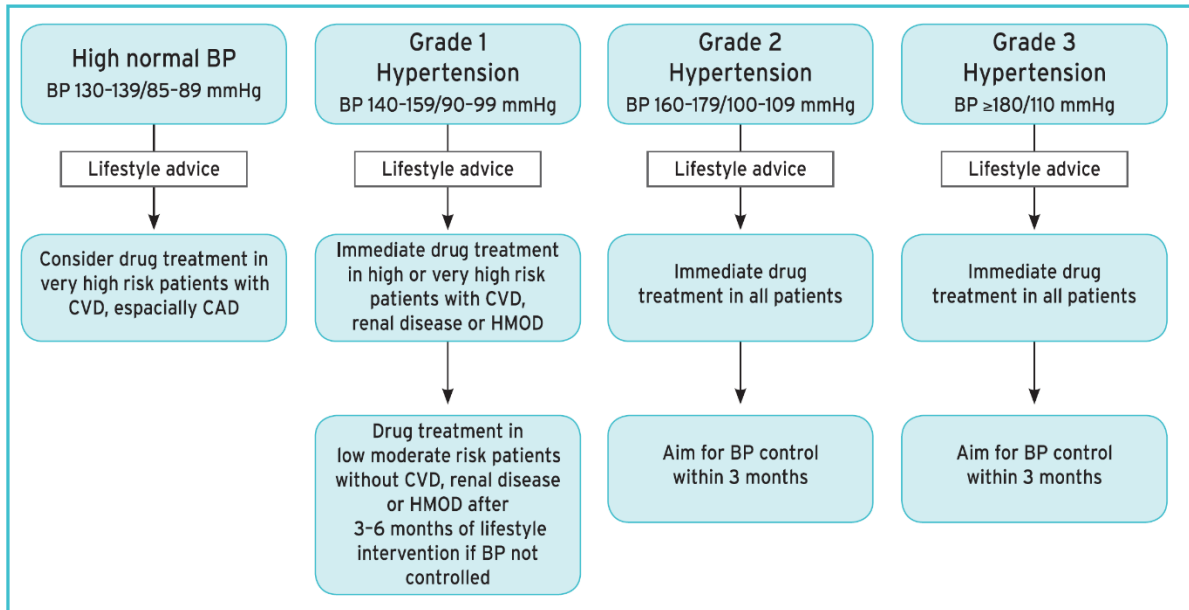


FIGURE 3 Initiation of blood pressure-lowering treatment (lifestyle changes and medication) at different initial office blood pressure levels. BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; HMOD, hypertension-mediated organ damage.

Εικόνα 1.10: Στρατηγικές μείωσης της ΑΠ (Williams et al., 2018)

Στις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές για μείωση της ΑΠ συμπεριλαμβάνονται:

- Διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους με στόχο ΔΜΣ=20-25 Kg/m² και περιφέρεια μέσης <94cm για τους άνδρες και <80cm για τις γυναίκες. Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί μέσω συνδυασμού περιορισμού συνολικών θερμίδων διατροφής και αύξησης φυσικής δραστηριότητας ανάλογα με τις προσωπικές, πολιτισμικές και θρησκευτικές προτιμήσεις του καθενός.
- Η διατροφή θα πρέπει να είναι πλούσια σε λαχανικά, φρέσκα φρούτα, ψάρι, ξηρούς καρπούς, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (ελαιόλαδο) και χαμηλή σε κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Επιπλέον, προτείνεται η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά. Διατροφικά σχήματα που έχουν προταθεί είναι η μεσογειακή διατροφή, η χορτοφαγική διατροφή και η δίαιτα DASH.

- Η συνολική κατανάλωση αλατιού προτείνεται να είναι έως 5γρ/ημέρα. Η κάλυψη του αλατιού θα πρέπει να τονίζεται ότι συμπεριλαμβάνει το αλάτι κατά το μαγείρεμα των τροφών καθώς και το «κρυφό» αλάτι που βρίσκεται μέσα στα τρόφιμα όπως στα αρτοσκευάσματα, τα τυριά και τα κονσερβοποιημένα προϊόντα.
- Το αλκοόλ καλό είναι να αποφεύγεται καθώς φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακής πίεσης. Για τα άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ, δεν θα πρέπει να ξεπερνάνε τις 14 μερίδες αλκοόλ για τους άνδρες και 8 μερίδες για τις γυναίκες την εβδομάδα και καλό θα είναι να αποφεύγουν την κατανάλωση περισσότερων μερίδων αλκοόλ μέσα σε μια ημέρα.
- Το κάπνισμα καλό είναι να αποφεύγεται και συστήνεται η παραπομπή των ασθενών σε προγράμματα απεξάρτησης από τον καπνό.
- Τέλος, συστήνεται η έναρξη μέτριας προς υψηλής έντασης φυσικής δραστηριότητας τουλάχιστον 30 λεπτά 5-7 φορές/εβδομάδα. Για τους υπερτασικούς, προτείνεται κυρίως η αερόβια άσκηση (π.χ. περπάτημα, ποδήλατο, κολύμβηση) και όχι ισομετρική άσκηση (π.χ. σανίδα) καθώς φαίνεται να οφείλεται για αύξηση της ΑΠ. Η καρδιακή συχνότητα κατά την άσκηση θα πρέπει να είναι στο 50-80% της μέγιστης με βάση την ηλικία όπου υπολογίζεται από τον τύπο Μέγιστη Καρδιακή Συχνότητα=220-ηλικία. Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι και παχύσαρκος, η ένταση της άσκηση θα πρέπει να είναι χαμηλή και με την πάροδο του χρόνου μέτρια. (HSC, 2021)

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, οι κατηγορίες είναι:

- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ)
- Ανταγωνιστές ασβεστίου
- Β-αποκλειστές
- Διουρητικά
- Α- αποκλειστές

Για την ΑΥ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ένα φάρμακο είτε συνδυασμός φαρμάκων για επίτευξη μέγιστου αποτελέσματος. Ανάλογα με την υποκείμενη παθοφυσιολογική διαταραχή πρέπει να επιλέγεται η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή, η οποία μπορεί να έχει δράση είτε στην ΚΠ είτε στις ΠΕ είτε και στα 2. Παράλληλα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και οι συννοσηρότητες του ασθενούς.

Μείωση CO	Διπλή επίδραση	Μείωση PVR
β-αποκλειστές	αΜΕΑ	αγγειοδιασταλτικά
θειαζιδικά	ΑΤ1 αποκλειστές	ανταγωνιστές
διουρητικά		ασβεστίου
(οξέως)	α-αποκλειστές	θειαζιδικά διουρ (χρόνια)

Εικόνα 1.11: Αιμοδυναμικές δράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων (Αντωννακούδης, 2004)

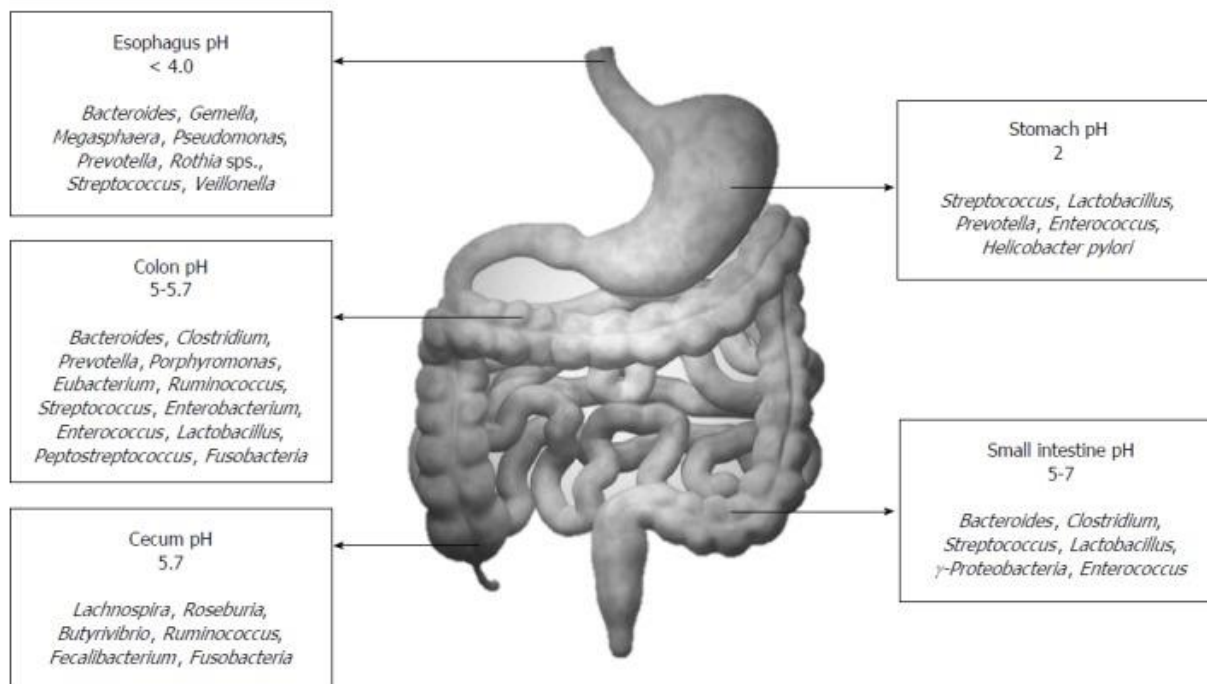
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΚΟΣΜΟΣ

2.1 Εντερικός μικροβιόκοσμος (EM)

Ο γαστρεντερικός σωλήνας του ανθρώπινου σώματος αποτελεί ένα περιβάλλον πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά και φιλοξενεί κατά προσέγγιση 100 τρισεκατομμύρια (10^{14}) μικρόβια. Αυτό μεταφράζεται ως περίπου 10 φορές περισσότερα μικροβιακά κύτταρα από τον αριθμό των ανθρώπινων κυττάρων και πάνω από 100 φορές μεγαλύτερη ποσότητα μικροβιακού γονιδιώματος σε σύγκριση με το ανθρώπινο. Η πλειοψηφία των μικροβίων αυτών βρίσκεται στο παχύ έντερο όπου οι πυκνότητες υπολογίζονται κοντά στα 10^{11} - 10^{12} κύτταρα/mL. Μαζί με όλα τα υπόλοιπα θηλαστικά στον πλανήτη, το ανθρώπινο έντερο αποτελεί σημαντικό μικροβιακό βιότοπο στη βιόσφαιρα μας. [(Ley et al., 2006), (Vallianou et al., 2020)]

Το έντερο παρουσιάζει μεγάλη αποκλειστικότητα στην αποίκισή του από μικρόβια. Η πλειοψηφία των μικροβίων του εντέρου αποτελείται από αυστηρά αναερόβια βακτήρια, τα οποία κυριαρχούν έναντι των προαιρετικά αναερόβιων και αερόβιων βακτηρίων κατά δύο έως τρεις τάξεις μεγέθους. Έτσι, το ανθρώπινο έντερο κυριαρχείται από μόνο 2 οικογένειες βακτηρίων – τα Bacteroidetes και Firmicutes – ενώ τα Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria, και Cyanobacteria υπάρχουν σε πολύ μικρές αναλογίες. Οι εκτιμήσεις του αριθμού των βακτηριακών ειδών που υπάρχουν στο ανθρώπινο έντερο ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών μελετών, αλλά έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι περιέχει 500 έως 1.000 είδη. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη ανάλυση

έδειξε ότι το συνολικό ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από περισσότερα από 35.000 βακτηριακά είδη. (Sekirov et al., 2010)



Εικόνα 2.1: Κατανομή του φυσιολογικού ανθρώπινου εντερικού μικροβιόκοσμου.

(Jandhyala et al., 2015)

Μέχρι πρότινος, υπήρχε η πεποίθηση ότι ο άνθρωπος γεννιέται χωρίς βακτήρια με πρόσφατες μελέτες να το αμφισβητούν. (Cresci & Bawden, 2015). Τα μικρόβια που κατοικούν στον εντερικό σωλήνα προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται, με το πρώτο περιβάλλον έκθεσης να είναι ο κόλπος της μητέρας με τον τοκετό, και μάλιστα τα βακτήρια Bacteroidetes και Firmicutes φαίνεται πως δεν αναπτύσσονται έξω από τον ξενιστή τους. (Ley et al., 2006). Από μελέτες έχει φανεί ότι τα μωρά που γεννιούνται με καισαρική τομή έχουν διαφορετικό και αλλοιωμένο πρότυπο αποικισμού βακτηρίων σε σχέση με τα παιδιά που γεννιούνται σε φυσιολογικό τοκετό, η οποία διαφορά ομαλοποιείται μέσα στα πρώτα 3 χρόνια ζωής του βρέφους (Stokholm et al.,

2016). Η ωριμότητα του εντερικού μικροβιώματος φαίνεται να γίνεται μέχρι την εφηβική ηλικία. (Vallianou et al., 2020)

Το οικοσύστημα του εντέρου είναι πολύ δυναμικό. Μέσα στο δομημένο εντερικό περιβάλλον, ορισμένα μικροβιακά μέλη λειτουργούν ως «εδραιωμένοι» κάτοικοι, ενώ άλλα θεωρούνται αλλοθόνια μέλη προερχόμενα από την τροφή, το νερό και διάφορες άλλες αλλαγές του περιβάλλοντος. Οι σχέσεις μεταξύ των μελών των μικροβίων και των ανθρώπων περιγράφονται συχνά ως κοινές (ο ένας συνεργάτης ωφελείται ενώ ο άλλος φαίνεται ανεπηρέαστος) παρά αμοιβαίος (και οι δύο σύντροφοι αντλούν όφελος). (Ley et al., 2006)

Το επιθήλιο του εντέρου έχει μεγάλη επιφάνεια, απαραίτητο για αποτελεσματική απορρόφηση και έκκριση. Αυτή η μεγάλη επιφάνεια παρουσιάζει την πρόκληση να διατηρήσει τη λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού και εκτιμάται ότι περίπου το 70% των ανοσοποιητικών κυττάρων του σώματος κατοικούν στο έντερο, αποτελώντας τον «λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το έντερο», ο οποίος μετριάξει τις συνεχείς αλληλεπιδράσεις των βακτηριακών κοινοτήτων και των υποπροϊόντων τους με το έντερο. Ο εντερικός μικροβιόκοσμος αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή για να το «εκπαιδεύσει». Αυτή η «εκπαίδευση», ξεκινά από την αρχή της γέννησης και συνεχίζεται μέχρι περίπου τα πρώτα 3 χρόνια ζωής. Το αποτέλεσμα είναι η συμβίωση μεταξύ της ανοσοποιητικής κατάστασης και του εντερικού μικροβιόκοσμου που είναι ευεργετική και ισορροπημένη και στις δύο πλευρές. Η συμβίωση αυτή είναι πολύ σταθερή, ώστε οι διαταραχές στο σύστημα να είναι γενικά μόνο βραχυπρόθεσμες. Υπάρχουν κίρκαδικοί και εποχιακοί ρυθμοί στον εντερικό μικροβιόκοσμο αλλά σε γενικές

γραμμές θεωρείται σταθερός. Παρατηρούνται διαφορές στον εντερικό μικροβιόκοσμο των ατόμων, τόσο μεταξύ ίδιων κοινοτήτων όσο και διαφορετικών. (Richards et al., 2017)

Η διατήρηση της ποικιλίας και της ισορροπίας των μικροβίων του εντέρου είναι το βασικό σημείο για την προαγωγή της ανθρώπινης υγείας. Η τροποποίηση της ποικιλομορφίας ή της δομής των μικροβίων του εντέρου είναι γνωστή ως δυσβίωση και μπορεί να επηρεάσει την υγεία του ξενιστή, καθώς συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, αθηροσκλήρωση και ΑΥ. (Vallianou et al., 2020). Πιο συγκεκριμένα, τα τελευταία δεδομένα από έρευνες δείχνουν ότι αλλαγές στην αναλογία των βακτηρίων Firmicutes (F) και Bacteroidetes (B), γνωστό ως λόγος F/B, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τις προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις. (Sanz & Moya-Pérez, 2014)

2.2 Ρόλος εντερικού μικροβιόκοσμου

Το εντερικό μικροβίωμα διατηρεί μια συμβιωτική σχέση με τον βλεννογόνο του εντέρου του ξενιστή του και προσδίδει σημαντικές ανοσολογικές, προστατευτικές, και μεταβολικές λειτουργίες του εντέρου στο υγιές άτομο. (Jandhyala et al., 2015).

Το ανθρώπινο έντερο έχει μήκος περίπου 9 μέτρα, διαθέτει διαφορετικές δομές, ανεξάρτητη λειτουργία, κινητικότητα και στρώματα βλέννης κατά το μήκος του. Έτσι, παρέχει ένα δυναμικό περιβάλλον και ποικίλες οικολογικές θέσεις για αποίκηση βακτηρίων, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται διαφορετικοί τύποι και κοινότητες βακτηρίων σε διαφορετικά επίπεδα σε όλο το μήκος του εντερικού σωλήνα. Από

ανοσολογική άποψη, οι μικροοργανισμοί θεωρούνται παθογόνοι από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και το ίδιο το έντερο τους αναγνωρίζει, εκκρίνει αντιμικροβιακές πρωτεΐνες με σκοπό να τους εξαλείψει. Ωστόσο, η πλειονότητα των βακτηρίων του εντέρου είναι μη παθογόνα και συνυπάρχουν με τα εντεροκύτταρα, αφού εγκαθιδρύονται σε συγκεκριμένα σημεία του εντέρου και αναπτύσσονται γρήγορα με σκοπό την μειωμένη έκπλυσή τους. [(Ley et al., 2006), (Jandhyala et al., 2015), (Vallianou et al., 2020)]

Στις προαναφερθείσες οικολογικές θέσεις δεν κατοικούν μόνο βακτήρια αλλά και ιοί, μύκητες και παράσιτα τα οποία μπορεί να προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον του ξενιστή όπως για παράδειγμα από την τροφή και το νερό. Το ανοσοποιητικό σύστημα του εντερικού μικροβιόκοσμου και του ξενιστή έχει εξελιχθεί από κοινού για να ζήσει σε μια συνεργατική σχέση με σκοπό, μεταξύ άλλων, την καταπολέμηση των διεισδυτικών παθογόνων μικροοργανισμών από το εξωτερικό περιβάλλον του ξενιστή. Έτσι, η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής ομοιόστασης στον ξενιστή. [(Jandhyala et al., 2015), (Vallianou et al., 2020)]

Τα βακτήρια που κατοικούν στο έντερο λαμβάνουν τα θρεπτικά συστατικά τους από υδατάνθρακες που καταλήγουν στο έντερο μέσω της διατροφής του ξενιστή. Η ζύμωση των υδατανθράκων, που διέφυγαν από την πέψη, και των άπεπτων ολιγοσακχαρίτων, από τους μικροοργανισμούς του παχέος εντέρου (κυρίως από τα Bacteroides) έχουν ως αποτέλεσμα τη σύνθεση λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (Short Chain Fatty Acids-SCFA) όπως βουτυρικό, προπιονικό και οξικό οξύ, τα οποία αποτελούν μορφή ενέργειας για τον ξενιστή. Από τη ζύμωση των υδατανθράκων και το μεταβολισμό των βακτηρίων παράγεται και οξαλικό οξύ το οποίο αντιμετωπίζεται από οργανισμούς όπως τα είδη Oxalobacter, Lactobacillus και Bifidobacterium, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο σχηματισμού

πέτρας οξαλικού οξέος στο νεφρό. Επιπλέον, τα βακτήρια του εντέρου φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπιδίων και πρωτεϊνών. [(Jandhyala et al., 2015), (Oniszczuk et al., 2021)]

Εκτός από τη συμμετοχή του ΕΜ στο μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση μικροθρεπτικών συστατικών, όπως βιταμίνης Κ και διαφόρων βιταμινών του συμπλέγματος Β. Επιπλέον, είναι αποδεδειγμένο ότι τα μέλη του γένους *Bacteroides* συνθέτουν συζευγμένο λινελαϊκό οξύ (CLA), απαραίτητο λιπαρό οξύ το οποίο δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός και είναι γνωστό ότι είναι έχει αντιθρομβωτικές, αντιβιοτικές, αντιδιαβητικό και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες. Έχουν επίσης την ικανότητα να αποσυμπιέζουν και να αφυδατώνουν τα πρωτογενή χολικά οξέα και να τα μετατρέπουν σε δευτερεύοντα χολικά οξέα δεοξυχολικά και λιθοκολικά οξέα στο ανθρώπινο κόλον. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι ο φυσιολογικός ΕΜ προσδίδει έναν υγιή μεταβολισμό στον ορό αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις του πυρουβικού οξέος, του κιτρικού οξέος, του φουμαρικού οξέος και του μηλικού οξέος, τα οποία είναι δείκτης αυξημένου ενεργειακού μεταβολισμού. Τέλος, ο ΕΜ έχει τη δυνατότητα να μετατρέπει τις πολυφαινόλες, οι οποίες παραμένουν αδρανείς στη διατροφή και παρέχονται μέσω φρούτων, λαχανικών και φυτικών προϊόντων (π.χ. τσάι, κρασί, κακάο) σε δραστικές ενώσεις μετά την απομάκρυνση του τμήματος σακχάρου. Τα τελικά ενεργά προϊόντα απορροφώνται από την πυλαία φλέβα και ταξιδεύουν σε άλλους ιστούς και όργανα, παρέχοντας έτσι αντιμικροβιακή και άλλη μεταβολική δράση. [(Jandhyala et al., 2015), (Oniszczuk et al., 2021)].

Η ικανότητα του ΕΜ να μεταβολίσει τα ξενοβιοτικά και τα φάρμακα αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά πριν από 40 χρόνια. Ένα αυξανόμενο πλήθος στοιχείων παρέχει τώρα

επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τον ρόλο του μικροβίου του εντέρου στον ξενοβιοτικό μεταβολισμό, ο οποίος θα μπορούσε να έχει βαθύ αντίκτυπο στη θεραπεία για διάφορες ασθένειες στο μέλλον. (Jandhyala et al., 2015).

2.3 Αξιολόγηση του εντερικού μικροβιώματος

Στο παρελθόν είχαν γίνει σημαντικές προσπάθειες για την καταγραφή των πληθυσμών των μικροβίων που υπάρχουν σε κάθε ανατομική περιοχή και ιδιαίτερα στο έντερο, με καλλιέργεια των βακτηρίων σε θρεπτικά υποστρώματα και την ακόλουθη απομόνωσή τους. Σήμερα, είναι πλέον γνωστό ότι μόνο το 20–40% των μικροβίων του ανθρώπινου σώματος μπορούν να καλλιεργηθούν. Το ενδιαφέρον για τις μικροχλωρίδες αναζωπυρώθηκε στη δεκαετία του 1990 λόγω της προόδου της (βιο-)τεχνολογίας, που παρείχε τη δυνατότητα να μελετηθούν και μικροοργανισμοί που δεν ήταν δυνατόν να καλλιεργηθούν. Οι σύγχρονες τεχνολογίες περιλαμβάνουν ποιοτικές και ποσοτικές τεχνικές που αναπτύχθηκαν τις δύο τελευταίες δεκαετίες και οι οποίες δεν απαιτούν καλλιέργεια και απομόνωση των μικροβίων. Οι τεχνολογίες αυτές αρχικά βασίζονταν σε μεθόδους DNA υβριδισμού ή PCR. Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η χρησιμοποίηση της μεθόδου ταξινόμησης των μικροβίων βάσει της αλληλουχίας του 16S rRNA γονιδίου, η οποία επέτρεψε λεπτομερή περιγραφή της σύνθεσης των μικροχλωρίδων και ιδιαίτερα εκείνης του εντέρου. Πιο πρόσφατα, η ανάπτυξη ταχέων και φθηνών μεθόδων προσδιορισμού της αλληλουχίας του DNA και η επεξεργασία του πλήθους των δεδομένων με προγράμματα βιοπληροφορικής έχει επιτρέψει τη μελέτη των μικροβιακών κοινοτήτων κατ' ευθείαν από το περιβάλλον τους χωρίς την ανάγκη καλλιέργειας και

απομόνωσης. Η μεταγονιδιωματική αυτή ανάλυση αποτελεί νέο και αποτελεσματικό εργαλείο για την ανάλυση των μικροβιακών κοινωσιών και παρέχει πληροφορίες για τη νουκλεοτιδική αλληλουχία των γονιδίων από το σύνολο του γονιδιώματος της μικροχλωρίδας. Η εν λόγω ανάλυση επιτρέπει λεπτομερειακή περιγραφή του συνόλου των γονιδίων που υπάρχουν σε μια συγκεκριμένη μικροχλωρίδα και την αναγνώριση του λειτουργικού και βιολογικού ρόλου των μικροχλωρίδων τόσο στη φυσιολογική όσο και στη νοσηρή κατάσταση στον άνθρωπο. Η έρευνα για το AM επεκτείνεται και συμπληρώνεται και από μεθόδους για το χαρακτηρισμό των πρωτεϊνών (πρωτεωμική ανάλυση) και των μεταβολικών διαδικασιών (μεταβολωμική). Οι νέες τεχνολογίες επέτρεψαν όχι μόνο τη μελέτη της σύνθεσης των μικροχλωρίδων, δηλαδή ποια είδη μικροβίων, σε ποια ποσότητα και πού βρίσκεται, αλλά και τη μελέτη μεταβολικών και άλλων λειτουργιών, την αλληλεπίδραση μικροβίων μεταξύ τους, την αλληλεπίδραση μικροβίων και ξενιστή, καθώς και των παραγόντων που επιδρούν στη διατήρηση των μικροχλωρίδων. (Mentis et al., 2013)

2.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τον EM

Ο EM επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες από την αρχή της ζωής του ανθρώπου. Παρόλο που υπήρχε η πεποίθηση ότι τα βρέφη γεννιούνται χωρίς αποικίες βακτηρίων στον οργανισμό τους, πιο πρόσφατες μελέτες το αμφισβητούν αυτό, αποδεικνύοντας την παρουσία μικροοργανισμών στον πλακούντα, στο αμνιακό υγρό και στον ομφάλιο λώρο. Υποτίθεται ότι με την κατάποση αμνιακού υγρού και των βακτηριδίων του στη μήτρα, το έμβρυο αρχίζει να αποικίζει την αναπτυσσόμενη γαστρεντερική οδό.

Το μεκόνιο, το πρώτο δείγμα κοπράνων για βρέφη, έχει επίσης αποδειχθεί ότι περιέχει μικροοργανισμούς. Συγκεκριμένα, το μεκόνιο από πρόωρα βρέφη δείχνει μια διαφορετική σύνθεση μικροβίων από εκείνη που παρατηρείται σε ένα δείγμα που αποκτήθηκε μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής, καταδεικνύοντας πώς γίνεται φυσιολογικός αποικισμός του εντέρου καθ' όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η απουσία αυτού του προοδευτικού αποικισμού θα μπορούσε να θέσει τα πρόωρα βρέφη σε κίνδυνο για διάφορες γαστρεντερικές λοιμώξεις. (Cresci & Bawden, 2015)

Παρά την έκθεση στη μήτρα, η πλειονότητα των μικροβίων που θα αποικίσουν το έντερο του βρέφους αποκτώνται μετά τον τοκετό, με διαφορές να παρατηρούνται στα νεογέννητα που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό (κυρίως παρατηρούνται *Lactobacillus* και *Prevotella*) σε σχέση με αυτά που γεννιούνται με καισαρική τομή (κυριαρχούν τα *Streptococcus*, *Corynebacterium* και *Propionibacterium*). (Jandhyala et al., 2015).

Από την πρώτη στιγμή σίτισης του βρέφους παρατηρούνται αλλαγές στον αποικισμό του εντέρου. Ο θηλασμός, ο απογαλακτισμός, και η διαδοχική εισαγωγή διαφόρων τύπων τροφής επηρεάζουν αντίστοιχα τον ΕΜ και το ανοσοποιητικό σύστημα. Στην αρχή, το έντερο αποικίζεται κυρίως από αερόβιους οργανισμούς, όπως τα εντεροβακτήρια, οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι, πολλοί από τους οποίους έχουν τη δυνατότητα να είναι παθογόνοι. Αυτοί οι πρώτοι αποικιστές αρχίζουν να αλλάζουν το περιβάλλον του εντέρου, ανοίγοντας το δρόμο για τον αποικισμό από μια ολοένα και πιο αναερόβια κοινότητα μικροβίων. [(Cresci & Bawden, 2015), (Jandhyala et al., 2015)]

Η διατροφή των βρεφών επηρεάζει την ποικιλομορφία του ΕΜ. Είναι σημαντικό να κατανοηθεί η επίδραση του μητρικού γάλακτος και της τροφής στον ΕΜ, καθώς υπήρχε μια αυξανόμενη τάση απομάκρυνσης από το θηλασμό από τις σύγχρονες μητέρες. Εκτός

από την ικανοποίηση των διατροφικών και φυσιολογικών απαιτήσεων του βρέφους, το μητρικό γάλα περιέχει επίσης αρκετές βιοδραστικές ενώσεις που δεν είναι διαθέσιμες στις τροφές. Το μητρικό γάλα δεν είναι αποστειρωμένο καθώς περιέχει έως και 600 διαφορετικά είδη βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των ευεργετικών *Bifidobacterium breve*, *B. teencentis*, *B. longum*, *B. bifidum* και *B. dentium*. Εκτός από τη λακτόζη, το υδατανθρακικό συστατικό του ανθρώπινου γάλακτος περιέχει επίσης άπεπτες γλυκάνες που ονομάζονται ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος. Οι ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος είναι άπεπτα πολυμερή που σχηματίζονται από μικρό αριθμό διαφορετικών μονοσακχαριτών που χρησιμεύουν ως πρεβιοτικά διεγείροντας επιλεκτικά την ανάπτυξη των μελών του γένους *Bifidobacterium*. Τα *Bifidobacteria* έχουν συνδεθεί με την ενίσχυση της προστασίας του βλεννογόνου του εντέρου μέσω δραστηριοτήτων έναντι παθογόνων και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης A που σχετίζεται με τη ρύθμιση του εντερικού ανοσοποιητικού συστήματος. Επομένως, ο ανώμαλος αποικισμός των μικροβίων του εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε παιδιατρικές ασθένειες λόγω κακής ανοσίας. Τα βρέφη που τρέφονται με φόρμουλα εμφανίζουν αποικίες *Enterococcus*, *Enterobacteria*, *Bacteroides*, *Clostridia* και άλλων αναερόβιων *Streptococcus*, ενώ στα βρέφη που θηλάζουν κυριαρχούν τα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. (Schwartz et al., 2012)

Με την αύξηση της ηλικίας παρουσιάζονται διαφορές στον αποικισμό των βακτηρίων. Μέχρι και το 3ο έτος ζωής του βρέφους και με τον πρωτογενή εμβολιασμό που γίνεται, ο EM αποκτά 40% -60% ομοιότητα με αυτόν των ενηλίκων. Ο EM που κυριαρχείται από το *Bifidobacterium* του βρέφους αλλάζει σε μικρόβια που κυριαρχούνται από *Bacteroides* και *Firmicutes* του ενήλικα. Αυτή η κατανομή παραμένει αρκετά σταθερή καθ' όλη την

ενηλικίωση, ελλείπει διαταραχών. Το μικρόβιο του εντέρου σε μεγάλο βαθμό ξεκουράζεται σε σταθερή κατάσταση από την 3η έως την 7η δεκαετία της ζωής, παρόλο που οι αναλογίες των *Bifidobacteria*, *Firmicutes* και *Fecalibacterium prausnitzii* τείνουν να μειώνονται με αύξηση των *E. coli*, *Proteobacteria* και *Staphylococcus*. Η μείωση της οδοντοστοιχίας, της λειτουργίας των σιελογόνων, της πέψης και του χρόνου εντερικής διέλευσης μπορεί να επηρεάσει τον ΕΜ κατά τη γήρανση. Υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στο μικρόβιο στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τους νεαρούς ενήλικες, με τις σχετικές αναλογίες των *Bacteriodes* να κυριαρχούν στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με τις υψηλότερες αναλογίες των *Firmicutes* σε νεαρούς ενήλικες. Οι ηλικιωμένοι σημειώνεται επίσης ότι έχουν σημαντικές μειώσεις στα *Bifidobacteria*, *Bacteriodes* και *Clostridium cluster*. [(Cresci & Bawden, 2015), (Jandhyala et al., 2015)]

Η δίαιτα έχει αναδειχθεί ως ένας από τους κυριότερους παράγοντες στην επιρροή του ΕΜ. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές και εποχιακές διακυμάνσεις στον ΕΜ. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές συσχετίστηκαν επίσης με μια διαφορά στα διατροφικά πρότυπα.. Ο μικροβιακός εμπλουτισμός έχει συσχετιστεί με δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες σε σύγκριση με μια δυτική διατροφή πλούσια σε λιπαρά, σάκχαρα και ζωικές πρωτεΐνες και χαμηλή φυτικές ίνες. Τα άτομα που καταναλώνουν δίαιτα με βάση φυτικά προϊόντα έχουν μεγαλύτερη αφθονία των αδιάλυτων υδατανθράκων που μεταβολίζονται τους οργανισμούς του *Firmicutes* phylum όπως το *Ruminococcus bromii*, το *Roseburia* και το *Eubacterium rectale*. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η 4-ήμερη χορήγηση ζωικής διατροφής είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αφθονίας των *Firmicutes*. και μια αύξηση σε αυτή των ανθεκτικών στη χολή οργανισμών όπως το *Alistipes* sp. και *Bacteroides* sp. (φύλο *Bacteroidetes*) and *Bilophila*

sp. (φύλο Proteobacteria). Αυτό δείχνει ότι ακόμη και πολύ σύντομοι διατροφικοί χειρισμοί μπορούν να έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο στο μικροβιοτικό έντερο. Η επίδραση της διατροφής στον EM θα αναλυθεί εκτενώς στο κεφάλαιο 3. [(Cresci & Bawden, 2015), (Jandhyala et al., 2015)]

Μέρος της καθημερινότητας του ανθρώπου αποτελεί και η φυσική δραστηριότητα. Η τακτική άσκηση έχει αντιφλεγμονώδη δράση που βελτιώνει το ανοσολογικό προφίλ του ατόμου και μειώνει την πιθανότητα προσβολής του εντέρου από παθογόνα μικρόβια. Σε αντίθεση με τα οφέλη της τακτικής άσκησης, η παρατεταμένη υπερβολική άσκηση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εντερική λειτουργία. Καθώς η άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένη εντερική υποδιάχυση, μπορεί να προκληθεί εντερική ισχαιμία. Η αυξημένη εντερική διαπερατότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ευαισθησία του εντέρου και την αύξηση της πιθανότητας δυσβίωσης. (Cresci & Bawden, 2015)

Τέλος, η δομή της κοινότητας του εντέρου επηρεάζεται από τη λήψη φαρμάκων, αλλά επηρεάζει και το μεταβολισμό των φαρμάκων (π.χ. σουλφασαλαζίνη). Οι αντιβιοτικές θεραπείες δεν στοχεύουν μόνο παθογόνους μικροοργανισμούς. Τα περισσότερα αντιβιοτικά έχουν δραστηριότητα ευρέος φάσματος, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία πολλών ασθενειών. Έτσι, επηρεάζονται επίσης τα σχετικά μέλη των μικροβίων, αφήνοντας μια μόνιμη αρνητική επίδραση στην μικροβιακή κοινότητα του εντέρου πολύ μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά μπορούν επίσης να προωθήσουν την επέκταση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών που μπορούν να λειτουργήσουν ως δεξαμενή για γονίδια αντίστασης στο μικροπεριβάλλον του εντέρου. Οι μεταβολές της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου μπορούν να

οδηγήσουν σε δυσρύθμιση της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού ξενιστή και σε αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες.

Οι αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία των μικροβίων του εντέρου μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά δημιουργούν ένα μεταβολικό περιβάλλον που ευνοεί τη βλάστηση και τον αποικισμό του *C. difficile* και τη σχετική λοιμώδη διάρροια αλλά και *Salmonella typhimurium*. Η επαναλαμβανόμενη χρήση αντιβιοτικών είναι συχνά απαραίτητη για τη θεραπεία επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων *Clostridium difficile* που δυστυχώς προκαλεί περαιτέρω διαταραχή ενός ανισορροπημένου μικροβίου. Μεταβολές που προκαλούνται από αντιβιοτικά που είναι σημαντικές για τη μικροβιακή ρύθμιση της ανοσίας του ξενιστή περιλαμβάνουν απώλεια βακτηριακών προσδεμάτων που αναγνωρίζονται από τον ξενιστή, απώλεια συγκεκριμένων βακτηριακών σημάτων και μεταβολές στους μεταβολίτες που παράγονται από τα μικροβιοτικά όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι επιδράσεις της χορήγησης αντιβιοτικών δεν περιορίζονται στη χορήγηση από το στόμα, καθώς παρατηρούνται αλλαγές στον ΕΜ μετά τη χρήση και ενδοφλέβιων αντιβιοτικών. [(Cresci & Bawden, 2015), (Jandhyala et al., 2015)]

2.5 Θεραπεία δυσβίωσης

Η βελτίωση της εντερικής δυσβίωσης μπορεί να γίνει με τρόπο άμεσο και έμμεσο. Ο άμεσος τρόπος περιλαμβάνει δύο διαδικασίες: (1) την από του στόματος χορήγηση συγκεκριμένων βακτηριακών στελεχών και (2) με την μεταμόσχευση κοπράνων με μικρόβια. Ο έμμεσος τρόπος περιλαμβάνει αλλαγές στις συνήθειες, όπως στη διατροφή, και λήψη πρεβιοτικών. (Vallianou et al., 2020)

Η μεταμόσχευση κοπράνων (FMT) είναι η διαδικασία με την οποία ένα ομογενοποιημένο δείγμα κοπράνων από έναν υγιή δότη χορηγείται στον γαστρεντερικό σωλήνα ενός ατόμου. Το FMT έχει αποδειχθεί ότι είναι μια επιτυχής επιλογή θεραπείας για την εξάλειψη της υποτροπιάζουσας και ανθεκτικής λοίμωξης από *C. difficile* και για την αποκατάσταση μιας υγιούς αποικίας σε ορισμένους ασθενείς. Με τα ποσοστά πρωτογενούς θεραπείας 91% και δευτεροβάθμιας θεραπείας 98%, το FMT αποκτά αυξημένο ενδιαφέρον μεταξύ των ερευνητών ως επιλογή θεραπείας για άλλες γαστρεντερικές διαταραχές. (Cresci & Bawden, 2015)

Τα προβιοτικά (αρχαία ελληνικά; πρό+βίος δηλαδή προωθώ+ζωή) ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη για την υγεία στον ξενιστή». Μπορούν να ληφθούν είτε μέσω συμπληρώματος είτε μέσω προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως γιαούρτι, κεφίρ, λάχανο τουρσί, τέμπε και κίμτσι, τα οποία αποτελούν μέρος της ανθρώπινης διατροφής σε διάφορους πολιτισμούς. Σύμφωνα με την τρέχουσα κατάσταση γνώσης, τα προβιοτικά περιλαμβάνουν βακτήρια (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, some *Streptococcus*, *Enterococcus*,

Escherichia coli) αλλά και ζύμη (Saccharomyces). Προκειμένου να έχουν θετικό αντίκτυπο, τα προβιοτικά πρέπει να αναστέλλουν χημικά ή φυσικά την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων (π.χ. Enterococcus faecalis, Salmonella enterica subsp. Enterica serotype Enteritidis, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus και E. coli) ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να διεγείρουν την ανάπτυξη ευεργετικών μικροοργανισμών. Η θεραπευτική δόση είναι των ζωντανών κυττάρων είναι 10⁸-10⁹ κύτταρα σε 1 mL ή 1 g προϊόντος, η οποία μπορεί να καλυφθεί ακόμη και με τρόφιμα πλούσια σε προβιοτικά αρκεί οι περιεχόμενοι μικροοργανισμοί να είναι ανθεκτικοί στη δράση του γαστρικού χυμού και των χολικών αλάτων. Αφού περάσουν από αυτό το χημικό φράγμα, τα προβιοτικά πρέπει στη συνέχεια να προσκολληθούν στην επιφάνεια του εντέρου, ώστε να μπορούν να πραγματοποιηθούν οι λειτουργίες που προάγουν την υγεία. (Oniszczuk et al., 2021) Πέρα από τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι πρέπει να λαμβάνονται με μέτρο, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη επίσημες οδηγίες για κάποιο νόσημα όπου να συστήνονται σαν θεραπεία, και να αξιολογείται πολύ σωστά η χορήγησή τους σε ασθενείς ανοσοκατεσταμένους.

Η προσθήκη ενός πρεβιοτικού θα μπορούσε ενδεχομένως να αυξήσει την επίδραση των προβιοτικών, και οι συνδυασμοί πρεβιοτικών και προβιοτικών ονομάζονται συμβιοτικά. Τα πρεβιοτικά ορίζονται ως συστατικά τροφίμων που περιέχουν μη εύπεπτους ολιγοσακχαρίτες (π.χ. πολυσακχαρίτες όμως άμυλο, πηκτίνη και δεξτρίνη, ολιγοσακχαρίτες όπως γαλακτοολιγοσακχαρίτες), δηλαδή είναι ουσίες και όχι μικροοργανισμοί. Τα πρεβιοτικά έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν την ανθρώπινη υγεία ελέγχοντας την ισορροπία του EM. Ζυμώνονται από τα βακτήρια του εντέρου και

παράγουν SCFA π.χ. προπιονικό, βουτυρικό και οξικό, τα οποία έχουν πολλά θετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης της ακεραιότητας της εντερικής μεμβράνης και της απορρόφησης μετάλλων, μείωση τόσο των γλυκαιμικών επιπέδων όσο και του σωματικού βάρους, βελτιωμένη ανοσία και διαμόρφωση μεταβολικών, βελτίωση σε καρδιαγγειακούς και φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Επίσης, η πρόσληψη πρεβιοτικών ευνοεί την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, όπως το *Lactobacillus* και το *Bifidobacterium*, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αναστολή του πολλαπλασιασμού των παθογόνων βακτηρίων. Λόγω του οφέλους στην ανθρώπινη υγεία, τα πρεβιοτικά χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο από τη βιομηχανία τροφίμων ως λειτουργικά συστατικά, καθώς αυτές οι ενώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεταξύ άλλων στην παραγωγή ψωμιού ολικής αλέσεως, ράβδων δημητριακών, σοκολάτας, γαλακτοκομικών προϊόντων κ.ά. Η κάλυψη των πρεβιοτικών στην καθημερινότητα μπορεί να γίνει και μέσω χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής τα οποία περιέχουν συνήθως ινουλίνη ή ολιγοφρουκτόζη. [(Jandhyala et al., 2015), (Oniszczyk et al., 2021)]

Η σύνθεση του EM διαμορφώνεται από έναν συνδυασμό παραγόντων τρόπου ζωής, καταστάσεων υγείας και χρήσης φαρμάκων. Όσον αφορά τη διατροφή, φαίνεται ότι η DASH και η μεσογειακή διατροφή βελτιώνουν μεταξύ άλλων και τον EM. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις είναι πολύπλευρες, είναι δύσκολο να επισημανθεί ποιοι μηχανισμοί εξηγούν τα ευεργετικά αποτελέσματα. Οι περισσότερες μελέτες είναι σε ζώα, λίγες μόνο σε ανθρώπους, με αποτέλεσμα να χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε ανθρώπους ώστε να αξιολογηθεί η λειτουργικότητα των μικροβίων. (Vallianou et al., 2020)

2.6 Δυσβίωση και Αρτηριακή Υπέρταση

Όπως ήδη αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, πολλοί παράγοντες (γενετικοί και επιγενετικοί) συμβάλλουν στην αύξηση της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένου του ΣΡΑΑ και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τα τελευταία χρόνια, οι έρευνες έχουν δώσει στοιχεία που συσχετίζουν τον ΕΜ και τις αλλαγές που προκαλεί στη ρύθμιση της ΑΥ.

Τα SCFA που παράγονται μέσω των εντερικών βακτηρίων από την πέψη των άπεπτων υδατανθράκων είτε απεκκρίνονται στα κόπρανα είτε αξιοποιούνται από το επιθήλιο του εντέρου για διάφορες διεργασίες. Σκοπός είναι η μεγιστοποίηση της απορρόφησης των SCFA από τον αυλό του εντέρου. Τα κυρίαρχα βακτήρια που παράγουν οξικό οξύ είναι *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium* pp., *A. muciniphila*, κ.λπ., ενώ το προπιονικό οξύ παράγεται από *Bacteroides* spp., *Salmonella* spp., *Dialister* spp., *Veillonella* spp., *Roseburia* spp., *Coprococcus* catus, *Blautia obeum*. Οι οικογένειες *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* και *Acidaminococcaceae* παράγουν κυρίως βουτυρικό οξύ στο έντερο. (Duttaroy, 2021). Το βουτυρικό οξύ χρησιμεύει ως πηγή ενέργειας για να κύτταρα του εντέρου και απορροφάται σε πολύ μικρές αναλογίες ενώ το μεγαλύτερο μέρος του οξικού και προπιονικού οξέος απορροφάται από το έντερο με αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις οξικού και προπιονικού στο πλάσμα είναι πολύ υψηλότερες από τα επίπεδα βουτυρικού. Τα SCFA συνδέονται με υποδοχείς GPCR, συμπεριλαμβανομένων των Gpr41, Gpr43, Olfr78 και Gpr109a, και φαίνεται να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στην μεταβολή της ΑΠ. (Tanaka & Itoh, 2019) Πιο αναλυτικά, μέσω της σύνδεσής των με τον υποδοχέα Gpr43, ο οποίος εκφράζεται σε διάφορους ιστούς όπως οι νεφρικές αρτηρίες, προκαλείται αγγειοδιαστολή προκαλώντας μείωση της

ΑΠ. Αντίθετα, μέσω της σύνδεσης με τον υποδοχέα Olf78 προκαλείται έκκριση ρενίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ. Από μελέτες σε ανθρώπινα ανάλογα φαίνεται ότι η επίδραση στον υποδοχέα Gpr43 γίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι στον Olf78 οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα SCFA μπορούν να μειώσουν την ΑΠ. Οι μελέτες σε ανθρώπους για την επίδραση των SCFA είναι σπάνιες αλλά φαίνεται πως η αυξημένη απέκκριση SCFA στα κόπρανα συνδέεται με υψηλή ΑΠ. (Verhaar et al., 2020). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι παρατηρούνται αλλαγές στον ΕΜ μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μείωση των Firmicutes και αύξηση των Bacteroidetes. (Tanaka & Itoh, 2019) Αυτή η αλλαγή στην αναλογία των βακτηρίων σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή οξικού και βουτυρικού οξέος. Έτσι φαίνεται ότι ο λόγος Firmicutes προς Bacteroidetes (F/B) σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΥ. (Santisteban et al., 2016). Επιπλέον, το βουτυρικό οξύ έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Τέλος, τα SCFA εμπλέκονται στην επικοινωνία του εντέρου-εγκεφάλου. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα οξικού οξέος στο παχύ έντερο μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης μέσω παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης. (Verhaar et al., 2020)

Η επικοινωνία εντέρου-εγκεφάλου διεγείρει τη συμπαθητική ενεργοποίηση και επομένως παίζει ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης. Το ΕΜ παράγει αγγειοδραστικές ορμόνες συμπεριλαμβανομένων της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και κατά συνέπεια την αγγειοσύσπαση και την εμφάνιση ΑΥ. (Tanaka & Itoh, 2019). Η αυξημένη συμπαθητική κίνηση μετατοπίζει τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών σε μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση και η απελευθέρωση αυτών των ανοσοκυττάρων συμβάλλει στην περαιτέρω ανάπτυξη της υπέρτασης. (Verhaar et al., 2020)

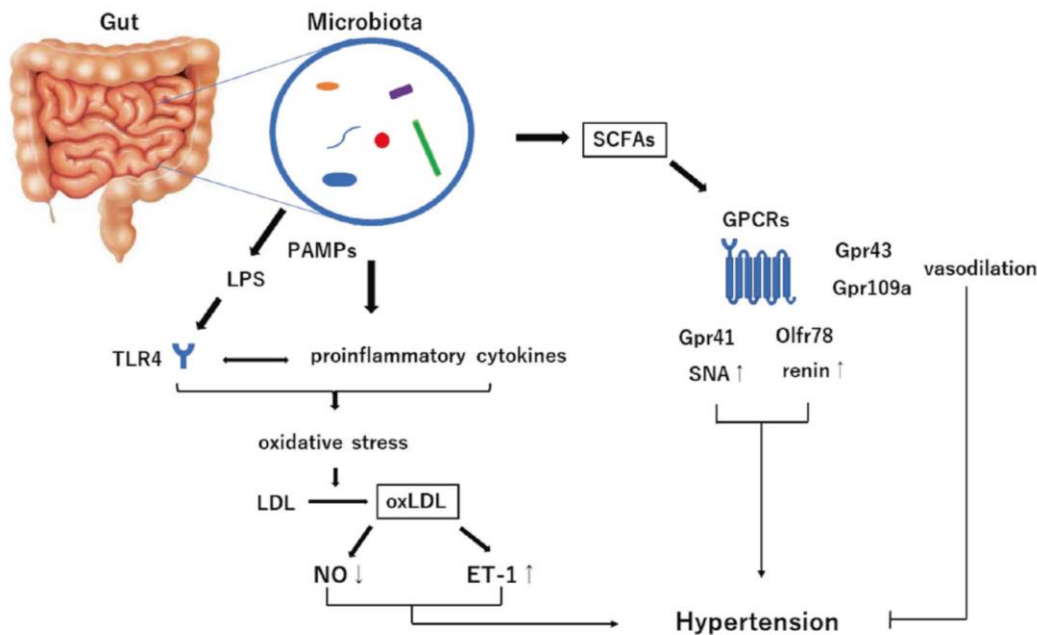


Fig. 1 Gut microbiota and possible mechanisms for hypertension. PAMPs pathogen-associated molecular patterns, LPS lipopolysaccharide, TLR4 toll-like receptor 4, LDL low-density-lipoprotein, oxLDL oxidized low-density-lipoprotein, NO nitric oxide, ET-1 endothelin-1, SCFAs short-chain fatty acids, GPCRs G-protein-coupled receptors, SNA sympathetic nerve activity

Εικόνα 2.2: Μηχανισμοί συσχέτισης του ΕΜ και της εμφάνισης ΑΥ. (Oyama & Node, 2019)

Τα μικρόβια του εντέρου μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη διαπερατότητα του εντέρου και επομένως να επηρεάσουν την έκταση στην οποία απορροφώνται οι μεταβολίτες και οι ενδοτοξίνες. Το φράγμα του εντερικού επιθηλίου αποτελείται κυρίως από υδρόφοβα εντεροκυττάρια. Το επίπεδο διαπερατότητας μπορεί να επηρεαστεί από διαιτητικούς παράγοντες, αλλά και από την οδό ζονουλίνης. Η ζονουλίνη εκκρίνεται από το βασικό έλασμα του εντερικού επιθηλίου και δεσμεύει τα εντεροκύτταρα για να ξεκινήσει μια πολύπλοκη ενδοκυτταρική οδό σηματοδότησης που τελικά φωσφορυλιώνει τη στενή σύνδεση, με αποτέλεσμα τη διαπερατότητα της παρακυτταρικής οδού. Τα μικροβιώματα του εντέρου όπως το *Vibrio cholerae* φαίνεται να εκμεταλλεύονται αυτήν τη φυσιολογική

οδό εκκρίνοντας τοξίνη zona occludens, ένα ομόλογο ζονουλίνης που έχει παρόμοια επίδραση. Συνέπεια της υψηλότερης διαπερατότητας του εντέρου είναι η αυξημένη μετατόπιση ορισμένων μεταβολιτών και ενδοτοξινών στην πύλη και τη συστηματική κυκλοφορία, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν περαιτέρω ενίσχυση της διαπερατότητας του εντέρου. Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), επίσης γνωστοί ως ενδοτοξίνες, μπορούν να βρεθούν στην εξωτερική μεμβράνη αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, τα πιο άφθονα βακτήρια του μικροβίου του εντέρου. Όταν μετατοπίζεται από το έντερο στην κυκλοφορία, το LPS σχηματίζει ένα σύμπλοκο με πρωτεΐνη δέσμευσης LPS (LBP) που μπορεί να συνδεθεί με το CD14 σε μονοκύτταρα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF- α , ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ιντερλευκίνη-6 (IL-6), με τη μεσολάβηση του συμπλόκου υποδοχέα MD2 / TLR4. Το βουτυρικό αποδείχθηκε ότι εξασθενεί τα προφλεγμονώδη αποτελέσματα της διέγερσης LPS. Οι LPS είναι γνωστό ότι προκαλούν συστηματική φλεγμονή και έχει αποδειχθεί ότι έχουν τόσο μεταβολικά όσο και καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Υπάρχει ένας περιορισμένος αριθμός μελετών που υποδηλώνουν ότι το συστηματικό LPS θα μπορούσε να έχει προφλεγμονώδη, συμπαθητική ενεργοποίηση και νευροφλεγμονώδη αποτελέσματα, τα οποία είναι όλα σχετικά με την παθογένεση υπέρτασης. (Verhaar et al., 2020). το βουτυρικό μπορεί να εμποδίσει τη μετατόπιση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS). (de la Cuesta-Zuluaga et al., 2019)

Η δυσβίωση μπορεί να προωθήσει την οξειδωση της LDL σε oxLDL. Έτσι, η δυσβίωση συμβάλλει επίσης στην υπέρταση μέσω της αγγειοσυστολής που προκαλείται από το oxLDL. Τα υψηλότερα επίπεδα του oxLDL συμβάλλουν στην υπέρταση αναστέλλοντας τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και την ενδοθηλίνη-1. Το NO, ένα σημαντικό

αγγειοδιασταλτικό, παράγεται από 1-αργινίνη με NO συνθάση. Το oxLDL μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση μειώνοντας την παραγωγή NO και έτσι μειώνει την αγγειοδιαστολή. Η ενδοθηλίνη-1 παίζει καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της αγγειακής έντασης και της ομοιόστασης του καρδιαγγειακού συστήματος. Η ενδοθηλίνη-1 παράγει αγγειοδιαστολή σε χαμηλά επίπεδα ενεργοποιώντας την παραγωγή του ενδοθηλιακού υποδοχέα B και NO, αλλά προκαλεί αγγειοσυστολή σε υψηλά επίπεδα αυξάνοντας το επίπεδο oxLDL μέσω ενεργοποίησης του ενδοθηλιακού υποδοχέα A. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ της δυσβολίας του εντέρου και της υπέρτασης απαιτεί περαιτέρω μελέτη για οριστικά συμπεράσματα. (Duttaroy, 2021)

2.7 Αντιυπερτασικά Φάρμακα και Αλλαγές στον Εντερικό Μικροβιόκοσμο

Τα βακτήρια του εντέρου μπορούν να ασκήσουν μεταβολικές ικανότητες στο γαστρεντερικό σωλήνα, οι οποίες ρυθμίζουν τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των στοματικών χορηγούμενων φαρμάκων, παρόλο που το ήπαρ είναι το κύριο όργανο μεταβολισμού των περισσότερων φαρμάκων. (Ahn et al., 2020) Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί παραπάνω από 40 ουσίες που επηρεάζονται -αυξάνοντας την τοξικότητα και αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα- από τον ΕΜ, συμπεριλαμβανομένου φαρμάκων για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νόσων. Για παράδειγμα, το φάρμακο διγοξίνη, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών, μπορεί να μειωθεί η αποτελεσματικότητά του από το στέλεχος DSM2243 του *Actinobacterium Eggerthella lenta* (*E. lenta*). Αν και η αργινίνη από τη διατροφική πρωτεΐνη μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη του *E. Lenta*, η αργινίνη απέτρεψε επίσης την απενεργοποίηση της διγοξίνης μειώνοντας την έκφραση του γονιδίου καρδιακής γλυκοσίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η φαρμακοκινητική μπορεί να επηρεαστεί από αλληλεπιδράσεις μεταξύ συγκεκριμένων βακτηριακών στελεχών και της διατροφής του ξενιστή. (Marques et al., 2018)

Οι κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι οι εξής: (1) ο ΕΜ μπορεί να παράγει ένζυμα που αποικοδομούν ή τροποποιούν τη χημική δομή των φαρμάκων, οδηγώντας στον μεταβολισμό τους στο γαστρεντερικό σωλήνα, και 2) ο ΕΜ μπορεί επίσης να παράγει μικροβιακούς μεταβολίτες που ανταγωνίζονται τα μόρια των φαρμάκων. Επομένως, τυχόν διαταραχές στο περιβάλλον των μικροβίων του εντέρου επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων, είτε άμεσα είτε έμμεσα. (Ahn et al., 2020)

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα είναι μία από τις πρωταρχικές θεραπείες που χορηγούνται άμεσα για τη θεραπεία της υπέρτασης. Υπάρχουν πολλές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, τα οποία μειώνουν την αρτηριακή πίεση με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως θειαζιδικά διουρητικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης (ACE), ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II και β-αναστολείς. Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες έχουν συσχετίσει την αλλαγή στα βακτήρια του εντέρου και τη δράση φαρμάκων. Η μελέτη των Yoo et al. σε αρουραίους έδειξε ότι η συγχορήγηση αμπικιλίνης (αντιβιοτικό ευρέου φάσματος) και αμλοδιπίνης (αναστολέας διαύλων Ca) αύξησε σημαντικά την συγκέντρωση αμλοδιπίνης στο αίμα κατά 133%. (Yoo et al., 2016). Μια άλλη μελέτη, έδειξε ότι η εναλαπρίλη (αναστολέας ACE) αυξάνει την αιμάτωση του εντέρου και βελτιώνει τον εντερικό φραγμό. Η προπρανόλη (β-αποκλειστής) αναστέλλει τη βακτηριακή μετατόπιση βελτιώνοντας την εντερική λειτουργία. (Naqvi et al., 2021).

Τα μικροβιοτικά του εντέρου διαθέτουν διάφορες και εκτεταμένες δυνατότητες βιομετασχηματισμού για μεταβολισμό των ξενοβιοτικών ενώσεων.. Εάν ο EM εμπλέκεται πράγματι σε αποκρίσεις φαρμάκων στην υπέρταση, η επισήμανση των συγκεκριμένων στελεχών είναι απαραίτητη για την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΔΥΣΒΙΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

3.1 Φυτικές ίνες

Οι φυτικές ή διαιτητικές ίνες ορίζονται ως οι άπεπτοι από το λεπτό έντερο, διαλυτοί ή αδιάλυτοι, υδατάνθρακες προερχόμενοι από την κατανάλωση τροφής, βάσει της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration – FDA). (McKeown et al., 2021). Οι φυτικές ίνες ταξινομούνται βάσει των μονομερών μονάδων και διακρίνονται σε πολυσακαρίτες (αποτελούνται τουλάχιστον από 10 μονομερείς μονάδες) και ολιγοσακχαρίτες (αποτελούνται από 3 έως 9 μονομερείς μονάδες). Μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω και με βάση τη διαλυτότητά τους, το ιξώδες και τη δυνατότητα ζύμωσης. (Merra et al., 2021). Παραδείγματα φυτικών είναι το ανθεκτικό άμυλο, η ινουλίνη, οι πηκτίνες και η β-γλυκάνη και βρίσκονται κυρίως σε φρούτα, λαχανικά, σε προϊόντα ολικής άλεσης και βρώμης. (Mu et al., 2020). Οι φυτικές ίνες υψηλότερου μοριακού βάρους ζυμώνονται πιο αργά από αυτές χαμηλού μοριακού βάρους, προκαλώντας λιγότερο φούσκωμα, κάτι που μπορεί να είναι πλεονέκτημα σε ασθενείς που υποφέρουν από αυτό. (Jakobsdottir et al., 2014)

Ένας σημαντικός ρόλος του ΕΜ είναι η συγκομιδή της διατροφής και της ενέργειας για τον ξενιστή μέσω της πέψης των φυτικών ινών, καθώς τα σπονδυλωτά δεν έχουν τα απαραίτητα ένζυμα για την πέψη των διαιτητικών ινών από μόνα τους. Επομένως, αυτά τα βακτήρια του εντέρου λειτουργούν συμβιωτικά με τον ξενιστή για την παροχή ενέργειας, μεταβολιτών και βιταμινών. Η ενέργεια από την πέψη των φυτικών ινών είναι

εξαιρετικά σημαντική σε ορισμένα είδη ζώων, ακόμη και στους ανθρώπους. (Marques et al., 2018)

Τα πρεβιοτικά είναι οι φυτικές ίνες ή/και άλλες ουσίες οι οποίες είναι ζυμώσιμες από τον ΕΜ και επιφέρουν σημαντικά οφέλη για την υγεία του ξενιστή. Για το λόγο αυτό, τα πρεβιοτικά από την επιστημονική κοινότητα καλούνται “υδατάθρακες προσβάσιμοι στον ΕΜ.” (Valdes et al., 2018). Τα χαρακτηριστικά τους είναι η ανθεκτικότητα στο γαστρικό υγρό, η ζύμωση από τους μικροοργανισμούς του εντέρου και η θετική επίδραση στην υγεία του ξενιστή. Ο όρος πρεβιοτικά επικεντρώθηκε αρχικά σε διατροφικά συστατικά που εμπλούτισαν τα *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Τα πιο γνωστά πρεβιοτικά είναι οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες. Πλέον, εκτός από τους υδατάνθρακες, όπως οι φυτικές ίνες, έχουν διευρευνηθεί και πολλά άλλα διατροφικά συστατικά για πιθανές πρεβιοτικές επιδράσεις, όπως η κουερσετίνη. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι δεν αποτελούν όλες οι φυτικές ίνες πρεβιοτικά, ωστόσο τα περισσότερα πρεβιοτικά είναι φυτικές ίνες. [(Marques et al., 2018), (Muralitharan et al., 2020)]

Συστατικά με αντιοξειδωτική ικανότητα, όπως φυτοχημικά, που βρίσκονται συχνά σε φρούτα, μούρα και τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, μπορούν επίσης να μειώσουν τα επίπεδα φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Η κατανάλωση φυτικών ινών μέσω της διατροφής έχει επίδραση και στη μείωση του σωματικού βάρους καθώς συμβάλλει στη μείωση του ρυθμού εκκένωσης του γαστρικού συστήματος και στην απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, και κατά συνέπεια προκαλεί μεγαλύτερο κορεσμό, μειώνει τη μεταγευματική γλυκαιμία και προκαλώντας αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς ένα από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ΑΠ είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος. (Jakobsdottir et al., 2014)

Η ζύμωση των διαιτητικών ινών από τον EM προκαλεί αύξηση των SCFAs και αέρια (CO₂, CH₄ και H₂). Τα κύρια SCFA που σχηματίζονται είναι οξικό, προπιονικό και βουτυρικό οξύ και μικρές ποσότητες ισοβουτυρικό, βαλερικό και ισοβαλερικό οξύ. (Jakobsdottir et al., 2014). Το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό (βρίσκονται σε αναλογία περίπου 60:25:15 στο παχύ έντερο) αντιπροσωπεύουν το 80% των SCFA που παράγονται από τον EM. Η συγκέντρωση του βουτυρικού είναι ~ 20mM σε περιεχόμενα παχέος εντέρου, αλλά ~ 3 uM σε περιφερικό αίμα. Το βουτυρικό χρησιμοποιείται κυρίως από κολονοκύτταρα, ενώ τα υπόλοιπα SCFA και μικρότερες αναλογίες βουτυρικού μεταφέρονται στο ήπαρ μέσω της πύλης φλέβας. Το προπιονικό μεταβολίζεται από ηπατοκύτταρα, ενώ το οξικό και μικρότερες αναλογίες προπιονικού και βουτυρικού απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία. (Marques et al., 2018) Τα SCFA, όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσίας, της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης και του μεταβολισμού των λιπιδίων, και αντιπροσωπεύουν τη σχέση μεταξύ των μικροβίων και της ανθρώπινης ομοιόστασης. (Merra et al., 2021). Σημαντικό είναι να επισημανθεί ότι οι συγκεντρώσεις των SCFAs είναι χαμηλότερες σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο ή υπέρταση. (Oniszczuk et al., 2021)

Η διατροφή είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες τροποποίησης του EM. Σε μια συχνά αναφερόμενη μελέτη, τα παιδιά της Αφρικής από αγροτικές περιοχές που κατανάλωναν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες συγκρίθηκαν με τα παιδιά της Ευρώπης που κατανάλωναν μια τυπική δυτική δίαιτα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παιδιά της Αφρικής παρουσίαζαν μεγαλύτερη ποικιλομορφία, με αύξηση των Bacteroides, μείωση των Firmicutes, παρουσία των Prevotella και Xylanibacter

(υπεύθυνα για τη ζύμωση κυτταρίνης και ξυλάνης), με τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα να εμφανίζονται στα παιδιά της Ευρώπης. (De Filippo et al., 2010). Επίσης, σε περιπτώσεις παχυσαρκίας εμφανίζονται υψηλότερα ποσοστά Firmicutes και χαμηλότερα ποσοστά Bacteroidetes. Παρόλο που η αναλογία F/B, τα δύο πιο διαδεδομένα βακτήρια που κατοικούν στο έντερο, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως μέτρηση της κατάστασης της υγείας ή της νόσου στη βιβλιογραφία, κάθε φύλο περιέχει εκατοντάδες είδη που κατοικούν στο έντερο και θα πρέπει να επισημανθεί ότι κάποια από τα είδη των Firmicutes είναι πιθανό να έχουν επιζήμια επίδραση στην υγεία ενώ κάποια άλλα όχι. (Marques et al., 2018)

Οι διάφοροι τύποι φυτικών ινών φαίνεται να επιφέρουν διαφορετική αλλαγή στον ΕΜ. Κάποιοι από αυτούς συμβάλλουν στην αύξηση των Bifidobacterium ενώ άλλοι αυξάνουν τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ όπως τα Faecalibacterium prausnitzii και Eubacterium rectale. (Muralitharan et al., 2020). Η κατανάλωση ανθεκτικών αμύλων έχει αποδειχθεί ότι εμπλουτίζει συγκεκριμένες βακτηριακές ομάδες (Bifidobacterium teencensis, Ruminococcus bromii και Eubacterium ορθάτη) σε μερικούς ανθρώπους. (Valdes et al., 2018)

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα καρδιαγγειακής θνησιμότητας και μειωμένη ΑΠ. Παρά τις αναφορές που δείχνουν ότι κάθε 7 g ινών που καταναλώνονται θα μπορούσε να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 9%, οι συνιστώμενοι στόχοι (25-35g) για την πρόσληψη ινών συχνά δεν επιτυγχάνονται. Διαφορετικοί τύποι διαιτητικών ινών μπορεί να έχουν διαφορετικά ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή νόσο, δεδομένου ότι αυτές οι ίνες διαμορφώνουν

διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. (Marques et al., 2018). Η μελέτη σε ποντίκια των Marques et al. το 2017 έδειξε ότι τόσο οι φυτικές ίνες όσο και η συμπληρωματική χορήγηση οξικού οξέος μείωσαν σημαντικά τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ, την καρδιακή ίνωση και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. (Marques et al., 2017). Καμία μελέτη μέχρι στιγμής δεν έχει αξιολογήσει συγκεκριμένα το ρόλο των ανθεκτικών αμύλων, του προτιμώμενου τύπου υποστρώματος κοινών βακτηρίων που κατοικούν στο ανθρώπινο έντερο, στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. (Marques et al., 2018)

3.2 Αλάτι

Η διαιτητική πρόσληψη αλατιού θεωρείται ως ένας από τους πιο διαδεδομένους τροποποιήσιμους παράγοντες αύξησης της ΑΠ τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς όσο και σε νορμοτασικά άτομα. Ακόμη και με μικρές μειώσεις στη διαιτητική πρόσληψη παρατηρούνται οφέλη ως προς την καρδιαγγειακή υγεία. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι δεν αντιδρά κάθε άτομο στην πρόσληψη αλατιού με μεταβολές στην ΑΠ, χωρίζοντας έτσι τα άτομα σε ευαίσθητα στο αλάτι (50-60% των υπερτασικών ασθενών) και μη ευαίσθητα. (Rust & Ekmekcioglu, 2017).

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει περίπου 0,15% κατά βάρος νάτριο. Αυτό σημαίνει ότι το συνολικό σωματικό νάτριο κυμαίνεται στα 60 mmol (1,38 g) / kg σωματικού βάρους ή περίπου 100 g για έναν άνθρωπο 70 kg. Κατά τη διάρκεια της μέρας, παρατηρούνται απώλειες νατρίου στα ούρα και στα κόπρανα (1mmol/ημέρα) και στον ιδρώτα (2-4mmol/ημέρα). Για την ισορροπία του σώματος, το ποσό άλατος που καταναλώνεται

πρέπει να είναι ίσο με το ποσό που χάνεται. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η επαρκής ημερήσια πρόσληψη άλατος κυμαίνεται στα 5γρ. (Rust & Ekmekcioglu, 2017)

Το νάτριο απορροφάται στο μεγαλύτερο ποσοστό του στο παχύ έντερο μέσω αντιμεταφορέα νατρίου-πρωτονίων 3 (sodium-proton exchanger-3 – NH3). Μελέτες σε ποντίκια, έχουν δείξει ότι με την διαγραφή του NH3 παρατηρήθηκε μείωση της ΑΠ και μεταβολή στον ΕΜ. Γεννιέται λοιπόν η πιθανότητα ο ΕΜ να εμπλέκεται στην πρόσληψη αλατιού στο σώμα και στην επερχόμενη αύξηση της ΑΠ. (Naqvi et al., 2021)

Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη αλατιού επηρεάζει τόσο την εντερική ποικιλομορφία (οι αλλαγές φαίνονται στην εικόνα 3.1) αλλά και την πέψη των πρωτεϊνών. Η αύξηση που παρατηρείται στα είδη *Corynebacteriaceae* και η μείωση στα *Lactobacillus* έχει συσχετιστεί με ΧΝΑ, φλεγμονή στο έντερο και κολίτιδα. Η μείωση στα είδη *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, και η αύξηση στα *Firmicutes* συσχετίζεται με αρνητικούς δείκτες υγείας και ταυτόχρονη αλλαγή των επιπέδων SCFA (κυρίως μείωση βουτυρικού οξέος και αύξηση οξικού). Παρόλα αυτά, θα πρέπει να σημειωθεί ότι μια μέτρια μείωση της πρόσληψης αλατιού αυξάνει τα διαθέσιμα SCFA στην κυκλοφορία, βελτιώνει τη σύνθεση του ΕΜ και συνάμα οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης και βελτίωση των αγγείων. [(Naqvi et al., 2021) (Tanaka & Itoh, 2019) (Vallianou et al., 2020)].

Στη μελέτη του Ferguson et al, συσχέτισαν μεταξύ άλλων την μακροχρόνια και βραχυχρόνια λήψη νατρίου μέσω της διατροφής και την επίδραση που έχει στον ΕΜ. Πιο συγκεκριμένα, με την μακροχρόνια υψηλή πρόσληψη άλατος (>2.3 g/ημέρα) παρατηρήθηκε αύξηση των *Firmicutes* και *Proteobacteria* και αύξηση της ΣΑΠ. (Ferguson et al., 2019).

Bacterial taxa altered by dietary sodium with their full classification.

Phylum	Class	Order	Family	Genus	Increase/ decrease
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	<i>Micrococcaceae</i>	<i>Rothia</i>	Decrease
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	<i>Corynebacteriaceae</i>		Increase
	Bacili	Lactobacillales	<i>Rikenellaceae S24-7</i>	<i>Alistipes</i>	Decrease
			<i>Prevotellaceae</i>		Increase
			<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>	Decrease
			<i>Clostridiaceae</i>	<i>Unclassified</i>	Decrease
				<i>Anaerostipes</i>	Decrease
			<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Clostridium XIVa</i>	Decrease
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales		<i>Johnsonella</i>	Decrease
				<i>Roseburia</i>	Increase
			<i>Family unassigned</i>	<i>Pseudoflavonifractor</i>	Decrease
			<i>Rikenellaceae</i>	<i>Alistipes</i>	Increase
			<i>Christensenellaceae</i>		Increase
			<i>Oscillospiraceae</i>	<i>Oscillospira</i>	Increase
Proteobacteria	Betaproteobacteria	Burkholderiales	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus</i>	Increase
	Gammaaproteobacteria	Enterobacteriales	<i>Sutterellaceae</i>	<i>Parasutterellaspp</i>	Increase
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Erwinia</i>	Increase
			<i>Verrucomicrobiaceae</i>	<i>Akkermansia</i>	Increase

Table 4

Human taxa reduced in abundance following a high sodium diet (5500 mg Na/d, 14 days).

Phylum	Class	Order	Family	Genus	Increase/ decrease
Firmicutes	Bacili	Lactobacillales	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>	Decrease

Εικόνα 3.1 Αλλαγές στον EM μετά την πρόσληψη αλατιού (Naqi et al., 2021)

3.3 Διατροφικά Πρότυπα

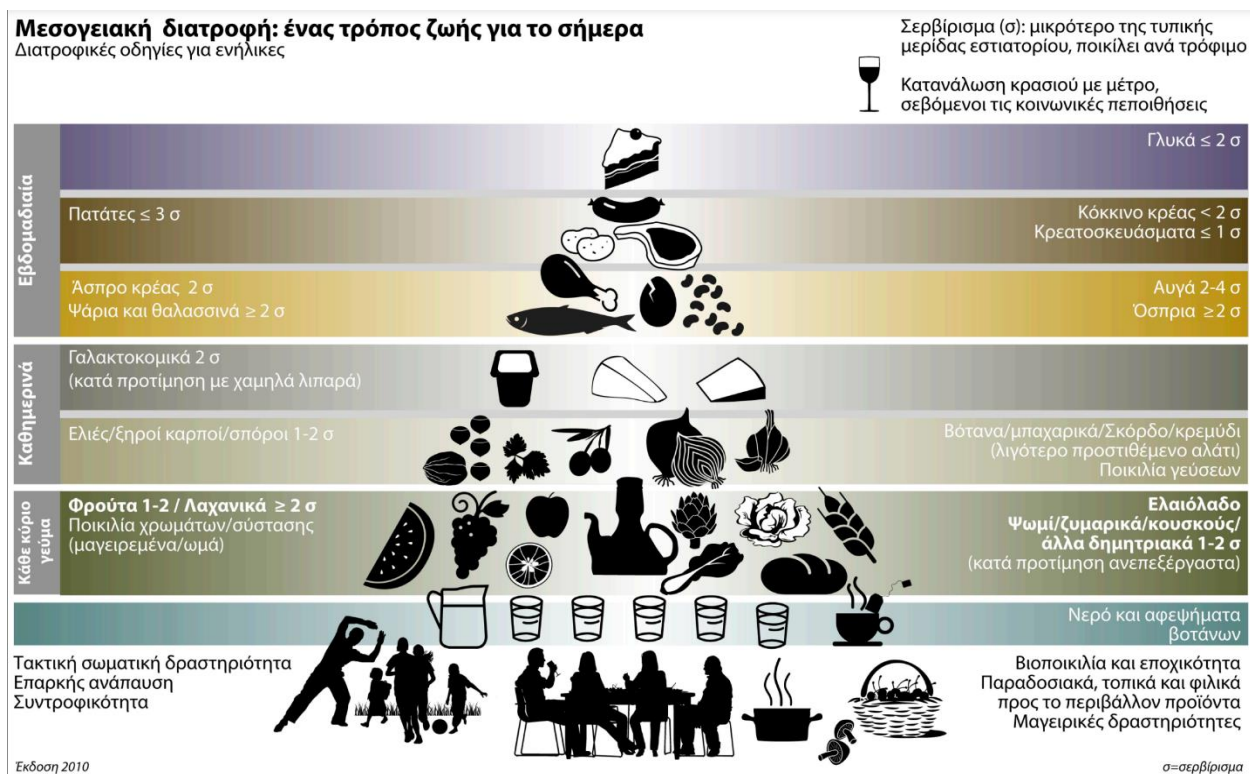
Η διατροφή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινότητας του ατόμου και φαίνεται πως παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη διαμόρφωση του ΕΜ, από την αρχή της ζωής του, όσο και στην πρόληψη και διαχείριση διαφόρων ασθενειών. Μέσω της διατροφής λαμβάνονται όλα τα θρεπτικά συστατικά, όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπαρά, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Αυτό δυσκολεύει την κατανόηση και τους μηχανισμούς επίδρασης των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών. Για αυτό το λόγο προτείνεται στο κεφάλαιο αυτό να δειχθεί η επίδραση των διατροφικών προτύπων κυρίως στην αλλαγή που προκαλούν στον ΕΜ και αν αυτό έχει πιθανή επίδραση και στην ΑΠ.

3.3.1 Μεσογειακή Διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των παραδοσιακών συνηθειών δίαιτας (αρχ. Ελληνικά = τρόπος ζωής) των ατόμων που ζουν στην μεσόγειο. Παρουσιάζεται συχνά ως πυραμίδα κατά την οποία καθορίζονται διατροφικές καθημερινές, εβδομαδιαίες και περιστασιακές οδηγίες για να ακολουθηθεί μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή. Επιπλέον, ενσωματώνονται κοινωνικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά του συνολικού τρόπου ζωής όπως το μαγείρεμα των γευμάτων, η σύνθεση και ο αριθμός των μερίδων, η εποχικότητα και ποικιλία των τροφίμων, η φυσική δραστηριότητα, η ξεκούραση και η συντροφικότητα.

Πιο συγκεκριμένα, η ΜΔ χαρακτηρίζεται για την μεγάλη περιεκτικότητα σε φυτικά τρόφιμα, όπως όσπρια, αμυλούχα τρόφιμα, φρούτα, λαχανικά και καρπούς, την χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα προϊόντα και γλυκά, τη χρήση έξτρα παρθένου ελαιολάδου ως κύριο έλαιο της διατροφής και τη μέτρια κατανάλωση κρασιού. (Morris & Bhatnagar, 2016)

Τα τελευταία 50 χρόνια έχει μελετηθεί εκτενώς η επιρροή της ΜΔ στην προστασία, μεταξύ άλλων, και από τα καρδιολογικά νοσήματα, τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη και συστήνεται ως αποτελεσματικό διατροφικό πρότυπο από τις ΑΗΑ και ESC. Τα θετικά οφέλη φαίνεται να προκύπτουν από τη μεγάλη περιεκτικότητα φυτικών ινών και την αντικατάσταση των κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων από μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. (Widmer et al., 2015)



Εικόνα 3.2: Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής. (Bach-Faig et al., 2011)

Συγκεκριμένα για την ΑΥ, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 6 μελετών του 2016 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ΜΔ συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη μείωση στην ΑΠ, αν και η μείωση αυτή είναι μικρή και χρειάζονται περισσότερες έρευνες και ίσως πιο συγκεκριμένα σε περιοχές όπου οι καρδιαγγειακή νόσος ολοένα και αυξάνεται, όπως στην Ευρώπη, για επιβεβαίωση του αποτελέσματος. (Nissensohn et al., 2016). Το συμπέρασμα αυτό φάνηκε επίσης σε συστηματική μετα-ανάλυση του 2021 όπου σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς φάνηκε μια μικρή μείωση της ΑΠ μέσω της ΜΔ σε σύγκριση με την τυπική διαίτα, χωρίς περαιτέρω μείωση να παρατηρείται συγκρινόμενη με άλλες δίαιτες (π.χ. χαμηλού λίπους), με το αποτέλεσμα αυτό να είναι πιο εμφανές στους υπερτασικούς ασθενείς. (Filippou et al., 2021)

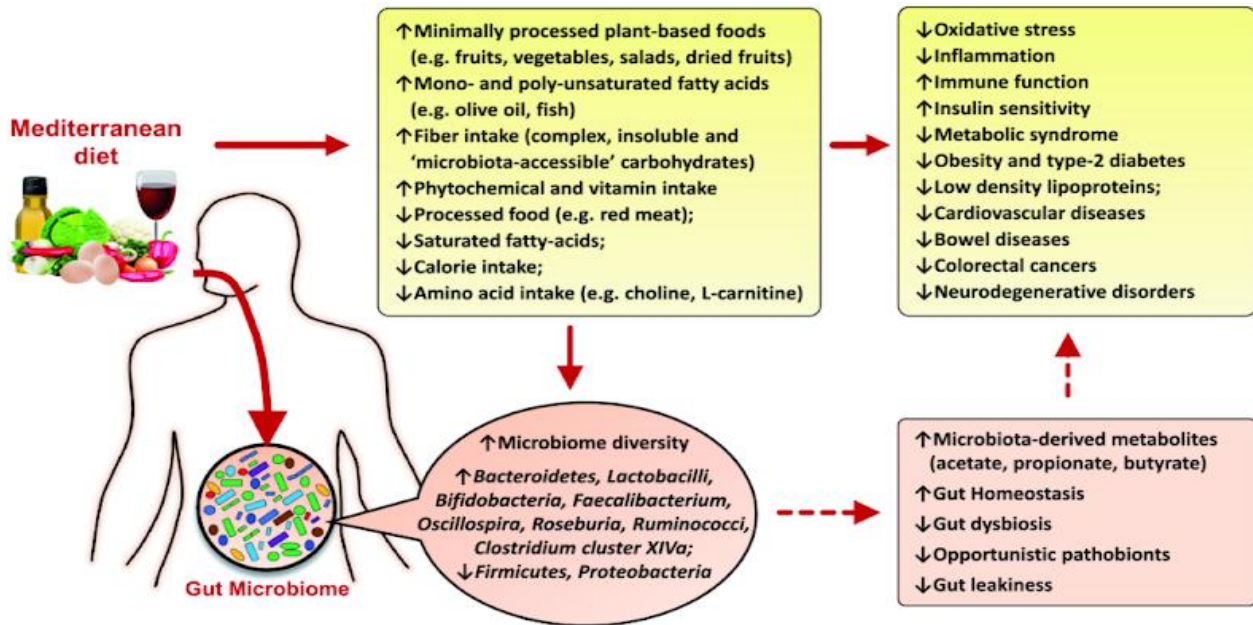
Όσον αφορά τον ΕΜ, υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί στους οποίους βασίζονται οι θετικές επιδράσεις της ΜΔ: (1) η αυξημένη μικροβιακή ποικιλομορφία και παραγωγή ευεργετικών μεταβολιτών και (2) η μείωση της μεταβολικής ενδοτοξαιμίας καταστέλλοντας την ανάπτυξη των αρνητικών κατά gram βακτηρίων και βελτιώνοντας την ακεραιότητα του φραγμού του εντέρου. [(Nagpal et al., 2019), (Verhaar et al., 2020)].

Η μελέτη των Fillips et al έδειξε ότι τα άτομα με προσκόλληση στη ΜΔ καταναλώνουν υψηλό ποσοστό φυτικών ινών και έχουν αυξημένα επίπεδα SCFA στα κόπρανα, ενώ τα άτομα με χαμηλή προσκόλληση στη ΜΔ έχουν αυξημένα επίπεδα N-οξειδίου της τριμεθυλαμίνης (TMAO) στα ούρα, ουσία που προκύπτει από τη ζύμωση της διαιτητικής χολίνης και L-καρνιτίνης και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων κινδύνου. (De Filippis et al., 2016). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώθηκε και από την μελέτη των Mitsou et al όπου παρατήρησαν ότι τα άτομα που είχαν μεγαλύτερη προσκόλληση στην ΜΔ είχαν χαμηλότερη παρουσία E.coli και

αυξημένη συνολική παρουσία βακτηρίων, υψηλότερα *Bifidobacteria* / *E. coli* και αυξημένο επιπολασμό των *C. albicans* και SCFAs. (Mitsou et al., 2017), αλλά και από τη μελέτη των Garcia-Mantrana et al. Κατά την οποία φάνηκε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ χαρακτηρίζεται από ενίσχυση των *Bifidobacteria* και υψηλότερο ποσοστό SCFA. (Garcia-Mantrana et al., 2018).

Η ΜΔ σαν διατροφικό πρότυπο συμβάλλει στην αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών και άλλων πρεβιοτικών ουσιών (π.χ. γαλακτο-ολιγοσακχαρίτες, ινουλίνη) με αποτέλεσμα να ευνοείται η αύξηση των *Bacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* και *Faecalibacterium prausnitzii*, οι οποίοι είναι γνωστοί για την ινωδολυτική τους δράση, και συνεπώς παρατηρείται αύξηση των επιπέδων SCFA. Τα SCFA φαίνεται ότι είναι το κλειδί για τη θετική επίδραση των τροφών στην υγεία του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου και της μείωσης της ΑΠ. Τέλος, η ελαχιστοποίηση της πρόσληψης επεξεργασμένων φυτικών τροφών είναι επίσης γνωστό ότι παρέχει θετικά αποτελέσματα στην ποικιλομορφία και τη σύνθεση των μικροβίων του εντέρου προστατεύοντας και προωθώντας την ομοίωση και μειώνοντας την πιθανότητα δυσβίωσης. [(Nagpal et al., 2019), (Verhaar et al., 2020)].

Παρόλα αυτά, χρειάζονται περισσότερες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες για να διευκρινιστεί το αποτέλεσμα ότι η ΜΔ συμβάλλει στην ποικιλομορφία και καλή λειτουργία του εντέρου και να υπάρξει ίσως και κάποια μεγαλύτερη επίδραση μέσω του EM στην διατήρηση της ΑΠ ή/και την προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

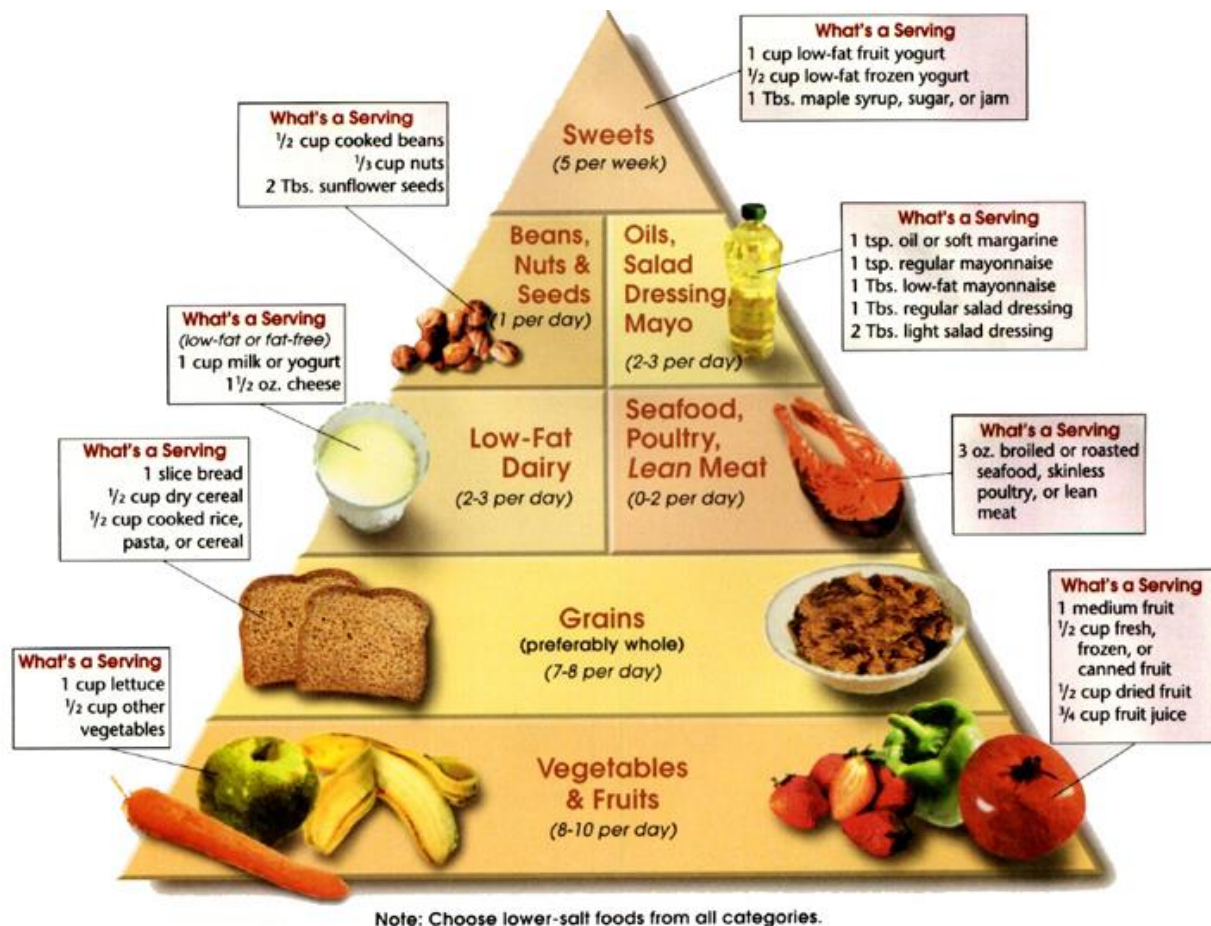


Εικόνα 3.3: Η επίδραση της ΜΔ στην ΕΜ και η συσχέτιση με την υγεία του ξενιστή.

(Nagpal et al., 2019)

3.3.2 Διατροφή Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)

Η διατροφή DASH είναι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και μη επεξεργασμένων υδατανθράκων, μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά, λευκού κρέατος και ψαριών και χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων κρεάτων και γλυκών με ταυτόχρονη χαμηλή πρόσληψη νατρίου και συνολικών λιπαρών. Είναι ένα διατροφικό πρότυπο όπου έχει προταθεί ως ωφέλιμο για τη μείωση της ΑΠ και προτείνεται από τις οδηγίες των ESC και AHA. (Saneei et al., 2014)



Εικόνα 3.4: Η πυραμίδα της διαίτας DASH.

Παρόλο που με μια πρώτη ματιά φαίνεται παρόμοια με τη ΜΔ, ουσιαστικά έχουν αρκετές διαφορές, με τις κυριότερες να είναι το διατροφικό λίπος (ΜΔ περίπου 35% ενώ DASH 27%) και την πρόσληψη αλατιού. (Jama et al., 2019)

Η διαίτα DASH έχει μελετηθεί για την αποτελεσματικότητά της ως προς την μείωση της ΑΠ ανά καιρούς. Η πρώτη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που εισήγαγε την DASH διατροφή ήταν το 1997 η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της διαίτας φρούτων και λαχανικών και τη συνδυαστική διαίτα (φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά) με τη διαίτα ελέγχου σε ένα δείγμα ενήλικων υπέρτασικών ασθενών και φάνηκε μεγαλύτερη μείωση στην ΑΠ με τη DASH διατροφή. (Appel et al., 1997). Σε

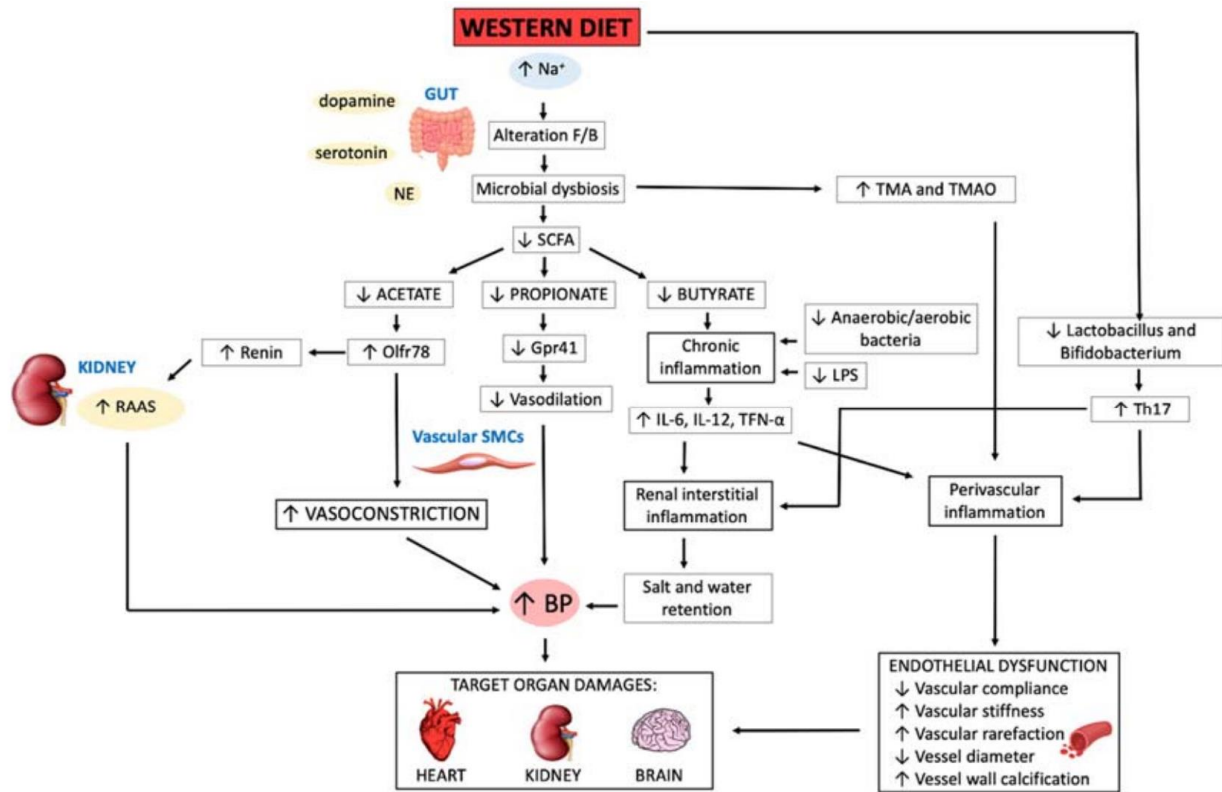
επόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη, μελετήθηκε η δίαιτα DASH με ταυτόχρονο περιορισμό στη διατροφική πρόσληψη νατρίου σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου και φάνηκε ότι ο συνδυασμός αυτός είχε ακόμη μεγαλύτερο αποτέλεσμα στη μείωση της ΑΠ. (Sacks et al., 2001). Ακόμη και μετά από αρκετά χρόνια, τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται μέσα και από τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Filippou et al., διακρίνοντας στατιστικά σημαντική μείωση της ΑΠ τόσο σε νορμοτασικούς όσο και υπέρτασικούς ασθενείς. (Filippou et al., 2020). Είναι αδιαμφισβήτητο λοιπόν ότι η DASH διατροφή συμβάλλει στη μείωση της ΑΠ.

Όσον αφορά την επιρροή της διατροφής DASH στον ΕΜ, μέχρι τώρα δεν έχει γίνει κάποια συγκεκριμένη μελέτη για την επίδρασή της στις οικογένειες των βακτηρίων του εντέρου. Όπως έχει αναφερθεί, οι φυτικές ίνες συμβάλλουν στην διατήρηση της υγείας του ΕΜ και στην αύξηση των επιπέδων SFCA, όπου έχει συσχετιστεί με μείωση της ΑΠ και η διατροφή DASH συμβάλλει στην αύξηση των φυτικών ινών. Επίσης η μείωση του αλατιού, όπως προαναφέρθηκε, συμβάλλει στην βελτίωση της δυσβίωσης. Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να γίνει ώστε να αποκαλυφθεί κάποια σχέση συγκεκριμένα στην DASH διατροφή και στην ευβίωση.

3.3.3 Δυτικού Τύπου Διατροφή

Η δυτικού τύπου διατροφή γενικά χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και νάτριο, λιπαρά, κορεσμένα λιπαρά, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και ελάχιστες φυτικές ίνες, τεχνητά γλυκαντικά και γαλακτοματοποιητές. Είναι ένα διατροφικό πρότυπο που κατακλύζει τη σημερινή εποχή καθώς αποτελεί διατροφικά την εύκολη, συσκευασμένη λύση για πολλούς που δεν διαθέτουν το χρόνο για να έχουν φρέσκο μαγειρεμένο φαγητό και καταφεύγουν στο λεγόμενο fast food. Όλες αυτές οι φτωχές διατροφικά επιλογές έχουν συσχετιστεί με εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος, αυξημένη φλεγμονή και αυξημένη ΑΠ. (Naqvi et al., 2021)

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η δυτικού τύπου διατροφή, λόγω των χαρακτηριστικών της, προκαλεί δυσβίωση στο έντερο αυξάνοντας τον λόγο F/B και μειώνοντας την παραγωγή των SCFA προκαλώντας αύξηση της ΑΠ, όπως περιγράφεται στην Εικόνα 3.5. (Canale et al., 2021). Φαίνεται ότι η διατροφή χαμηλή σε ίνες και υψηλή σε λιπαρά υποβαθμίζει το φραγμό της βλέννας του παχέος εντέρου οδηγώντας σε ευαισθησία σε παθογόνα βακτήρια και φλεγμονή, παρέχοντας έναν πιθανό μηχανισμό συσχέτισης της διατροφής δυτικού τύπου με τις χρόνιες παθήσεις. [(Valdes et al., 2018), (Tanaka & Itoh, 2019)]. Η αύξηση των Streptococcus and L-Ruminococcus σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ΤΜΑΟ στα ούρα, που όπως προαναφέρθηκε συσχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα. (Jama et al., 2019)



Εικόνα 3.5: Η επίδραση της δυτικού τύπου διατροφής στην ΕΜ και την ΑΥ. (Canale et al., 2021)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η σύνδεση μεταξύ διατροφής, δυσβίωσης και ΑΥ ανοίγει ορίζοντες για νέες μη-φαρμακολογικές θεραπευτικές στρατηγικές. Παρ'όλα θα πρέπει να γίνουν περισσότερες κλινικές μελέτες σε ανθρώπους για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα αυτά και να ξεκαθαριστούν οι τρόποι με τους οποίους τα θρεπτικά συστατικά, ή ο συνδυασμός θρεπτικών συστατικών μέσω του συνολικού τρόπου διατροφής, μπορούν να αποτελέσουν στοχευμένη θεραπεία ή συμπληρωματική της εκάστοτε.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΑΥ είναι μια χρόνια νόσος η εμφάνιση της οποίας οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, τροποποιήσιμους και μη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η βλάβη προκαλούμενη από την υψηλή ΑΠ λαμβάνει χώρα με την πάροδο του χρόνου. Όσο περισσότερο τα επίπεδα της ΑΠ παραμένουν υψηλά, τόσο υψηλότερη είναι η πιθανότητα βλάβης στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία οργάνων. Είναι αποδεδειγμένο ότι η ΑΥ, ανεξαρτήτου ύπαρξης άλλων παραγόντων, σχετίζεται μεταξύ άλλων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πάντα πρέπει να επισημαίνεται ότι δεν υπάρχει όριο πάνω από το οποίο η αύξηση της ΑΠ είναι επιβλαβής καθώς ο κίνδυνος συνεπειών είναι συνεχής για όλα τα επίπεδα της ΑΠ, ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Όσο υψηλότερη είναι η ΑΠ τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος και επομένως αναγκαία η θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η ΑΥ συχνά συνυπάρχει και με άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία και παχυσαρκία. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει τον αυξημένο κίνδυνο για ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Για να θεωρηθεί ότι κάποιος εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο πρέπει να εμφανίζει 3 από τα 5 κριτήρια: (1) αυξημένη περιφέρεια μέσης (βλπ Πίνακα 1.5) (2) γλυκόζη νηστείας $\geq 100\text{mg/dL}$ ή φαρμακευτική θεραπεία αντιμετώπισης (3) τριγλυκερίδια $\geq 150\text{mg/dL}$ ή φαρμακευτική θεραπεία αντιμετώπισης (4) HDL $< 40\text{mg/dL}$ για τους άνδρες και $< 40\text{mg/dL}$ για τις γυναίκες ή φαρμακευτική θεραπεία αντιμετώπισης (5) ΣΑΠ $> 130\text{mmHg}$ ή ΔΑΠ $> 85\text{mmHg}$ ή φαρμακευτική θεραπεία αντιμετώπισης. (Huang, 2009)

Αν και έχουν αναπτυχθεί σύγχρονες στρατηγικές που στοχεύουν στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της υπέρτασης, στατιστικά στον κόσμο δεν παρουσιάζεται η αναμενόμενη μείωση των περιστατικών ΑΥ. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι 2 στους 5 δεν γνωρίζουν την υπερτασική τους κατάσταση, και ενώ πολλοί από αυτούς έχουν διαγνωστεί με υπέρταση και λαμβάνουν θεραπεία, μόνο το 70% αυτών ελέγχει αποτελεσματικά την ΑΥ. Καθίσταται λοιπόν αναγκαία τόσο η ευαισθητοποίηση των ανθρώπων σχετικά με την υγεία τους, καθώς η ΑΥ είναι μια νόσος χωρίς συμπτώματα αλλά επιβλαβής για τον οργανισμό σε οποιοδήποτε στάδιο, αλλά και η ανάπτυξη νέων στρατηγικών οι οποίες να στοχεύουν στην ολιστική προσέγγιση και θεραπεία.

Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της ως προς τα βακτήρια του εντέρου και τον ρόλο τους για την υγεία του ξενιστή τους. Ο γαστρεντερικός σωλήνας του ανθρώπου αποτελείται από πληθώρα μικροοργανισμών καθ'όλο το μήκος του, με τα σημαντικότερα φύλα αυτών να αποτελούν τα Firmicutes και

Bacteroides. Ο λόγος F/B των προαναφερθέντων βακτηρίων αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη υγείας, με αυξήσεις σε αυτών να συσχετίζονται με διάφορες ασθένειες όπως παχυσαρκία, διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα. (Yang et al., 2015). Η αλλαγή του EM που παρατηρείται ονομάζεται δυσβίωση. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να διαταράξουν τη φυσιολογική λειτουργία του εντέρου, ο σημαντικότερος εκ των οποίων είναι η διατροφή καθ'όλη τη διάρκεια ζωής του ανθρώπου. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι ακόμη και μικρής διάρκειας αλλαγές των 5 ημερών στη διατροφή έχουν δείξει ότι επιφέρουν αλλαγές στον EM, είτε η διατροφή αυτή αποτελείται κατά κανόνα από φυτικά είτε από ζωικά τρόφιμα. (David et al., 2014)

Μελέτες σε μοντέλα ζώων έχουν δείξει μια συσχέτιση μεταξύ της ΑΥ και της αλλαγής στον EM. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Yang et al, έδειξε ότι σε υπερτασικά μοντέλα ζώων παρατηρήθηκε μείωση της ποικιλομορφίας και αύξηση του λόγου F/B και μείωση των βακτηρίων που παράγουν οξικό και βουτυρικό οξύ αλλά αύξηση αυτών που παράγουν γαλακτικό οξύ. Μεταξύ αυτών, σε μια μικρή ομάδα υπερτασικών επιβεβαιώθηκε η δυσβίωση αυτή. (Yang et al., 2015)

Η δυσβίωση σε ασθενείς με ΑΥ συσχετίζεται με μείωση των βακτηρίων που παράγουν SCFA (οξικό, βουτυρικό, προπιονικό) τα οποία ενεργοποιούν διαφορετικά μονοπάτια, προκαλώντας αγγειοσυστολή, μειωμένη αγγειοσυστολή, αυξημένη κατακράτηση νερού και αλατιού με συνέπεια την αύξηση της ΑΠ. Επιπλέον, παρατηρείται αύξηση του TMAO και λιποπολυσακχαριτών προκαλώντας χρόνια φλεγμονή, η οποία συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τελικά στην εμφάνιση βλάβης σε όργανα στόχους.

Η διατροφή φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη του EM. Συγκεκριμένα οι φυτικές ίνες, ζυμώνονται από τα βακτήρια του εντέρου παράγοντας SCFA τα οποία

φαίνεται να λειτουργούν με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνεται η ΑΠ, η γλυκόζη και συμβάλλουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Επίσης μειώνουν το pH του εντέρου με αποτέλεσμα να εμποδίζουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών. Η μελέτη των Marques et. al, 2017 έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση φυτικών ινών ή οξικού οξέος είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ στατιστικά σημαντικά. (Marques et al., 2017). Παρ'όλο που οι φυτικές ίνες έχουν δείξει μεγάλο αποτέλεσμα τόσο στη διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους όσο και στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, οι στόχοι πρόσληψης μέσω της διατροφής συχνά δεν επιτυγχάνονται. Όσον αφορά το αλάτι, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη έχει φανεί ότι αυξάνει την ΑΥ και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και συνάμα προκαλεί μείωση της ποικιλομορφίας του ΕΜ.

Μελετώντας τα διατροφικά πρότυπα, φαίνεται ότι η δυτικού τύπου δίαιτα (αυξημένη σε αλάτι, ζάχαρη και ζωικά προϊόντα) είναι επιζήμια για τον οργανισμό καθώς οφείλεται τόσο για ανάπτυξη δυσβίωσης όσο και για αύξηση της ΑΠ μέσω μείωσης της συγκέντρωσης SCFA. Αντίθετα, διατροφικά πρότυπα με έμφαση στις φυτικές ίνες, όπως η ΜΔ και η δίαιτα DASH είναι ευεργετική συμβάλλοντας στην ποικιλομορφία του εντέρου και στη μείωση της ΑΠ. Ακόμη, διατροφικά πρότυπα όπως είναι η χορτοφαγική (vegetarian) ή αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα (vegan) έχουν δείξει μείωση του λόγου F/B και βελτίωση του μεταβολικού συνδρόμου. (Kim et al., 2013)

Η ιδιοπαθής υπέρταση αποτελεί το 95% των περιπτώσεων ΑΥ. Η ΑΥ είναι μια θεραπεύσιμη νόσος η οποία χρήζει προσοχής. Αν και ο θεραπευτικός στόχος της ΑΥ και γενικά των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να είναι και η αλλαγή, ή η μεγαλύτερη προσοχή και φροντίδα, του ΕΜ, χρειάζονται ακόμη περισσότερα δεδομένα και κλινικές μελέτες σε ανθρώπους.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συνομοταξία ή φύλο	Ομοταξία ή κλάση	Τάξη	Οικογένεια	Γένος
Proteobacteria	Alphaproteobacteria	Rickettsiales	Rickettsiaceae	Rickettsia
		Rhizobiales	Brucellaceae	Brucella
	Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae	Neisseria
		Burkholderiales	Alcaligenaceae	Bordetella
	Gammaproteobacteria	Legionellales	Coxiellaceae	Coxiella
			Legionellaceae	Legionella
		Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	Pseudomonas
		Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio
		Aeromonadales	Aeromonaceae	Aeromonas
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Enterobacter, Escherichia Salmonella
	Pasteurellales	Pasteurellaceae	Aggregatibacterium Haemophilus Pasteurella	
Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae	Campylobacter	
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium
			Lachnospiraceae	Lachnospira
			Ruminococcaceae	Faecalibacterium Ruminococcus
	Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	Staphylococcus
			Bacillaceae	Bacillus
		Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus Pediococcus
			Enterococcaceae	Enterococcus
			Streptococcaceae	Streptococcus Lactococcus
Actinobacteria	Actinobacteria	Actinomycetales	Corynebacteriaceae	Campylobacter
			Mycobacteriaceae	Mycobacterium
			Micrococaceae	Microbacterium
		Bifidobacteriales	Bifidobacteraceae	Bifidobacterium
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
			Leptotrichiaceae	Streptobacillus
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteriodaceae	Bacteroides
			Porphyromonadeceae	Porphyromonas
			Prevotellaceae	Prevotella
	Flavobacteriia	Flavobacteriales	Flavobacteriaceae	Flavobacterium
Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Verrucomicrobium

Παράρτημα 1: Τα συμβιωτικά και παθογόνα βακτήρια που αποικίζουν στον άνθρωπο. (Mentis et al., 2013)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahn, Y., Nam, M. H., & Kim, E. (2020). Relationship between the gastrointestinal side effects of an anti-hypertensive medication and changes in the serum lipid metabolome. *Nutrients*, *12*(1), 1–11.
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., Bray, G. A., Vogt, T. M., Cutler, J. A., Windhauser, M. M., Lin, P.-H., Karanja, N., Simons-Morton, D., McCullough, M., Swain, J., Steele, P., Evans, M. A., Miller, E. R., & Harsha, D. W. (1997). A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine*, *344*(16), 1117–1124.
- Aronow, W. S. (2017). Association of obesity with hypertension. *Annals of Translational Medicine*, *5*(17), 11–13.
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F. X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G., Serra-Majem, L., Aranceta, J., Atinmo, T., Barros, J. M., Benjelloun, S., Bertomeu-Galindo, I., Burlingame, B., Caballero-Bartolí, M., Clapés-Badrinas, C., ... Padulosi, S. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, *14*(12A), 2274–2284.
- Bakker, E. A., Sui, X., Brellenthin, A. G., & Lee, D. C. (2018). Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Current Opinion in Cardiology*, *33*(4), 394–401.
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N.,

- Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... Virani, S. S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 139, Issue 10).
- Bennett, A., Parto, P., & Krim, S. R. (2016). Hypertension and ethnicity. *Current Opinion in Cardiology*, 31(4), 381–386.
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1143–1211.
- Canale, M. P., Noce, A., Di Lauro, M., Marrone, G., Cantelmo, M., Cardillo, C., Federici, M., Di Daniele, N., & Tesouro, M. (2021). Gut dysbiosis and western diet in the pathogenesis of essential arterial hypertension: A narrative review. *Nutrients*, 13(4).
- Cresci, G. A., & Bawden, E. (2015). Gut microbiome: What we do and don't know. *Nutrition in Clinical Practice*, 30(6), 734–746.
- Cuffee, Y., Ogedegbe, C., Williams, N. J., Ogedegbe, G., & Schoenthaler, A. (2014). Psychosocial Risk Factors for Hypertension: an Update of the Literature. *Current Hypertension Reports*, 16(10).
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V, Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet Rapidly Alters the Human Gut Microbiota. *Nature*, 505(7484), 559–563.
- De Filippis, F., Pellegrini, N., Vannini, L., Jeffery, I. B., La Stora, A., Laghi, L., I

- Serrazanetti, D., Di Cagno, R., Ferrocino, I., Lazzi, C., Turrone, S., Cocolin, L., Brigidi, P., Neviani, E., Gobbetti, M., O'Toole, P. W., & Ercolini, D. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, *65*(11), 1–10.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(33), 14691–14696.
- de la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Álvarez-Quintero, R., Velásquez-Mejía, E. P., Sierra, J. A., Corrales-Agudelo, V., Carmona, J. A., Abad, J. M., & Escobar, J. S. (2019). Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*, *11*(1).
- Deere, B. P., & Ferdinand, K. C. (2020). Hypertension and race/ethnicity. *Current Opinion in Cardiology*, *35*(4), 342–350.
- Delacroix, S., & Chokka, R. G. (2014). Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, *05*(06).
- Diaz, K. M., & Shimbo, D. (2013). Physical activity and the prevention of hypertension. *Current Hypertension Reports*, *15*(6), 659–668.
- Duttaroy, A. K. (2021). Role of Gut Microbiota and Their Metabolites on Atherosclerosis , Hypertension and Human Blood Platelet Function : A Review. *Nutrients*, *14*(13),

1–17.

Ferguson, J. F., Aden, L. A., Barbaro, N. R., Van Beusecum, J. P., Xiao, L., Simons, A. J., Warden, C., Pasic, L., Himmel, L. E., Washington, M. K., Revetta, F. L., Zhao, S., Kumaresan, S., Scholz, M. B., Tang, Z., Chen, G., Reilly, M. P., & Kirabo, A. (2019). High dietary salt–induced DC activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight*, *4*(13), 1–18.

Filippou, C. D., Thomopoulos, C. G., Kouremeti, M. M., Sotiropoulou, L. I., Nihoyannopoulos, P. I., Tousoulis, D. M., & Tsioufis, C. P. (2021). Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, *40*(5), 3191–3200.

Filippou, C. D., Tsioufis, C. P., Thomopoulos, C. G., Mihas, C. C., Dimitriadis, K. S., Sotiropoulou, L. I., Chrysochoou, C. A., Nihoyannopoulos, P. I., & Tousoulis, D. M. (2020). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition*, *11*(5), 1150–1160.

Fukutomi, M., & Kario, K. (2010). Aging and hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *8*(11), 1531–1539.

Garcia-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Frontiers in Microbiology*, *9*(MAY), 1–11.

- Guagnano, M. T., Ballone, E., Colagrande, V., Della Vecchia, R., Manigrasso, M. R., Merlitti, D., Riccioni, G., & Sensi, S. (2001). Large waist circumference and risk of hypertension. *International Journal of Obesity*, 25(9), 1360–1364.
- Hall, J. E., Granger, J. P., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Dubinjon, J., George, E., Hamza, S., Speed, J., & Hall, M. E. (2012). Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*, 2(4), 2393–2442.
- Hellenic Society of Cardiology (HSC, 2021) “Έχω αρτηριακή πίεση αυξημένη: Τι πρέπει να γνωρίζω” Available at: <https://www.hcs.gr/artiriaki-piesi.aspx>
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 2(5–6), 231–237.
- Jakobsdottir, G., Nyman, M., & Fåk, F. (2014). Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutrition*, 30(5), 497–502.
- Jama, H. A., Beale, A., Shihata, W. A., & Marques, F. Z. (2019). The effect of diet on hypertensive pathology: Is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovascular Research*, 115(9), 1435–1447.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8836–8847.
- Kim, M. S., Hwang, S. S., Park, E. J., & Bae, J. W. (2013). Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environmental Microbiology*

Reports, 5(5), 765–775.

- Klietz, M.-L., Kaiser, H. W., Machens, H.-G., & Aitzetmüller, M. M. (2018). Sex differences in Hypertension: Where we have been and where we are going. *American Journal of Hypertension*, 1–31.
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837–848.
- Liu, M. Y., Li, N., Li, W. A., & Khan, H. (2017). Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Research*, 39(6), 573–580.
- Magriplis, E., Panagiotakos, D., Tsioufis, C., Mitsopoulou, A. V., Karageorgou, D., Dimakopoulos, I., Bakogianni, I., Chourdakis, M., Micha, R., Michas, G., Ntouroupi, T., Tsaniklidou, S. M., Argyri, K., Zampelas, A., Fappa, E., Theodoraki, E. M., Trichia, E., Sialvera, T. E., Varytimiadi, A., ... Roma, E. (2020). Hypertension prevalence in a representative sample of Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Hellenic Journal of Cardiology*, 61(3), 217–218.
- Marques, F. Z., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2018). Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology*, 15(1), 20–32.
- Marques, F. Z., Nelson, E., Chu, P. Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J. K., Kuruppu, S., Rajapakse, N. W., El-Osta, A., Mackay, C. R., & Kaye, D. M. (2017). High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*,

135(10), 964–977.

McKeown, N. M., Livingston, K. A., Sawicki, C. M., & Miller, K. B. (2021). Evidence mapping to assess the available research on fiber, whole grains, and health.

Nutrition Reviews, 78, 37–42.

Mentis, A. F. A., Gypas, F., & Mentis, A. F. (2013). Human enteric microbiome: Its role in health and disease. *Archives of Hellenic Medicine*, 30(3), 272–288.

Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2021). Influence of mediterranean diet on human gut microbiota.

Nutrients, 13(1), 1–12.

Mitsou, E. K., Kakali, A., Antonopoulou, S., Mountzouris, K. C., Yannakoulia, M., Panagiotakos, D. B., & Kyriacou, A. (2017). Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *British Journal of Nutrition*, 117(12), 1645–1655.

Morris, L., & Bhatnagar, D. (2016). The Mediterranean diet. *Current Opinion in Lipidology*, 27(1), 89–91.

Mu, R. R., Jama, H. A., Xie, L., Peh, A., Snelson, M., & Marques, F. Z. (2020). Microbial Peer Pressure: The Role of the Gut Microbiota in Hypertension and Its Complications. *Hypertension*, 1674–1687.

Muralitharan, R. R., Jama, H. A., Xie, L., Peh, A., Snelson, M., & Marques, F. Z. (2020). Microbial Peer Pressure: The Role of the Gut Microbiota in Hypertension and Its Complications. *Hypertension*, 1674–1687.

- Nagpal, R., Shively, C. A., Register, T. C., Craft, S., & Yadav, H. (2019). Gut microbiome-mediterranean diet interactions in improving host health [version 1; peer review: 1 approved]. *F1000Research*, 8, 1–18.
- Naqvi, S., Asar, T. O., Kumar, V., Al-Abbasi, F. A., Alhayyani, S., Kamal, M. A., & Anwar, F. (2021). A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 134, 111156.
- Nissensohn, M., Román-Viñas, B., Sánchez-Villegas, A., Piscopo, S., & Serra-Majem, L. (2016). The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 48(1), 42-53.e1.
- Oniszczyk, A., Oniszczyk, T., Gancarz, M., & Szymańska, J. (2021). Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(4), 1–15.
- Oyama, J. ichi, & Node, K. (2019). Gut microbiota and hypertension. *Hypertension Research*, 42(5), 741–743.
- Panagiotakos, D. B., Magriplis, E., Zampelas, A., Mitsopoulou, A. V., Karageorgou, D., Dimakopoulos, I., Bakogianni, I., Chourdakis, M., Micha, R., Michas, G., Ntouroupi, T., Tsaniklidou, S. M., Argyri, K., Fappa, E., Theodoraki, E. M., Trichia, E., Sialvera, T. E., Varytimiadi, A., Spyreli, E., ... Roma, E. (2020). The recalibrated HellenicSCORE based on newly derived risk factors from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS); the HellenicSCORE II. *Hellenic Journal of Cardiology*, xxxx.

- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C. H., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Papadimitriou, L., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. K. (2003). Status and management of hypertension in Greece: Role of the adoption of a Mediterranean diet: The Attica study. *Journal of Hypertension*, 21(8), 1483–1489.
- Richards, E. M., Pepine, C. J., Raizada, M. K., & Kim, S. (2017). The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(4), 1–11.
- Rossier, B. C., Bochud, M., & Devuyst, O. (2017). The hypertension pandemic: An evolutionary perspective. *Physiology*, 32(2), 112–125.
- Rust, P., & Ekmekcioglu, C. (2017). Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 956, 61–84.
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., Obarzanek, E., Conlin, P., Miller, E. R., Simons-Morton, D., Karanja, N., & Lin, P.-H. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet: Editor's comments. *New England Journal of Medicine*, 344(1).
- Saneei, P., Salehi-Abargouei, A., Esmailzadeh, A., & Azadbakht, L. (2014). Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: A systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(12), 1253–1261.
- Sanidas, E., Papadopoulos, D. P., Grassos, H., Velliou, M., Tsioufis, K., Barbetseas, J., & Papademetriou, V. (2017). Air pollution and arterial hypertension. A new risk

- factor is in the air. *Journal of the American Society of Hypertension*, 11(11), 709–715.
- Santisteban, M. M., Kim, S., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2016). Brain-gut-bone marrow axis: Implications for hypertension and related therapeutics. *Circulation Research*, 118(8), 1327–1336.
- Sanz, Y., & Moya-Pérez, A. (2014). Microbiota, inflammation and obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 291–317.
- Schwartz, S., Friedberg, I., Ivanov, I. V., Davidson, L. A., Goldsby, J. S., Dahl, D. B., Herman, D., Wang, M., Donovan, S. M., & Chapkin, R. S. (2012). A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biology*, 13(4), r32.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Caetano M Antunes, L., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859–904.
- Seravalle, G., & Grassi, G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacological Research*, 122, 1–7.
- Singh, M., Mensah, G. A., & Bakris, G. (2010). Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. *Cardiology Clinics*, 28(4), 545–559.
- Smith, K. B., & Smith, M. S. (2016). Obesity Statistics. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 43(1), 121–135.
- Stokholm, J., Thorsen, J., Chawes, B. L., Schjørring, S., Krogfelt, K. A., Bønnelykke, K., & Bisgaard, H. (2016). Cesarean section changes neonatal gut colonization.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 138(3), 881-889.e2.

Tanaka, M., & Itoh, H. (2019). Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Current Hypertension Reports*, 21(8).

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Online)*, 361, 36–44.

Vallianou, N. G., Geladari, E., & Kounatidis, D. (2020). Microbiome and hypertension: Where are we now? *Journal of Cardiovascular Medicine*, 21(2), 83–88.

Vander A., Sherman J and Luciano D. (2011) *Human Physiology: The mechanisms of body function*. 8th edition

Verhaar, B. J. H., Prodan, A., Nieuwdorp, M., & Muller, M. (2020). Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: A review. *Nutrients*, 12(10), 1–22.

Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *American Journal of Medicine*, 128(3), 229–238.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In *European Heart Journal* (Vol. 39, Issue 33).

World Health Organization (WHO) (2012) “ High blood pressure: a public health problem” Available at: <http://www.emro.who.int/media/world-health-day/public->

health-problem-factsheet-2013.html

Yang, T., Santisteban, M. M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Sahay, B., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2015). Gut microbiota dysbiosis is linked to hypertension.

Hypertension., 65(6), 1331–1340.

Yannoutsos, A., Levy, B. I., Safar, M. E., Slama, G., & Blacher, J. (2014).

Pathophysiology of hypertension: Interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*, 32(2), 216–224.

Yoo, H. H., Kim, I. S., Yoo, D. H., & Kim, D. H. (2016). Effects of orally administered antibiotics on the bioavailability of amlodipine: Gut microbiota-mediated drug interaction. *Journal of Hypertension*, 34(1), 156–162.

Αντωνακούδης, Χ. (2004). Παθοφυσιολογία Καρδιάς Και Αγγείων Στην Υπέρταση.

Αρτηριακή Υπέρταση, 13(3), 75–83.

Καρατζάς Ν, Αβραμόπουλος Η., Παπαδογιάννης Δ. και Στεργίου Γ. (2012) *Υπέρταση – Θεωρία και Πράξη*. Εκδόσεις Mendor