



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ Π. ΤΣΙΟΥΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

Τίτλος διπλωματικής εργασίας

**«Ανθεκτική υπέρταση και μικροβίωμα εντέρου - επίδραση
αντιυπερτασικών φαρμάκων - συστηματική ανασκόπηση»**

ΧΡΗΣΤΟΣ Β. ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

Ειδικευόμενος Καρδιολόγος

Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής:

- 1) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**
Επιβλέπων καθηγητής
- 2) Δημητριάδης Κυριάκος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**
- 3) Οικονόμου Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2025

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στο «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών κ^ο Κωνσταντίνο Τσιούφη, για τη δυνατότητα που μου παρείχε να ασχοληθώ με τη διερεύνηση και τη βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών συναφών με το θέμα αναφοράς.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την αδελφή μου Νίκη, για την πολύτιμη βοήθεια κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, με τις διορθώσεις και τις προτάσεις της για μια πληρέστερη παρουσίαση του θέματος διερεύνησης.

Τέλος, δε μπορώ να μην αναφερθώ στους γονείς μου που απλόχερα μου προσφέρουν ηθική αρωγή και υποστήριξη σε κάθε μου βήμα. Οφείλω σε όλους ένα μεγάλο ευχαριστώ!

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	8
Εισαγωγή.....	9
1. Αρτηριακή υπέρταση.....	10
1.1 Ορισμός.....	10
1.2 Ανθεκτική υπέρταση.....	11
1.3 Στρατηγικές θεραπείας.....	12
1.3.1 Κατηγορίες φαρμάκων.....	12
1.3.2 Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις.....	13
2. Εντερικό μικροβίωμα.....	15
2.1 Υγιές εντερικό μικροβίωμα.....	16
2.2 Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακές παθήσεις.....	20
3. Ειδικό Μέρος.....	25
3.1 Σκοπός.....	25
3.2 Μεθοδολογία.....	26
3.3 Αποτελέσματα.....	27
3.4 Συζήτηση.....	50
3.5 Συμπεράσματα.....	52
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	54

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον συχνότερα τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αιτιολογία της είναι σύμπλοκη και πολυπαραγοντική. Πρόσφατα η έρευνα ανέδειξε ότι η ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη της υπέρτασης. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που αναφέρονται στη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την εμφάνιση της υπέρτασης αλλά και την επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας στην αντιυπερτασική αγωγή.

Υλικό και μέθοδος: Πρόκειται για ανασκόπηση μελετών με αντικείμενο τη διερεύνηση της συσχέτισης εντερικού μικροβιώματος και αρτηριακής υπέρτασης. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μέσω της βάσης δεδομένων *MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)* της *Pubmed* για το χρονικό διάστημα 2014-2024. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και ο αλγόριθμος αναζήτησης είναι οι εξής: (((arterial hypertension) AND (gut microbiome)) AND (resistant hypertension) AND (hypertension treatment))). Δέκα μελέτες συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Αποτελέσματα: Τα ερευνητικά δεδομένα της παρούσας ανασκόπησης επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος με την εμφάνιση υπέρτασης και συγκεκριμένα πως σχετίζεται τόσο με την παρατηρούμενη ετερογένεια στα μικροβιακά είδη μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ανθρώπων όσο και με την επίδραση μικροβιακών παραγόντων στην αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής.

Συμπεράσματα: Η παρούσα ανασκόπηση κατέδειξε ότι οι υπέρτασικοί ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν δυσβίωση/ανισορροπία στη μικροχλωρίδα του εντέρου, καθώς το μικροβίωμα του εντέρου αναδεικνύεται ως ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη και την αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Λέξεις-κλειδιά: εντερικό μικροβίωμα, αρτηριακή υπέρταση, αντιυπερτασική αγωγή, ανθεκτική υπέρταση

ABSTRACT

Aim: Hypertension is the most common modifiable cardiovascular risk factor. Its etiology is complex and multifactorial. Recent research has highlighted that the human gut microbiome plays a significant role in the onset and development of hypertension. The aim of this study is to review the literature on the association between the gut microbiome and the onset of hypertension, as well as the impact of the gut microbiota on antihypertensive treatment.

Methods: This is a review of studies investigating the association between the gut microbiome and arterial hypertension. The literature search was conducted through the MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) database on PubMed for the period 2014-2024. The keywords and search algorithm used are as follows: (((arterial hypertension) AND (gut microbiome)) AND (resistant hypertension) AND (hypertension treatment))). Ten studies were included in the systematic review.

Results: The research data from this review confirm the association between the gut microbiome and the onset of hypertension. Specifically, it is related both to the observed heterogeneity in microbial species between hypertensive and normotensive individuals and to the effect of microbial factors on the effectiveness of pharmacological treatment.

Conclusions: This review demonstrates that hypertensive patients may exhibit an imbalance in their gut microbiota, with the gut microbiome emerging as a crucial factor in the development and management of hypertension.

Keywords: gut microbiome, arterial hypertension, antihypertensive treatment, resistant hypertension.

Εισαγωγή

Η υπέρταση είναι μια σοβαρή, χρόνια κατάσταση που αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ κατατάσσεται πρώτη μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Η υπέρταση σχετίζεται με το 53% των θανάτων από ισχαιμική καρδιοπάθεια και το 53% των θανάτων από εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, περίπου το 33% των ενηλίκων ηλικίας 30 – 79 ετών επηρεάζονται από υπέρταση. Ο συνολικός αριθμός των ανθρώπων με υπέρταση αυξάνεται συνεχώς, με το ποσοστό να έχει διπλασιαστεί από 650 εκατομμύρια το 1990 σε 1,3 δισεκατομμύρια το 2019 (Mahase, 2023).

Η αιτιολογία της υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική και σύμπλοκη. Στους παράγοντες που σχετίζονται με την υπέρταση, περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων κληρονομικοί και περιβαλλοντικοί, όπως η ρύπανση, οι χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς επίσης η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο και χαμηλή σε κάλιο, η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η ανθρώπινη εντερική μικροχλωρίδα παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και ανάπτυξη της υπέρτασης. Επιπλέον, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις και στρατηγικές πρόληψης που επικεντρώνονται στη ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας για τη βελτίωση της αρτηριακής πίεσης του οργανισμού.

1. Αρτηριακή υπέρταση

1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology - ESC, 2024) ως υπέρταση ορίζεται η επιβεβαιωμένη συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mmHg. Για τη διάγνωση, συνιστάται επιβεβαίωση με μετρήσεις εκτός ιατρείου (μέτρηση κατ'οίκον ή περιπατητική καταγραφή) ή τουλάχιστον μία επανάληψη μέτρησης στο ιατρείο σε επόμενη επίσκεψη. Επίσης, εισάγεται μια νέα κατηγορία που ονομάζεται «αυξημένη αρτηριακή πίεση», η οποία ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση 120–139 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση 70–89 mmHg. Η μη αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση < 120 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση < 70 mmHg [Πίνακας 1] (McEvoy et al., 2024). Η πρωτοπαθής (ή ιδιοπαθής) υπέρταση αντιπροσωπεύει το 85%-95% των περιπτώσεων υπέρτασης και έχει άγνωστη αιτία. Αντίθετα, η δευτερογενής υπέρταση προκαλείται από υποκείμενες παθήσεις, όπως η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, το φαιοχρωμοκύτωμα, το αδένωμα των επινεφριδίων ή οι γονιδιακές μεταλλάξεις. Ιστορικά, οι περισσότεροι ασθενείς ελέγχονταν για δευτερεύουσες αιτίες. Ωστόσο, είναι πλέον ξεκάθαρο ότι αυτό δεν είναι οικονομικά αποδοτικό και ελλείπει κλινικών ευρημάτων ή επιτακτικής ανάγκης βελτίωσης της θεραπείας (ανθεκτική υπέρταση) οι ασθενείς γενικά αντιμετωπίζονται χωρίς περαιτέρω διερεύνηση.

Πίνακας 1 . Σύγκριση ορίων μέτρησης αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, στο σπίτι και με περιπατητική μέτρηση για αυξημένη πίεση και υπέρταση

Μέτρηση πίεσης	Μέτρηση στο ιατρείο (mmHg)	Κατ'οίκον μέτρηση (mmHg)	Περιπατητική καταγραφή κατά τη διάρκεια της ημέρας (mmHg)	24ωρη περιπατητική καταγραφή (mmHg)	Νυχτερινή περιπατητική καταγραφή (mmHg)
Μη αυξημένη πίεση	<120/70	<120/70	<120/70	<115/65	<110/60
Αυξημένη πίεση	120/70– <140/90	120/70– <135/85	120/70– <135/85	115/65– <130/80	110/60– <120/70
Υπέρταση	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥130/80	≥120/70

1.2 Ανθεκτική υπέρταση

Η υπέρταση ορίζεται ως *ανθεκτική* όταν μια στρατηγική θεραπείας που περιλαμβάνει κατάλληλα μέτρα τρόπου ζωής και θεραπεία με μέγιστες ή μέγιστες ανεκτές δόσεις συνδυασμού ενός διουρητικού (θειαζιδικού), ενός αναστολέα άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ενός αναστολέα διαύλων ασβεστίου αποτυγχάνει να μειώσει τις τιμές της συστολικής (<140 mmHg) ή/και διαστολικής (<9 mmHg) πίεσης στο ιατρείο. Η ανθεκτική υπέρταση (10%–20% των ασθενών με υπέρταση) είναι ένας δείκτης που πρέπει να χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, στους οποίους είναι επίσης συχνή η δευτερογενής υπέρταση (McEvoy et al., 2024). Οι κατευθυντήριες

γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC 2024) ευνοούν τη χορήγηση σπιρονολακτόνης(εάν δεν αντενδείκνυται) ως παράγοντα πρώτης γραμμής για ανθεκτική υπέρταση [κλάση IIa σε ESC 2024] (McEvoy et al., 2024).

1.3 Στρατηγικές θεραπείας

Ο κύριος στόχος της μείωσης της ΑΠ είναι η πρόληψη ανεπιθύμητων εκβάσεων καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχει μια σαφής σχέση μεταξύ της έντασης της μείωσης της ΑΠ και της σχετικής και απόλυτης μείωσης του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων για όλους τους ενήλικες, ανεξαρτήτως ηλικίας (τουλάχιστον έως 85 ετών), φύλου, προηγούμενου ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, διαβήτη ή κολπικής μαρμαρυγής.

1.3.1 Κατηγορίες φαρμάκων

Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στη μείωση των συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου είναι οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (α-MEA), οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ATII), οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (διυδροπυριδίνες), τα διουρητικά (θειαζιδικά και διουρητικά παρόμοια με θειαζιδικά όπως η υδροχλωροθειαζίδη, η χλωροθαλιδόνη και η ινδαπαμίδη) και οι β-αναστολείς. Οι τέσσερις πρώτες κατηγορίες συνιστώνται ως πρώτης γραμμής επιλογή για την έναρξη θεραπείας υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό. Οι βήτα-αναστολείς μπορούν να προστεθούν κατά προτίμηση σε περιπτώσεις όπως παρουσία στηθάγχης ή καρδιακής ανεπάρκειας, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού, όπου αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας.

Όταν η θεραπεία και η συμμόρφωση με τις προαναφερθείσες κατηγορίες φαρμάκων είναι βελτιστοποιημένη αλλά ανεπαρκής για την επίτευξη των στόχων

της ΑΠ, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλες κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπεία της υπέρτασης. Από αυτές, η σπιρονολακτόνη, φαίνεται να είναι η πιο αποτελεσματική στην περαιτέρω μείωση της ΑΠ στην ανθεκτική υπέρταση. Εάν η σπιρονολακτόνη δεν είναι ανεκτή, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επλερενόνη ή άλλος ανταγωνιστής υποδοχέα αλατοκορτικοειδών ή β-αναστολέας. Ένας αγγειοδιασταλτικός β-αναστολέας (π.χ. λαβεταλόλη, καρβεδιλόλη ή νεμπιβολόλη) προτιμάται όταν επιλέγεται ένας βήτα-αναστολέας. Ωστόσο, σημειώνεται ότι τα αποτελέσματα των β-αποκλειστών στη μείωση της ΑΠ φαίνεται να είναι λιγότερο ισχυρά από τη σπιρονολακτόνη στα πλαίσια της ανθεκτικής υπέρτασης. Επί αποτυχίας επίτευξης ρύθμισης αρτηριακής πίεσης με τους ανωτέρω παράγοντες, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υδραλαζίνη, άλλα καλιοσυντηρητικά διουρητικά (αμιλοριδία και τριαμετένη), φάρμακα κεντρικώς δρώντα για τη μείωση της ΑΠ ή α-αναστολείς. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

1.3.2 Μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Η μείωση της πρόσληψης διαιτητικού άλατος (χλωριούχο νάτριο) σε άτομα με υψηλή αρχική πρόσληψη μειώνει τα ποσοστά συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου. Εκτενείς μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει συσχετίσεις δόσης-απόκρισης μεταξύ της υψηλής διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και των συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεντρωτικά δεδομένα από μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης μείωσης πρόσληψης άλατος δείχνουν ότι η μείωση του αλατιού κατά 2,5 g/ημέρα σχετίζεται με περίπου 20% μείωση των συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου σε επίπεδο πληθυσμού (He, et al., 2020). Συνιστάται ο περιορισμός της συνολικής διατροφικής πρόσληψης νατρίου σε περίπου 2g/ημέρα ή λιγότερο (που ισοδυναμεί με περίπου 5 g ή περίπου ένα κουταλάκι του γλυκού

αλάτι την ημέρα). Αυτό περιλαμβάνει ήδη πρόσθετο αλάτι και αλάτι που περιέχονται στα τρόφιμα (McEvooy et al., 2024).

Η βέλτιστη διατροφική πρόσληψη καλίου, π.χ. δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΑΠ και μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Aburto et al., 2013 ·O'Donnell et al., 2014). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά πρόσληψη πάνω από 3,5 g/ημέρα (~90mmol/ημέρα) διαιτητικού καλίου (O'Donnell et al., 2023). Ωστόσο θα πρέπει να αποφεύγεται η υπερβολική λήψη συμπληρωμάτων καλίου και οι κατευθυντήριες οδηγίες για χρόνια νεφρική νόσο (XNN) συνιστούν περιορισμό διαιτητικού καλίου σε <2,4 g/ημέρα σε άτομα με προχωρημένη XNN (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative., 2000). Σε ασθενείς με XNN ή/και όσοι λαμβάνουν καλιοσυντηρητικά φάρμακα, όπως ορισμένα διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης, ή σπιρονολακτόνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα του καλίου στον ορό.

Σε ασθενείς με υπέρταση, η τακτική αερόβια άσκηση μειώνει σημαντικά τη συστολική ΑΠ έως 7–8 mmHg και τη διαστολική ΑΠ έως 4–5 mmHg. Σε ασθενείς με γνωστή υπέρταση, η ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα έναντι των υπερτασικών ασθενών με καθιστική ζωή (MacDonald et al., 2016).

2. Εντερικό μικροβίωμα

Το ανθρώπινο σώμα έχει πολλά βακτήρια, ιούς, αρχαία και μονοκύτταρους ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς που συνυπάρχουν με τον οργανισμό. Αυτό αναφέρεται ως μικροβίωμα. Αυτά τα βακτήρια και οι μικροοργανισμοί αποικίζουν ως επί το πλείστον τη γαστρεντερική οδό επειδή το αναερόβιο περιβάλλον είναι θρεπτικό. Σε υγιή άτομα, το μικροβίωμα του εντέρου είναι τυπικά σε σταθερή κατάσταση ευβίωσης και σε σχετική ισορροπία με τη λοιπή χλωρίδα. Αντίθετα, σημαντική μεταβολή στο μικροβίωμα (δυσβίωση) έχει παρατηρηθεί σε μια σειρά διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Οι τεχνικές αλληλούχισης επέτρεψαν την ακριβή αναγνώριση και αξιολόγηση του ρόλου του μικροβιώματος του εντέρου. Μαζί με τη συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και δυσβίωσης του εντέρου, υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της διατροφής και της σύνθεσης της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί τη διεπαφή μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος και του οργανισμού-ξενιστή. Ο εντερικός βλεννογόνος είναι το πρώτο και κύριο σημείο απορρόφησης για περίσσεια αλατιού και είναι πλούσια περιοχή με κύτταρα του ανοσοποιητικού, τα οποία επάγουν ανοχή και προστατευτική ανοσία έναντι των παθογόνων του εντέρου. Από την πλευρά του αυλού, τα μικρόβια είναι σε θέση να αποικίζουν αυτόν τον χώρο, ενώ από την πλευρά του ξενιστή, ο γαστρεντερικός σωλήνας λειτουργεί ως το μεγαλύτερο διαμέρισμα για κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σώμα.

Οι παράγοντες του τρόπου ζωής διαμορφώνουν και ρυθμίζουν το μικροβίωμα. Ένα καλά μελετημένο παράδειγμα είναι η κατανάλωση φυτικών ινών, η οποία οδηγεί στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη των αντιφλεγμονωδών ανοσοκυττάρων, προστατεύοντας κατά συνέπεια από την εξέλιξη της υπέρτασης. Για παράδειγμα, η αυξημένη πρόσληψη

αλατιού από τη διατροφή προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας και έχει συσχετιστεί με τη συσσώρευση προφλεγμονωδών κυττάρων (Wilck et al., 2017). Το νάτριο δεν είναι το μόνο διατροφικό συστατικό που μπορεί να επηρεάσει την ΑΠ μέσω επιδράσεων στο μικροβίωμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι δίαιτες εμπλουτισμένες σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση και να μειώσουν τον κίνδυνο υπέρτασης (Sacks et al., 2001). Επιπλέον, οι φυτικές ίνες αυξάνουν τους βακτηριακούς πληθυσμούς στο έντερο που είναι υπεύθυνοι για τη δημιουργία λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας μέσω της ζύμωσης. Το μικροβίωμα επηρεάζει τη φυσιολογία του ξενιστή, πιθανόν μέσω οικογένειας υποδοχέων που συνδέονται με την πρωτεΐνη G (G protein-coupled receptor ή GPCR) σε θρεπτικά συστατικά που εκφράζονται σε λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τα νεφρικά παρασπειραματικά κύτταρα που επηρεάζουν την απελευθέρωση ρενίνης (Maslowski et al., 2009).

2.1 Υγιές εντερικό μικροβίωμα

Το μικροβίωμα του εντέρου έχει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες στο σώμα μας. Συμμετέχει στην πέψη της τροφής μέσω δύο κύριων μεταβολικών οδών. Πρώτον, η μικροχλωρίδα του εντέρου διασπά τους υδατάνθρακες και επομένως είναι υπεύθυνη για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας. Δεύτερον, το μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται επίσης στη ζύμωση πρωτεϊνών, οδηγώντας επίσης στην παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, καθώς και άλλων μεταβολιτών όπως η αμμωνία, οι αμίνες, οι θειόλες, οι φαινόλες και οι ινδόλες. Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει επίσης άλλους ρόλους στο σώμα, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης των φραγμών του εντερικού βλεννογόνου, του ελέγχου του μεταβολισμού και της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και των

ανοσολογικών λειτουργιών. Υπό κανονικές συνθήκες, η μικροχλωρίδα του εντέρου διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, βελτιώνοντας έτσι την άμυνα του ξενιστή έναντι των μικροοργανισμών.

Μεταξύ των βακτηρίων που σχηματίζουν ένα υγιές μικροβίωμα του εντέρου, το Bacteroidetes (κυρίως Bacteroides ή Prevotella) που είναι αρνητικό κατά gram, και το Firmicutes (κυρίως Clostridium και Lactobacillus), αποτελούν >90% της συνολικής σύνθεσης. Επίσης περιλαμβάνονται Πρωτεοβακτήρια (8%), Ακτινοβακτήρια (3%) και άλλα Fusobacteria, Verrucomicrobia (2%). Οι μύκητες και τα αρχαία αποτελούν <1% της συνολικής μικροχλωρίδας του εντέρου. Το πιο κυρίαρχο φύλο είναι τα Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria και Verrucomicrobia. Από αυτά, τα firmicutes και τα Bacteroidetes αντιπροσωπεύουν το 90% του μικροβιώματος του εντέρου. Από το φύλο firmicutes, υπάρχουν πολλά γένη όπως Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus και Ruminococcus. Σε αυτά, τα κλωστηρίδια αντιπροσωπεύουν το 95% αυτών. Το δεύτερο γένος, το Bacteroidetes, αποτελείται κυρίως από Bacteroides και prevotella(Marteau et al., 2001).

Το ανθρώπινο έντερο αποικίζεται από περισσότερα από 2900 είδη κοινών και ευκαιριακών βακτηρίων, με περιεκτικότητα 102 βακτηρίων ανά γραμμάριο στο στομάχι, που αυξάνουν έως και 1011 ανά γραμμάριο περιεκτικότητας στο παχύ έντερο. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η σύνθεση και η αφθονία των μικροβίων είναι διαφορετική στα διάφορα τμήματα του γαστρεντερικού. Για παράδειγμα, η αφθονία των μικροβίων είναι χαμηλή στο λεπτό έντερο του ενήλικου ανθρώπου (<10⁵ μικροοργανισμοί/mL) και αυξάνεται έως 10¹² στο κόλον. Στον ενήλικο άνθρωπο τα μικροβιακά κύτταρα, υπερτερούν αριθμητικά έναντι των κυττάρων του ανθρώπινου ξενιστή (3,0×10¹³). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το αναπτυσσόμενο έμβρυο

είναι ουσιαστικά «στείρο» κατά τη γέννηση, ωστόσο τα νεογνά συγκεντρώνουν αμέσως έως και $3,8 \times 10^{13}$ βακτήρια με 500 έως 1000 διαφορετικά είδη μικροβίων σε σημαντικές θέσεις επιθηλιακού φραγμού, φτάνοντας σε συνολική μάζα περίπου 1,5 kg κατά την ενηλικίωση (Donia et al., 2015). Το μικροβίωμα, που ορίζεται ως ένα σύνολο όλων των μικροβίων σε μια θέση και τα γονίδιά τους, κωδικοποιεί πάνω από 40 εκατομμύρια διακριτές παραλλαγές γονιδίων. Οι μισές από αυτές τις παραλλαγές γονιδίων είναι μοναδικές για κάθε άτομο, γεγονός που αποδεικνύει την εντυπωσιακή ετερογένεια του ανθρώπινου μικροβιώματος και ίσως μπορεί να εξηγήσει τη διαμόρφωση μικροβιώματος (Mowat et al., 2014). Ο ξενιστής εξαρτάται από το μικροβίωμα για πολλές θεμελιώδεις συμβιωτικές λειτουργίες, όπως η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η σύνθεση απαραίτητων βιταμινών, καθώς και για τη συγκέντρωση ενέργειας από την τροφή. Η μικροχλωρίδα του εντέρου, ορίζεται ως η μικροβιακή τάξη (taxa) σε έναν άνθρωπο, και πλέον θεωρείται ως ένα ενδοκρινικό όργανο που παράγει μεταβολίτες που μπορούν να δράσουν ως τελεστές στον ξενιστή, πυροδοτώντας αποκρίσεις στο τοπικό μικροπεριβάλλον ή συστήματα απομακρυσμένων οργάνων-στόχων όπως η καρδιά, οι νεφροί, τα αγγεία και ο εγκέφαλος (Zhang & Davies, 2016).

Μεταξύ των σημαντικών ρόλων που διαδραματίζει η μικροχλωρίδα του εντέρου, συγκαταλέγεται η δυνατότητα να μεταβολίζουν δύσπεπτους υδατάνθρακες και πρωτεΐνες σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (Short-chain fatty acids– SCFA) συμπεριλαμβανομένων του οξικού, προπιονικού και βουτυρικού οξέος, τα οποία μπορούν εύκολα να απορροφηθούν και από το περιφερικό έντερο. Αυτά τα λιπαρά οξέα παρέχουν ενέργεια στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, και έτσι ενισχύεται ο βλεννογονικός φραγμός. Εκτός από την πέψη, η μικροχλωρίδα του εντέρου

εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση του ενδοκρινικού συστήματος, της ψυχικής υγείας και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα SCFA είναι ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ενώσεις που μειώνουν την παραγωγή κυτοκίνης με αναστολή του πυρηνικού παράγοντα κ- B (Liévin-LeMoal, V., & Servin, A. L., 2006).

Το μικροβίωμα του εντέρου είναι γνωστό ότι ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου που αποτελούνται από υποδοχείς τύπου toll (TLR). Αυτοί οι υποδοχείς ενεργοποιούνται μέσω της θέσης αναγνώρισής τους για βακτήρια και με τη σειρά τους, ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση. Ενώ το εντερικό επιθήλιο εκτελεί την ανοσοποιητική λειτουργία, οι μεταβολικές του λειτουργίες μειώνονται, με αποτέλεσμα να μειωθούν τα επίπεδα λεπτίνης και η απορρόφηση λίπους. Έτσι, το εντερικό μικροβίωμα έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ του μεταβολισμού και των ανοσολογικών λειτουργιών του επιθηλίου του εντέρου (Yang et al., 2018).

Ενώ το δωδεκαδάκτυλο και η νήστιδα εμπλέκονται στη διαδικασία της πέψης, στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και την κινητικότητα, το παχύ έντερο έχει 3 κύριες λειτουργίες: την απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών, παραγωγή και απορρόφηση βιταμινών, και σχηματισμό και μεταφορά κοπράνων για αποβολή. Η βλέννα που επενδύει τον αυλό του εντέρου αντιπροσωπεύει το φυσιολογικό φραγμό έναντι βακτηριακών λοιμώξεων και μπορεί να δεσμεύει τις τοξίνες. Επιπλέον, η βλέννα χρησιμεύει ως πηγή θρεπτικών συστατικών για βακτήρια και συνεπώς επηρεάζει τον αποικισμό από μικρόβια που έχουν την ικανότητα να επιβιώνουν και να επεκτείνονται πέρα από τη στιβάδα βλέννας. Η απώλεια ακεραιότητας της στιβάδας βλέννας του παχέος εντέρου αυξάνει την ευαισθησία του ξενιστή σε παθογόνα.

Ο καθένας έχει διαφορετικό μικροβίωμα. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να γνωρίζουμε ακριβώς ποιο μικροβίωμα είναι ένα υγιές μικροβίωμα. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι το μικροβίωμα των υγιών ανθρώπων έχει υψηλή μικροβιακή ποικιλομορφία. Έχει επίσης υπεροχή των Bacteroidetes και των firmicutes. Η διαταραχή των υγιών μικροβίων ονομάζεται δυσβίωση. Αυτό συμβαίνει όταν υπάρχει μια ανισορροπία μεταξύ των υγιών και επιβλαβών βακτηρίων στο έντερο. Αυτό το είδος δυσβίωσης μπορεί να συνδεθεί με διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Zhang & Davies,2016).

2.2 Εντερικό μικροβίωμα και καρδιαγγειακές παθήσεις

Ενώ τα μόρια που προέρχονται από τη διατροφή και τον ξενιστή χρησιμοποιούνται από το εντερικό μικροβίωμα και είναι ευεργετικά σε σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες του γαστρεντερικού συστήματος, ταυτόχρονα, μπορεί να παρεμποδίσουν τις λειτουργίες άλλων οργάνων. Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρεται ότι έχουν αλλοιώσεις στη μορφολογική και λειτουργική φυσιολογία του λεπτού εντέρου. Η καρδιακή καχεξία αυξάνει τη διαπερατότητα του εντέρου και μειώνει την εντερική απορρόφηση, ενώ το οίδημα τοιχώματος του εντέρου και η διαταραχή στη μικροκυκλοφορία του εντέρου προκαλούν δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Πιστεύεται ότι η διαταραγμένη λειτουργία φραγμού του εντέρου είναι αποτέλεσμα βακτηριακής μετατόπισης καθώς και οποιαδήποτε διαταραχή σε αυτό το μικροβιακό οικοσύστημα μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες στο καρδιαγγειακό σύστημα του ξενιστή (Rahman et al., 2022). Αναφέρεται ότι υπάρχει αλλαγή στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου που σχετίζεται με διάφορες μεταβολικές διαταραχές όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία και καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής

ανεπάρκειας, της δυσλιπιδαιμίας, της αθηροσκλήρωσης, της υπέρτασης καθώς και η χρόνια νεφρική νόσος. Αυτή η μικροβιακή σχέση με τις ασθένειες μπορεί να είναι άμεση μέσω των μεταβολιτών που σχηματίζονται από βακτήρια όπως τοξίνες, χολικά οξέα, SCFAs, N-οξειδίο τριμεθυλαμίνης (TMAO), βιταμίνη K, βιταμίνη B, ή μέσω έμμεσων οδών του ανοσοποιητικού συστήματος (Singh et al., 2024).

Η διατροφή θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη σύνθεση του μικροβιώματός μας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αλλαγή της διατροφής μπορεί να προκαλέσει μικροβιακές αλλαγές εντός 24 ωρών και τα βακτήρια επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση εντός 48 ωρών εάν δεν διατηρηθούν οι αλλαγές στη διατροφή. Έχει αποδειχθεί ότι οι φυτικές δίαιτες έχουν χαμηλότερα επίπεδα *Bacteroides* και περισσότερα *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*. Αυτός ο συνδυασμός του μικροβιώματος έχει συσχετιστεί με ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία. Από την άλλη πλευρά, οι ζωικές/κρεατοφαγικές δίαιτες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα του TMAO, ενός μικροβιακού μεταβολίτη, ο οποίος σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα καρδιαγγειακών παθήσεων. Η κατανάλωση περισσότερων κορεσμένων λιπαρών μακράς αλυσίδας έχει δείξει καλά αποτελέσματα με αυξήσεις σε *Bacteroides* και *Bifidobacterium*. Έχουν γίνει επίσης μελέτες για τη μελέτη τύπων δίαιτας και όχι μεμονωμένων μακροθρεπτικών συστατικών. Για παράδειγμα, η μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι δίνει υψηλότερα επίπεδα *Prevotella* και *Firmicutes*. Από την άλλη πλευρά, οι δυτικές δίαιτες μειώνουν την ποικιλομορφία του μικροβιώματος και μειώνουν τα *Bifidobacterium* και *Eubacterium* (Ahmad et al., 2019).

Ο διαβήτης είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Έχουν γίνει μελέτες που δείχνουν διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ διαβητικών ατόμων και υγιούς πληθυσμού ελέγχου. Οι μελέτες ανέφεραν

διαφορετικά ευρήματα, αλλά πολλές έχουν δείξει ότι τα διαβητικά άτομα έχουν χαμηλότερο επίπεδο βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ. Ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι αυτές οι επιδράσεις προέρχονται από τη θεραπεία με μετφορμίνη. Αντίθετα, άλλες μελέτες που έγιναν έχουν δείξει ότι είναι ανεξάρτητο εύρημα, επειδή οι ίδιες αλλαγές έχουν παρατηρηθεί σε διαβητικά άτομα που δεν έχουν λάβει θεραπεία με μετφορμίνη. Έχουν γίνει επίσης μελέτες σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει βρεθεί ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα βιοσύνθεσης αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας, η οποία καθοδηγείται από τα βακτήρια *Prevotellacopri* και *Bacteroides vulgatus*. Ένα άλλο σημαντικό βακτήριο που φαίνεται να είναι το *A. muciniphila*, το οποίο είναι μειωμένο σε άτομα με προδιαβήτη (Martins et al., 2024).

Πολλές μελέτες έχουν επίσης πραγματοποιηθεί για να βρεθούν συσχετίσεις μεταξύ της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου και της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από τέσσερις κύριους πυλώνες: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria. Η πλειοψηφία των βακτηρίων είναι μέρος των φυλών Firmicutes και Bacteroidetes. Μελέτες συσχέτισης έχουν βρει μια σχέση μεταξύ της αναλογίας Firmicutes/Bacteroidetes και της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, τα ευρήματα δείχνουν ότι τα ευκαιριακά βακτήρια στον ξενιστή (*Escherichiacoli*, *Clostridium ramosum*, *Bacteroidescaccae* και *Eggerthellalenta*) και τα μικρότερης αλυσίδας βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα (*Roseburia*, *Faecalibacterium* και *Eubacterium rectale*) συνδέονται με εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων (Witkowski et al., 2020).

Ακόμα, έχουν γίνει αρκετές μελέτες συσχέτισης για να βρεθεί σύνδεση μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και του μικροβιώματος. Αρχικά, οι μελέτες έδειξαν ότι τα ίδια

βακτήρια: είδη *Staphylococcus*, *Proteusvulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* και είδη *Streptococcus* βρέθηκαν τόσο στο μικροβίωμα του εντέρου όσο και στην αθηρωματική πλάκα. Σε μια μελέτη που έγινε στην Πολωνία, τα υψηλά επίπεδα low-density lipoprotein- LDL συσχετίστηκαν με υψηλά επίπεδα *Prevotella* και χαμηλά *Clostridium* και *Faecali bacterium*. Σε μια άλλη μελέτη που έγινε στην Κίνα, τα άτομα με αθηροσκλήρωση είχαν υψηλά επίπεδα *Streptococcus* και *E. coli* και χαμηλότερα επίπεδα *Bacteroides* και *Prevotella*. Σε μια άλλη μελέτη, το γένος *Collinsella* ήταν αυξημένο σε εκείνα τα άτομα που είχαν συμπτωματική αθηροσκλήρωση. Σε μοντέλα ποντικών και σε ανθρώπους, η μείωση των βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, όπως το *Roseburia* και το *Eubacterium*, συσχετίστηκε με εκτεταμένο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (Trøseid et al., 2020).

Η υπέρταση έχει επίσης συνδεθεί με το μικροβίωμα. Αρχικά, αποδείχθηκε ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά είχε επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε αρουραίους. Σε μελέτες συσχέτισης, η υπέρταση έχει συνδεθεί με την αναλογία Firmicutes / Bacteroidetes, αυξημένα ευκαιριακά βακτήρια και χαμηλότερα επίπεδα βακτηρίων που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, χωρίς να είναι σαφείς οι υποκείμενοι μηχανισμοί (Adnan et al., 2017).

Το μικροβίωμα του εντέρου σχετίζεται επίσης με καρδιακή ανεπάρκεια, όπου συχνά υπάρχει αυξημένη εντερική διαπερατότητα, έτσι ώστε το μικροβίωμα να μπορεί να έχει περισσότερες επιπτώσεις στον ξενιστή. Αυτή η διαπερατότητα οδηγεί σε διαρροή λιποπολυσακχαριτών (LPS) και επακόλουθη φλεγμονή. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν περισσότερα παθογόνα βακτήρια (*Campylobacter*, *Shigella* και *Salmonella*) και μειωμένα *Eubacterium rectale* και *Dorea longicatena*. Επιπλέον, τα άτομα με

μειωμένο κλάσμα εξώθησης είχαν χαμηλότερα επίπεδα *Faecalibacterium prausnitzii* και υψηλότερα επίπεδα πληθυσμών *Ruminococcus gnavus* (Trøseid et al., 2020).

3. Ειδικό Μέρος

3.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που αναφέρονται στη σχέση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και του εντερικού μικροβιώματος. Τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας μελέτης είναι τα εξής:

1. Συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και εντερικής μικροχλωρίδας
2. Ανασκόπηση μελετών συσχέτισης ανθεκτικής υπέρτασης και εντερικού μικροβιώματος
3. Ανασκόπηση μελετών επίδρασης εντερικού μικροβιώματος στην αντιυπερτασική αγωγή

3.2 Μεθοδολογία

Η παρούσα ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες συστάσεις σχετικά με τις συστηματικές ανασκοπήσεις (Moher et al., 2009). Η αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε μέσω της βάσης δεδομένων *MEDLINE* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) της *Pubmed* για το χρονικό διάστημα 2014-2024. Κατά τη βιβλιογραφική αναζήτηση, για τον καθορισμό των όρων ευρετηριασμού εφαρμόστηκε η μεθοδολογία PICOS η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- P: patient/population/problem (ασθενής/πληθυσμός/πρόβλημα): Αρτηριακή υπέρταση
- I: intervention (παρέμβαση): μελέτες εντερικού μικροβιώματος
- C: comparison/control group (συγκριτική ομάδα/ομάδα ελέγχου): υγιείς ενήλικες
- O: outcome (έκβαση): Επίδραση στην αντιυπερτασική αγωγή, ανθεκτική υπέρταση
- S: study design (είδος μελέτης): κλινικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και ο αλγόριθμος αναζήτησης είναι οι εξής: (((arterial hypertension) AND (gut microbiome)) AND (resistant hypertension) AND (hypertension treatment))).

Στα μείζονα κριτήρια επιλογής μελετών περιλαμβάνονται:

- Μελέτες στην αγγλική γλώσσα
- Μελέτες δημοσιευμένες την περίοδο 2014-2024
- Μελέτες με ποσοτική μεθοδολογία συλλογής δεδομένων
- Μελέτες με παρεμβάσεις σε ενήλικους ασθενείς

Στην αρχική αναζήτηση εντοπίστηκαν 953 άρθρα. Από την ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 810 άρθρα επειδή δεν είχαν συνάφεια με το θέμα της ανασκόπησης, καθώς αναφέρονταν στο ευρύτερο πλαίσιο αρτηριακής υπέρτασης. Στη συνέχεια από τη μελέτη των περιλήψεων απορρίφθηκαν ακόμη 102 μελέτες οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια καθώς αναφέρονταν στο ευρύτερο πλαίσιο του εντερικού μικροβιώματος χωρίς να αξιολογηθεί η επίδραση στην αρτηριακή υπέρταση. Από τις 41 μελέτες που έμειναν, απορρίφθηκαν άλλες 31 από την ανάγνωση ολόκληρου του άρθρου, καθώς δεν είχαν απόλυτη συνάφεια με τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα της παρούσας ανάλυσης. Τέλος, το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση αποτελείται από 10 μελέτες.

3.3 Αποτελέσματα

Από τις μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση εξήχθησαν τα ακόλουθα δεδομένα στον **Πίνακα 1**: συγγραφέας, έτος διεξαγωγής, κύρια χαρακτηριστικά μελέτης, παρέμβαση, πρωτεύοντα μέτρα έκβασης, κύρια ευρήματα και συμπεράσματα.

Πίνακας 1

Συγγραφέας (έτος)	Κύρια χαρακτηριστικά μελέτης	Πρωτεύοντα μέτρα έκβασης	Κύρια ευρήματα	Συμπεράσματα
Li et al., 2017	Κίνα Μελέτη κοορτής 41 υγιείς μάρτυρες (C)	Μεταγονιδιωματική Ανάλυση: αλληλούχιση του μικροβιακού DNA από τα δείγματα κοπράνων	Μεταγονιδιωματική Ανάλυση: Kruskal-Wallis test P = 0.024 (C vs P) P =	Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα, μεταβολή στους εντερικούς τύπους και τροποποιημένες μικροβιακές λειτουργίες, συμβάλλει στην ανάπτυξη της

	<p>56 άτομα με προϋπέρταση (ρHTN)</p> <p>99 άτομα με πρωτοπαθή υπέρταση (HTN)</p>	<p>Μεταβολομική Ανάλυση: μεταβολικά προφίλ για τον εντοπισμό πιθανών μεταβολικών αλλαγών που σχετίζονται με τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος στις διάφορες ομάδες.</p>	<p>0.04 (C vs H)</p> <p>Shannon Index: Kruskal-Wallis test $P = 0.023$ (C vs P); $P = 0.016$ (C vs H)</p> <p>Μεταβολομική Ανάλυση: Παρουσία <i>Prevotella</i> μεταξύ του Εντερικού Τύπου 1 και 2 Wilcoxon Rank Sum: $P = 6.31e-31$</p> <p>Παρουσία <i>Bacteroides</i> μεταξύ του Εντερικού Τύπου 1 και 2. Wilcoxon Rank Sum: $P = 2.09e-15$</p>	<p>υπέρτασης.</p>
<p>Yan et al., 2017</p>	<p>Κίνα</p> <p>Συγκριτική ανάλυση του εντερικού μικροβιώματος (60 υπέρτασικοί ασθενείς και 60 υγιείς)</p>	<p>Ποσοτική μεταγονιδιωματική ανάλυση για τον προσδιορισμό γενετικών, μικροβιακών και λειτουργικών χαρακτηριστικών</p>	<p>Χαμηλότερος αριθμός γονιδίων - δείκτη Shannon σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$)</p> <p>Υψηλότερα επίπεδα <i>Proteobacteria</i> στους υπέρτασικούς ασθενείς ($p < 0.01$)</p> <p>Χαμηλότερα επίπεδα <i>Actinobacteria</i> στους υπέρτασικούς ασθενείς ($p = 0.02$)</p> <p>Ταξινόμηση με Random Forest (AUC) $AUC = 0.78$ (95% CI: 0.73–0.82) για την πρόβλεψη της</p>	<p>Μείωση της μικροβιακής ποικιλότητας και αλλαγή στη μικροβιακή σύνθεση στους υπέρτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αναδεικνύεται η δυνατότητα του εντερικού μικροβιώματος να χρησιμεύσει ως προγνωστικός δείκτης για την υπέρταση.</p>

			υπέρτασης με βάση τα προφίλ MLG	
Dan et al., 2019	Κίνα Συγχρονική (crosssectional) μελέτη Ομάδα υπέρτασης έναντι ομάδας ελέγχου υγιών ατόμων Δείγματα κοπράνων	Ανάλυση του μικροβιώματος μέσω αλληλουχίας αμπλικονίων 16S.	54 διαφορετικά γένη μεταξύ των ομάδων υπέρτασης και ελέγχου 5 διαφορετικά γένη μεταξύ των ομάδων μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης. 38 διαφορετικά γένη μεταξύ των ομάδων αυξημένης συστολικής και φυσιολογικής πίεσης	Σημαντικές διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ των ομάδων υπέρτασης και ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με τις μεταβολές τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.
Mushtaq et al., 2019	Συγχρονική μελέτη παρατήρησης 50 υπερτασικοί ασθενείς σταδίου 3 (28 άνδρες, 22 γυναίκες, ηλικίας 40-75 ετών) 30 υγιείς μάρτυρες (16 άνδρες, 14 γυναίκες, ηλικίας 40-70 ετών)	Αλληλούχιση και ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος	- Αυξημένος λόγος (Firmicutes/Bacteroidetes) στους υπερτασικούς ασθενείς (P = 0,02). Δείκτης Ποικιλότητας (Shannon-Weaver): Σημαντική διαφορά στην ποικιλότητα του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ υπερτασικών ασθενών και υγιών μαρτύρων (P < 0,05). - Τα είδη Clostridium και Prevotella ήταν	Η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα και συγκεκριμένες αλλαγές στη μικροβιακή κοινότητα, μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ή την εξέλιξη της υπέρτασης και θα μπορούσε να αποτελέσει έναν πιθανό στόχο για θεραπευτικές παρεμβάσεις.

			σημαντικά αυξημένα στους υπέρτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.	
Sun et al., 2019	<p>ΗΠΑ</p> <p>Συγχρονική μελέτη 529 ενήλικες (ηλικίας 48–60 ετών) από τη Μελέτη CARDIA (Αφροαμερικανοί και Λευκοί)</p> <p>Δείγματα κοπράνων συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέτασης του 30ού έτους (2015–2016)</p>	<p>Αρτηριακή πίεση και υπέρταση (ορίζεται ως συστολική ≥ 140 mmHg ή διαστολική ≥ 90 mmHg, ή χρήση φαρμάκων για την υπέρταση)</p> <p>Ανάλυση Μικροβιώματος: Αλληλούχιση γονιδίου rRNA 16S (περιοχές V3-V4) για μικροβιακή ποικιλότητα και ταξινομική σύνθεση</p>	<p>Η υπέρταση και η συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκαν αντίστροφα με τα μέτρα της α-ποικιλότητα & του Δείκτη Shannon</p>	<p>Συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ της μικροβιακής ποικιλότητας του εντέρου και της αρτηριακής πίεσης, με πιθανή συγχυτική επίδραση από τον δείκτη μάζας σώματος.</p>
Nunes et al., 2020	<p>Βραζιλία</p> <p>Συγχρονική μελέτη 48 άτομα με υπέρταση και 32 άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση</p> <p>Δείγματα κοπράνων από τους συμμετέχοντες</p>	<p>Βαθμός διαφοροποίησης βακτηρίων, αφθονία συγκεκριμένων βακτηριακών οικογενειών, επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών</p>	<p>Μειωμένη ποικιλότητα του μικροβιώματος σε άτομα με υπέρταση</p> <ul style="list-style-type: none"> - Αυξημένα <i>Lactobacillus</i> και <i>Akkermansia</i> στην ομάδα των υπέρτασικών - Μειωμένα βακτήρια παραγωγής βουτυρικού (π.χ. <i>Roseburia</i>, <i>Faecalibacterium</i>) - Αυξημένα επίπεδα TNF και IL-6 στην ομάδα των υπέρτασικών <p>($p < 0.05$)</p>	<p>Η υπέρταση συνδέεται με δυσβίωση του μικροβιώματος και αυξημένη φλεγμονή, υποδεικνύοντας θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στο μικροβίωμα για τη διαχείριση της υπέρτασης</p>

<p>Palmu et al., 2020</p>	<p>Φινλανδία</p> <p>Συγχρονική μελέτη</p> <p>6.953 συμμετέχοντες (μέση ηλικία 49,2 ± 12,9 έτη; 54,9% γυναίκες)</p>	<p>Αρτηριακή πίεση (ΑΠ)</p> <p>Σύνθεση μικροβιώματος</p> <p>Κατανάλωση νατρίου (εκτιμήθηκε μέσω δειγμάτων ούρων 24 ώρου)</p>	<p>Ασθενής συνολική συσχέτιση μεταξύ της ποικιλίας του μικροβιώματος και της ΑΠ</p> <p>Είδη <i>Lactobacillus</i> Αρνητική συσχέτιση με την συστολική ΑΠ ($p < 0.05$)</p> <p>Είδη <i>Lactobacillus</i> και Κατανάλωση Νατρίου Αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση νατρίου και την ΑΠ ($p < 0.05$)</p> <p>Σημαντικές αλλαγές στην αφθονία του Firmicutes σε υπέρτασικά άτομα ($p < 0.05$)</p> <p>Βήτα Ποικιλία Μικροβιώματος Χωρίς ισχυρές συσχετίσεις με την ΑΠ μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες</p> <p>Άλφα Ποικιλία (Δείκτης Shannon) Χωρίς σημαντική σχέση με την ΑΠ μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς</p>	<p>Ενώ η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, ιδιαίτερα τα είδη Lactobacillus, είχαν σημαντική συσχέτιση με την ΑΠ, η συνολική ποικιλία του μικροβιώματος είχε ασθενείς συσχετίσεις με την ΑΠ. Η παρουσία Firmicutes έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση σε υπέρτασικά άτομα.</p>
---------------------------	--	--	---	--

			<p>παράγοντες</p> <p>Αναλογία</p> <p>Firmicutes/Bacteroidetes Δεν συσχετίζεται ισχυρά με την ΑΠ ($p > 0.05$)</p>	
Perez et al., 2020	<p>Ισπανία</p> <p>Συγχρονική μελέτη</p> <p>29 υπέρτασικοί (ΥΤ) και 32 νορμοτασικοί (ΝΤ)</p>	<p>16S rRNA αλληλουχία γονιδίων για τη σύνθεση του μικροβιώματος και μεταγονιδιωματική ανάλυση για τις βακτηριακές λειτουργίες.</p> <p>SCFA (ακετικό, προπιονικό, βουτυρικό οξύ) στα κόπρανα και στο πλάσμα.</p> <p>- Trimethylamine N-oxide (TMAO) στο πλάσμα.</p> <p>- Αρτηριακή πίεση</p>	<p>Σημαντικές Μικροβιακές Διαφορές:</p> <p>Η ομάδα ΝΤ είχε υψηλότερα επίπεδα: RuminococcaceaeNK4A214, Ruminococcaceae_UCG-010, Christensenellaceae_R-7, Faecalibacteriumprausnitzii, Roseburiahominis.</p> <p>Η ομάδα ΥΤ είχε υψηλότερα επίπεδα: Bacteroides coprocola, Bacteroides plebeius και γένη Lachnospiraceae.</p> <p>Θετική συσχέτιση μεταξύ των ειδών που συσχετίζονται με την υπέρταση και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης</p> <p>Επίπεδα SCFA (Κόπρανα vs Πλάσμα)</p>	<p>Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και τα επίπεδα SCFA σχετίζονται με την υπέρταση, με πιθανές διαφορές στην απορρόφηση SCFAs στους υπέρτασικούς. Η μικροβιακή ανισορροπία μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπέρτασης και τα SCFA ενδέχεται να προσφέρουν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.</p>

			<p>Υψηλότερα επίπεδα SCFA στα κόπρανα σε υπερτασικά άτομα</p> <p>Χαμηλότερα επίπεδα SCFA στο πλάσμα σε υπερτασικά άτομα, υποδεικνύοντας λιγότερο αποτελεσματική απορρόφηση SCFA.</p>	
Veerhar et al., 2020	<p>Συγχρονική μελέτη 4672 συμμετέχοντες από έξι εθνοτικές ομάδες: Ολλανδοί, Νότιος Ασία, Αφρική, Τουρκία</p> <p>Μέση ηλικία: 49.8 ± 11.7 έτη, 52% γυναίκες</p>	<p>Ανάλυση εντερικού μικροβιώματος(Αλληλουχία γονιδίου 16S rRNA)</p> <p>Μέτρηση αρτηριακής πίεσης</p>	<p>Η σύνθεση κοπρανώδους μικροβιώματος σχετίζεται με το 4.4% της συνολικής διακύμανσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης</p> <p>Σχετίζονται με τη συστολική ΑΠ: Roseburiaspp., Clostridium spp., Romboutsiaspp., Ruminococcaceae spp..</p> <p> </p> <p>Η μεγαλύτερη διακύμανση μικροβιώματος παρατηρήθηκε στους Ολλανδούς συμμετέχοντες (4.8%). </p> <p>Επίπεδα ακετικού οξέος σημαντικά χαμηλότερα (P< 0.05) στους νέους Ολλανδούς</p>	<p>Σημαντικές εθνοτικές διαφορές στην ισχύ των συσχετίσεων μεταξύ σύνθεσης μικροβιώματος και αρτηριακής πίεσης, με ισχυρότερες συσχετίσεις στους Ολλανδούς συμμετέχοντες. </p>

			συμμετέχοντες με χαμηλότερη συστολική ΑΠ.	
Yang et al., 2022	<p>Πειραματική μελέτη (ζωικά μοντέλα)</p> <p>Μελέτη παρατήρησης (Άνθρωποι που λαμβάνουν α-MEA)</p> <p>Υπερτασικοί αρουαίοι: κιναπρίλη με ή χωρίς αντιβιοτικά. Δοκιμάστηκε η συγχορήγηση του C. comes.</p>	<p>Χορήγηση αναστολέων MEA και εξέταση των αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα</p> <p>Προφίλ μικροβιώματος του γαστρεντερικού με τη χρήση τεχνολογιών αλληλούχισης.</p> <p>Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης σε ζώα και ανθρώπους.</p> <p>Ανάλυση έκφρασης γονιδίων.</p>	<p>Η επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης από την κιναπρίλη ήταν πιο έντονη στους SHR που έλαβαν αντιβιοτικά</p> <p>- Το <i>Corynebacterium</i> καταβολίζει την quinapril και μειώνει την αντιυπερτασική της αποτελεσματικότητα ($r = -0.72, P < 0.01$)</p> <p>- Το <i>C. comes</i> ειδικά μείωσε την αντιυπερτασική επίδραση εστερικών αναστολέων όπως η κιναπρίλη και η ραμπρίλη), αλλά όχι των μη-εστερικών αναστολέων (όπως η λισινοπρίλη).</p>	<p>Το <i>C. comes</i> παίζει καθοριστικό ρόλο στην καταβολή των εστερικών αναστολέων MEA στο έντερο, μειώνοντας τα αντιυπερτασικά τους αποτελέσματα.</p>

Ακολούθως αναφέρονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά και τα ευρήματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα σε πληθυσμό υγιών και υπερτασικών ατόμων είχε ως κύριο στόχο τη διερεύνηση του ρόλου της δυσβίωσης του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση υπέρτασης. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές

επιχείρησαν να προσδιορίσουν αν οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα συμβάλλουν στην παθογένεση της υπέρτασης και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, και να εξετάσουν την πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Διενεργήθηκαν μεταγονιδιωματικές και μεταβολομικές αναλύσεις σε πληθυσμό 196 Κινέζων (41 υγιή άτομα, 56 με προϋπέρταση / αυξημένη αρτηριακή πίεση και 99 άτομα με πρωτοπαθή υπέρταση), ενώ τέλος πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση κοπράνων από ασθενείς σε ποντίκια χωρίς μικροβιακή χλωρίδα. Πραγματοποιήθηκαν εκτενείς αναλύσεις της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και των μεταβολιτών σε δείγματα κοπράνων από τις τρεις ομάδες (υγιείς ομάδες, προϋπέρταση και υπέρταση) για να εντοπιστούν διαφορές στο μικροβιακό και μεταβολικό προφίλ. Το μικροβίωμα κοπράνων από υπέρτασικούς ανθρώπους μεταμοσχεύτηκε σε ποντίκια χωρίς μικροβιακή χλωρίδα εξετάζοντας εάν το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση επί απουσίας άλλων εξωτερικών παραγόντων. Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά τη μεταμόσχευση για να προσδιοριστούν τυχόν αλλαγές που προκαλούνται από το μικροβίωμα. Χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές αλληλούχισης DNA για να αναλυθεί η μικροβιακή σύνθεση του εντέρου. Οι καμπύλες αραιοποίησης για τον αριθμό των γονιδίων στις ομάδες ελέγχου, προϋπέρτασης και υπέρτασης υποδεικνύουν ότι τα δεδομένα αλληλούχισης ήταν πλήρη και ότι ανιχνεύτηκαν λίγα γονίδια. Ο ρυθμός απόκτησης νέων γονιδίων ήταν ταχύτερος στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με τις ομάδες ασθενών, υποδεικνύοντας ότι ο πλούτος γονιδίων στις ομάδες προϋπέρτασης και υπέρτασης ήταν χαμηλότερος. Από τη στατιστική ανάλυση προκύπτει ότι υπήρχαν σημαντικά λιγότερα γονίδια τόσο στις ομάδες προϋπέρτασης (pHTN) όσο και

υπέρτασης (HTN) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [C] ($P = 0.024$ για C έναντι ρ HTN; $P = 0.04$ για C έναντι HTN; Κατά Kruskal-Wallis). Ο δείκτης Shannon, ο οποίος αντανακλά τη μικροβιακή ποικιλότητα εντός κάθε δείγματος, ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις ομάδες ρ HTN και HTN σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($P = 0.023$ για C έναντι ρ HTN ; $P = 0.016$ για C vsHTN; Κατά Kruskal-Wallis). Οι μικροβιακές κοινότητες ομαδοποιήθηκαν σε δύο διακριτούς εντερικούς τύπους με βάση την αφθονία των γονιδίων, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ομαδοποίησης Partitioning Around Medoid (PAM). Αυτή η ομαδοποίηση επικυρώθηκε με τον δείκτη Calinski-Harabasz (CH), ο οποίος υποδεικνύει δύο βέλτιστους εντερικούς τύπους. Η ανάλυση έδειξε δύο διακριτούς εντερικούς τύπους. Οι κύριοι παράγοντες για κάθε τύπο ήταν: *Prevotella* ($P = 6.31e^{-31}$ δοκιμή Wilcoxon) στον εντερικό τύπο 1 και *Bacteroides* ($P = 2.09e^{-15}$ δοκιμή Wilcoxon) στον εντερικό τύπο 2.

Η κατανομή των δειγμάτων στους δύο εντερικούς τύπους έδειξε: Ομάδα Ελέγχου (C): 26.83% στον Εντερικό Τύπο 1, Προϋπέρταση (ρ HTN): 48.21% στον Εντερικό Τύπο 1, Υπέρταση (HTN): 45.45% στον Εντερικό Τύπο 1. Σημαντικά στατιστικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ομάδων ρ HTN ($P = 0.02$) και HTN ($P = 0.03$), όπως καθορίστηκε με τη δοκιμή Fisher. Η ανάλυση αποκάλυψε μια στροφή στο εντερικό μικροβίωμα προς έναν εντερικό τύπο που κυριαρχείται από *Prevotella* σε άτομα με προϋπέρταση και υπέρταση, ο οποίος ήταν σημαντικά διαφορετικός από την ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο μειωμένος πλούτος ειδών και γονιδίων στο εντερικό μικροβίωμα των ατόμων με προϋπέρταση και υπέρταση υποδηλώνει έλλειψη υγιούς μικροβιώματος στους υπέρτασικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα βακτήρια που συνδέονται με την υπέρταση, όπως *Prevotella* και *Klebsiella*,

αναγνωρίστηκαν με αυξημένη παρουσία σε υπερτασικά άτομα. Οι μεταβολομικές αναλύσεις διεξήχθησαν για να εξεταστεί πώς ο μεταβολισμός σε άτομα με προϋπέρταση και υπέρταση σχετίζεται με τις αλλαγές στο μικροβίωμα. Η συνδυασμένη χρήση μεταγονιδιωματικών, μεταβολομικών και μεθόδων μεταμόσχευσης κοπράνων επέτρεψε στους ερευνητές να συσχετίσουν τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος με την ανάπτυξη της υπέρτασης, υπογραμμίζοντας τη σημασία της πρώιμης παρέμβασης σε περιπτώσεις προϋπέρτασης/αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Li et al., 2017).

Σε μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση των αλλαγών στο ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα που υποκρύπτουν την υπέρταση, έγινε σύγκριση μεταξύ της μικροβιακής σύνθεσης των δειγμάτων κοπράνων που ελήφθησαν από 60 ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση και από 60 υγιείς κινεζικής καταγωγής. Χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική μεταγονιδιωματική ανάλυση για τον προσδιορισμό των γενετικών, μικροβιακών και λειτουργικών χαρακτηριστικών υποκείμενων της υπέρτασης. Εξήντα ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση (αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg) και εξήντα υγιείς μάρτυρες (αρτηριακή πίεση $\leq 120/80$ mmHg), σε αντιστοιχία ως προς το φύλο, την ηλικία και το σωματικό βάρος, συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από κάθε συμμετέχοντα και αποθηκεύτηκαν αμέσως σε θερμοκρασία -80°C για να διατηρηθεί το DNA για μεταγονιδιωματική ανάλυση. Οι συμμετέχοντες εξαιρέθηκαν αν παρουσίαζαν συμπτώματα λοίμωξης αναπνευστικού ή πεπτικών παθήσεων ή είχαν χρησιμοποιήσει αντιβιοτικά ή αντιφλεγμονώδη φάρμακα κατά τους δύο μήνες πριν από τη συλλογή των δειγμάτων. Το γονιδιακό DNA εξήχθη από τα δείγματα κοπράνων χρησιμοποιώντας το kit QIAamp DNA minikit (Qiagen, Ηνωμένο Βασίλειο) με τροποποιημένο πρωτόκολλο. Δημιουργήθηκαν βιβλιοθήκες DNA για

ολοκληρωμένη αλληλούχιση. Ο αριθμός των γονιδίων και ο δείκτης Shannon υπολογίστηκαν για να αξιολογηθεί η ποικιλότητα εντός των δειγμάτων, με τον δείκτη Shannon να χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της μικροβιακής ποικιλότητας. Τα λειτουργικά γονίδια αναγνωρίστηκαν χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Αναλύθηκε η αφθονία συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή τριμεθυλαμίνης και τη βιοσύνθεση βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων για να εξεταστεί η μικροβιακή λειτουργία στην υπέρταση. Μελέτη συσχέτισης σε όλο το μεταγονιδίωμα χρησιμοποιήθηκε για να εντοπιστούν μικροβιακά γονίδια με σημαντικές διαφορές μεταξύ υπερτασικών και υγιών συμμετεχόντων. Τα γονίδια ομαδοποιήθηκαν σε ομάδες σύνδεσης μεταγονιδιώματος (MLGs), και αναλύθηκαν τα ταξινομικά προφίλ και η αφθονία αυτών των MLGs για να εντοπιστούν μικροβιακά είδη που σχετίζονται με την υπέρταση. Η ανάλυση αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην μικροβιακή ποικιλότητα μεταξύ των δύο ομάδων: Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερο αριθμό γονιδίων και δείκτη Shannon, υποδεικνύοντας μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η πολυμεταβλητή ανάλυση (Bray-Curtis) έδειξε σαφείς διαφορές στη μικροβιακή σύνθεση μεταξύ των ασθενών και των ελέγχων. Οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα Proteobacteria ($p < 0.01$) και χαμηλότερα επίπεδα Actinobacteria ($p = 0.02$). Οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη παρουσία των εξής: Klebsiella, Clostridium, Streptococcus, Parabacteroides, Eggerthella, και Salmonella. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου είχαν υψηλότερα επίπεδα: Faecali bacterium, Roseburia, και Synergistetes. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν σημαντική δυσβίωση στο εντερικό μικροβίωμα των υπερτασικών ασθενών.

Άλλα βακτήρια που ήταν αυξημένης παρουσίας στους υπέρτασικούς ασθενείς περιλάμβαναν *Bacteroides* spp., *Sutterella wadsworthensis*, και *Pyramido bacteripiscolens*, ενώ οι υγιείς της ομάδας ελέγχου είχαν υψηλότερα επίπεδα άλλων ειδών *Bacteroides* spp. (π.χ. *B. uniformis*, *B. nordii*, *B. dorei*), *Megasphaera* spp., και *Aeromicrobium massiliense*. Η λειτουργική ανάλυση αποκάλυψε αρκετές διαφορές στις μεταβολικές οδούς μεταξύ υπέρτασικών ασθενών και ελέγχων. Οι υπέρτασικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη αφθονία σε μονοπάτια που σχετίζονται με τη διαμεμβρανική μεταφορά τη βιοσύνθεση λιποπολυσακχαρίτη και την αποδόμηση στεροειδών. Στην ομάδα ελέγχου φάνηκε μεγαλύτερη αφθονία σε οδούς που σχετίζονται με τον μεταβολισμό αμινοξέων, συνενζύμων και βιταμινών (π.χ. βιοσύνθεση φολικού οξέος, μεταβολισμός ριβοφλαβίνης, βιοσύνθεση ουβικινόνης). Τα ένζυμα που συμμετέχουν στην παραγωγή τριμεθυλαμίνης ήταν πιο άφθονα στους υπέρτασικούς ασθενείς, ενώ ένζυμα υπεύθυνα για την παραγωγή βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων ήταν πιο άφθονα στους συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου. Σχετικά με την κατηγοριοποίηση της υπέρτασης βάσει του εντερικού μικροβιώματος διακρίνονται οι εξής κατηγορίες: Στην ομάδα ελέγχου *Clostridiales*, *Blautia hansenii*, *Megasphaera* spp. Και στην ομάδα υπέρτασης: *Streptococcus* spp. (π.χ. *S. salivarius*, *S. infantarius*). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν τη δυνατότητα της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος ως εργαλείου για την πρόβλεψη της υπέρτασης (Yan et al., 2017).

Μελέτη που επίσης διεξήχθη στην Κίνα, είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της διαφορικής ανάλυσης του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ ασθενών με υπέρταση (hypertension-HTN), μεμονωμένη διαστολική υπέρταση (isolated diastolic hypertension-IDH), μεμονωμένη συστολική υπέρταση (systolic hypertension-SH) και ομάδων ελέγχου υγιών ατόμων. Πρόκειται για συγχρονική μελέτη στην οποία

διενεργήθηκε διαφορική ανάλυση του μικροβιώματος μέσω αλληλουχίας αμπλικονίων 16S σε δείγματα κοπράνων από ομάδα υπέρτασικών και από ομάδα ελέγχου με υγιείς ανθρώπους. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 62 περιπτώσεις φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (blood pressure-BP), 67 περιπτώσεις υψηλής αρτηριακής πίεσης, και ένα επιπλέον υποσύνολο 61 ασθενών με υπέρταση και 61 υγιείς στην ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, 6 ασθενείς με IDH και 6 στην ομάδα ελέγχου και 35 ασθενείς με SH και 35 στην ομάδα ελέγχου. Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης (τόσο διαστολικής όσο και συστολικής) επηρέασε σημαντικά την αφθονία των μικροβίων, με συσχέτιση μεταξύ της αφθονίας των βακτηρίων και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Συνολικά, εντοπίστηκαν 98 διαφορεικές Μονάδες Λειτουργικής Ταξινόμησης). 54 διαφορεικά γένη μεταξύ των ομάδων υπέρτασης και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης και αναλυτικότερα βρέθηκε υψηλότερη αφθονία στην ομάδα υπέρτασης για τα μικρόβια: *Acetobacteroides*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Christensenella*, *Clostridium sensu stricto*, ενώ για την ομάδα ελέγχου: *Acetobacteroides*, *Anaerotruncus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*.

Βρέθηκαν συγκεκριμένες αλλοιώσεις του εντερικού μικροβιώματος σε διάφορους τύπους υπέρτασης: IDH, SH και HTN, υπογραμμίζοντας ότι τόσο η συστολική όσο και η διαστολική τιμή της BP συνδέονται με διαφορετικές αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα. Η *Christensenella* και η *Olsenella* συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Το *Macellibacteroides* και *Butyricimonas* έδειξαν αρνητική συσχέτιση με τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Το *Clostridium XIVa* και η *Paraprevotella* έδειξαν θετική συσχέτιση με τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στο εντερικό μικροβίωμα μεταξύ των ομάδων υψηλής αρτηριακής πίεσης και

ελέγχου, υποδεικνύοντας ότι η δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με τις μεταβολές τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (Dan et al., 2019).

Η μελέτη των Mushtaq et al. εξετάζει τη σχέση μεταξύ της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου και της υπέρτασης σταδίου 3. Η μελέτη επικεντρώνεται στο πώς η δυσβίωση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου μπορεί να εμπλέκεται στην υπέρταση. Ο κύριος στόχος ήταν να διερευνηθεί η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 3 και να συγκριθεί με υγιείς μάρτυρες. Η υπόθεση ήταν ότι η ανισορροπία της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου μπορεί να συμβάλλει στην υπέρταση. Στην ομάδα υπέρτασης (HTN) εντάχθηκαν 50 ασθενείς (28 άνδρες, 22 γυναίκες, ηλικίας 40-75 ετών) με υπέρταση σταδίου 3. Στην ομάδα ελέγχου συμμετείχαν 30 υγιείς εθελοντές (16 άνδρες, 14 γυναίκες, ηλικίας 40-70 ετών) χωρίς ιστορικό υπέρτασης ή άλλων χρόνιων παθήσεων. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων και ακολούθησε εξαγωγή και αλληλούχιση DNA. Η ποσοτική PCR χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της αφθονίας συγκεκριμένων βακτηριακών ομάδων, όπως *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium* και *Escherichiacoli*. Η μικροβιακή ποικιλότητα του εντέρου στην ομάδα υπέρτασης διέφερε σημαντικά από την ομάδα ελέγχου. Στα κύρια ευρήματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα: 1) Διαφορές στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας στο επίπεδο του φύλου, με τα *Bacteroidetes* και *Firmicutes* να είναι τα κυρίαρχα φύλα και στις δύο ομάδες και 2) σημαντική αύξηση του λόγου *Firmicutes/Bacteroidetes* στην ομάδα υπέρτασης. Επίσης διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των *Clostridium* και *Prevotella* spp. στους υπέρτασικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P < 0.05$). Συμπερασματικά, η μελέτη υποδεικνύει ότι οι αλλαγές στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου, ιδιαίτερα η ανισορροπία μεταξύ

Bacteroidetes και *Firmicutes*, μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεση της υπέρτασης σταδίου 3. Τα ευρήματα αναδεικνύουν τη δυνατότητα στόχευσης της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου για μελλοντικές θεραπευτικές στρατηγικές κατά της υπέρτασης (Mushtaq et al., 2019).

Συγχρονική μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, διερευνά τη σχέση μεταξύ της μικροβιακής ποικιλότητας του εντέρου και της αρτηριακής πίεσης. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις συσχετίσεις μεταξύ της μικροβιακής ποικιλότητας του εντέρου, της ταξινομικής σύνθεσης και της αρτηριακής πίεσης σε ένα πληθυσμιακό δείγμα με συμμετέχοντες- μέλη της μελέτης "Coronary Artery Risk Development in Young Adults" (CARDIA), η οποία είναι μια μεγάλη, ομάδα που περιλαμβάνει τόσο Αφροαμερικανούς όσο και Λευκούς ενήλικες. Συνολικά 529 ενήλικες μέσης ηλικίας συμμετείχαν από τέσσερα αστικά κέντρα των ΗΠΑ. Αυτοί οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 48-60 ετών. Η ομάδα περιλάμβανε άτομα με και χωρίς υπέρταση. Δείγματα κοπράνων συλλέχθηκαν από τους συμμετέχοντες κατά την εξέταση του 30ου έτους. Η μελέτη χρησιμοποίησε αλληλούχιση rRNA 16S (συγκεκριμένα τις περιοχές V3-V4) για την εκτίμηση του εντερικού μικροβιώματος, η οποία είναι μια κοινή μέθοδος για την αναγνώριση της ποικιλότητας και σύνθεσης της μικροβιακής κοινότητας στο έντερο. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στην κλινική, και η υπέρταση ορίστηκε ως η ύπαρξη συστολικής ΑΠ ≥ 140 mmHg, διαστολικής ΑΠ ≥ 90 mmHg ή λήψη φαρμάκων για την υπέρταση. Η συστολική ΑΠ χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον μέτρο στην ανάλυση. Πραγματοποιήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση παλινδρόμησης για να ποσοτικοποιηθούν οι συσχετίσεις μεταξύ της μικροβιακής ποικιλότητας του εντέρου (τόσο ενδοπροσωπική όσο και διαπροσωπική ποικιλότητα) και της αρτηριακής πίεσης. Η ανάλυση προσαρμόστηκε για διάφορους συγχυτικούς

παράγοντες, όπως η διατροφή, ο δείκτης μάζας σώματος και η χρήση φαρμάκων για την υπέρταση. Η μελέτη χρησιμοποίησε κυρίως δύο βασικά μέτρα ποικιλότητας: α-ποικιλότητα (ένα μέτρο της ενδοπροσωπικής μικροβιακής ποικιλότητας και του Δείκτη Shannon Diversity) και τη ταξινομική σύνθεση του μικροβιώματος στο επίπεδο του γένους. Η ανάλυση κύριων συντελεστών (PCoA) με βάση την αφθονία των γενών χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει την ομοιότητα των μικροβιακών κοινοτήτων μεταξύ ατόμων. Στα κύρια ευρήματα της μελέτης αναφέρονται τα ακόλουθα: Η μελέτη βρήκε αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της υπέρτασης (τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ) και των μετρήσεων α-ποικιλότητας. Δηλαδή, η μειωμένη μικροβιακή ποικιλότητα συνδέθηκε με υψηλότερη ΑΠ και μεγαλύτερη πιθανότητα υπέρτασης. Η αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε τόσο εντός των ατόμων (μέτρα α-ποικιλότητας) όσο και σε όλο τον πληθυσμό (διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ ατόμων, αξιολογημένες μέσω PCoA). Επίσης, συγκεκριμένα γένη του μικροβιώματος συνδέθηκαν σημαντικά με την ΑΠ. Ωστόσο, αυτές οι συσχετίσεις εξασθένησαν όταν προσαρμόστηκαν σε σχέση με το δείκτη μάζας σώματος. Αυτό υποδηλώνει ότι ορισμένες από τις παρατηρούμενες σχέσεις μπορεί να επηρεάζονται από τον δείκτη μάζας σώματος, το οποίο είναι γνωστό ότι επηρεάζει τόσο το εντερικό μικροβίωμα όσο και την ΑΠ. Τέλος, τα άτομα με χαμηλότερη μικροβιακή ποικιλότητα ήταν πιο πιθανό να έχουν υπέρταση και η συστολική ΑΠ τους ήταν υψηλότερη (Sun et al., 2019).

Μελέτη σε πληθυσμό της Βραζιλίας, είχε ως στόχο να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της υπέρτασης και της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, καθώς και του ανοσολογικού προφίλ. Πρόκειται για συγχρονική μελέτη παρατήρησης, στην οποία 80 συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες (48 υπέρτασικοί ασθενείς, 32

άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση - ομάδα ελέγχου). Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων για ανάλυση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος μέσω αλληλούχισης γονιδίου 16S rRNA. Δείγματα Περιφερικού Αίματος χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση της παραγωγής κυτοκινών και τον καθορισμό ανοσολογικού προφίλ. Αξιολογήθηκαν η ποικιλότητα και σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και μετρήθηκαν τα επίπεδα κυτοκινών (TNF, IL-6, IFN- γ). Οι ερευνητές ανέδειξαν ότι η ομάδα υπέρτασης είχε μειωμένη βιοποικιλότητα του μικροβιώματος σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, αυξημένη σχετική αφθονία των *Lactobacillus* και *Akkermansia* καθώς και μειωμένη αφθονία βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, όπως τα *Roseburia* και *Faecalibacterium* στις οικογένειες Lachnospiraceae και Ruminococcaceae. Σχετικά με το ανοσολογικό προφίλ βρέθηκαν αυξημένη παραγωγή TNF και IL-6 με αυξημένο λόγο TNF/IFN- γ στους υπέρτασικούς ασθενείς. Η ανωτέρω μελέτη εισφέρει αποδείξεις για τη σύνδεση της υπέρτασης με συγκεκριμένες αλλαγές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος και ένα φλεγμονώδες ανοσολογικό προφίλ. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η υπέρταση συνδέεται με τη δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος και την αυξημένη φλεγμονή (Nunes et al., 2020).

Ο κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και της αρτηριακής πίεσης σε πληθυσμό της Φινλανδίας. Η μελέτη επίσης εξέτασε πώς το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να συνεισφέρει στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η διατροφή (π.χ. κατανάλωση νατρίου), η ηλικία και η χρήση φαρμάκων. Πρόκειται για συγχρονική μελέτη σε πληθυσμό 6.953 ενηλίκων (54,9% γυναίκες, 45,1% άνδρες ηλικίας 25-74 ετών). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από μια μεγάλη επιδημιολογική έρευνα, που περιλάμβανε κλινικές επισκέψεις στις οποίες

μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, αναλύθηκε μέσω μεταγενετικής αλληλούχισης των δειγμάτων κοπράνων, ενώ το κύριο μέτρο έκβασης ήταν η αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική). Σε ένα υποσύνολο συμμετεχόντων (829) εκτιμήθηκε η κατανάλωση νατρίου σε συλλογή ούρων 24ώρου. Πληροφορίες σχετικά με φυσική δραστηριότητα, διατροφή, χρήση φαρμάκων και δημογραφικά στοιχεία συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίων. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολυμεταβλητής ανάλυσης για την προσαρμογή σε πιθανές συγχυτικές μεταβλητές όπως ηλικία, φύλο, παράγοντες τρόπου ζωής και κατανάλωση νατρίου κατά την ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος και της αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη εξέτασε συγκεκριμένα μικροβιακά γένη και τη σχέση τους με την αρτηριακή πίεση, αναζητώντας μοτίβα όπου συγκεκριμένα βακτήρια συσχετίζονταν θετικά ή αρνητικά με τη συστολική ή διαστολική ΑΠ και χρησιμοποιήθηκαν δείκτες άλφα και βήτα ποικιλότητας για την αξιολόγηση της ποικιλότητας του εντερικού μικροβιώματος και τη σχέση της με την αρτηριακή πίεση. Στα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν η μεγαλύτερη αφθονία των ειδών *Lactobacillus* που συσχετίστηκε με αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενώ άλλες βακτηριακές ομάδες μπορεί να έχουν προστατευτική επίδραση. Τα ευρήματα αυτά ήταν ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η κατανάλωση νατρίου στη διατροφή. Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και της αρτηριακής πίεσης φάνηκε επίσης να επηρεάζεται από παράγοντες τρόπου ζωής και τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Palmu et al., 2020).

Μελέτη στην Ισπανία περιλάμβανε 29 υπέρτασικούς (ΥΤ) και 32 νορμοτασικούς(NT) για ανάλυση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος, των επιπέδων SCFA στα κόπρανα και στο αίμα και κλινικών παραμέτρων. Οι συμμετέχοντες είχαν παρόμοια διατροφή, εκτός από τις διαφορές στην κατανάλωση ινών, με τους NT συμμετέχοντες να καταναλώνουν περισσότερες ίνες. Και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες αναλογίες Firmicutes (45.94% για την ομάδα ΥΤ, 45.98% για την ομάδα NT) και Bacteroidetes (25.62% για την ομάδα ΥΤ, 26.35% για την ομάδα NT).

Στην ομάδα ΥΤ, η αφθονία του *Faecalibacterium prausnitzii*, ενός κύριου παραγωγού βουτυρικού, ήταν χαμηλότερη, ενώ το *Bacteroides coprocola*, που συσχετίζεται με υψηλότερη ΑΠ, ήταν πιο άφθονο. Στην ομάδα NT, υπήρχαν υψηλότερα επίπεδα ωφέλιμων βακτηρίων που παράγουν SCFA, όπως το *Faecalibacterium prausnitzii* και το *Roseburia hominis*.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σε επίπεδο αλληλούχισης παραλλαγών Amplicon[ASV] ($p = 0.31$) ή γένους ($p = 0.33$) μεταξύ των ομάδων. 67 ASVs αναγνωρίστηκαν ως βιοδείκτες με σημαντική διαφορά στην αφθονία μεταξύ των ομάδων ΥΤ και NT (σκορ LDA > 2). Στην ομάδα ΥΤ, τρία ASVs (s41, s16, s92) που σχετίζονται με το γένος *Bacteroides* αναγνωρίστηκαν ως βιοδείκτες. Αυτά ταξινομήθηκαν ως *Bacteroides coprocola* και *Bacteroides plebeius*. Το *Faecalibacterium prausnitzii* αναγνωρίστηκε ως ισχυρός βιοδείκτης για την ομάδα NT (σκορ LDA = 2.91) και συσχετίστηκε αρνητικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση ($r = -0.403$, $p = 0.0015$). Ένα είδος από την οικογένεια Christensenellaceae (ASV s524) ήταν επίσης βιοδείκτης για την ομάδα NT και συσχετίστηκε αρνητικά με τη συστολική ΑΠ ($r = -0.308$, $p = 0.018$).

Όσον αφορά τη συσχέτιση εντερικού μικροβιώματος με την αρτηριακή πίεση, δύο ASVs στην ομάδα YT (s394 και s718) συσχετίστηκαν θετικά με τη συστολική αρτηριακή πίεση (s394: $r = 0.396$, $p = 0.0018$; s718: $r = 0.46$, $p = 0.00026$) και το ASV s394 συσχετίστηκε επίσης θετικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση ($r = 0.324$, $p = 0.012$).

Σχετικά με την ανάλυση SCFA, η ομάδα YT είχε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις SCFA (ακετικό, προπιονικό, βουτυρικό και βαλερικό οξύ) στα κόπρανα σε σχέση με την ομάδα NT. Στα κόπρανα, το ακετικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ συσχετίστηκαν θετικά με τη συστολική πίεση ($r = 0.37$, $p = 0.003$; $r = 0.35$, $p = 0.005$; $r = 0.36$, $p = 0.004$, αντίστοιχα). Αντίθετα, τα SCFA στο πλάσμα είχαν αρνητικές συσχετίσεις με τη διαστολική πίεση (π.χ., ακετικό: $r = -0.26$, $p = 0.045$). Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν πιθανές αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος που σχετίζονται με την υπέρταση, καθώς και μια πιθανή μειωμένη απορρόφηση SCFA σε υπέρτασικά άτομα. Τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η μικροβιακή ανισορροπία μπορεί να συνεισφέρει στην υπέρταση και προτείνουν ότι η στόχευση του εντερικού μικροβιώματος και της παραγωγής SCFA μπορεί να προσφέρει νέες προοπτικές για τη θεραπεία της υπέρτασης (Perez et al., 2020).

Συγχρονική μελέτη περιλάμβανε συμμετέχοντες από τη HELIUS (Health Examination and Living in Urban Settings), μια ομάδα (4672 άτομα, μέσης ηλικίας: $49,8 \pm 11,7$ χρόνια, 52% γυναίκες) που περιλαμβάνει άτομα από διάφορες εθνοτικές ομάδες, όπως Ολλανδική, Νότια Ασιατική, Αφρικανική και Μεσογειακή καταγωγή. Σκοπός ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, των SCFAs και της αρτηριακής πίεσης και να εξεταστεί πώς αυτές οι συσχετίσεις διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών εθνοτικών ομάδων, λαμβάνοντας

υπόψη τις πιθανές διαφορές στη διατροφή, τον τρόπο ζωής και τη σύνθεση του μικροβιώματος. Το εντερικό μικροβίωμα αναλύθηκε μέσω της μεθόδου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (16S rRNA sequencing). Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων για να μετρηθούν τα επίπεδα των SCFAs, περιλαμβανομένων του ακετικού, προπιονικού και βουτυρικού οξέος, που είναι προϊόντα της μικροβιακής ζύμωσης των διαιτητικών ινών. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τυπικά κλινικά πρωτόκολλα, και οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν ως φυσιολογικοί, υπερτασικοί ή προ-υπερτασικοί. Η μελέτη βρήκε σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ των εθνοτικών ομάδων. Υψηλότερα επίπεδα συγκεκριμένων SCFAs (ιδίως βουτυρικού) συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, υποδεικνύοντας πιθανό προστατευτικό ρόλο των SCFAs στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Οι συσχετίσεις μεταξύ του εντερικού μικροβιώματος, των SCFAs και της αρτηριακής πίεσης διέφεραν ανά εθνοτική ομάδα. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση μικροβιώματος μεταξύ των ομάδων YT και NT ($p > 0.05$). Θετική συσχέτιση μεταξύ μικροβιακών ειδών και συστολικής ($r = 0.396$, $p = 0.0018$) και διαστολικής ΑΠ ($r = 0.324$, $p = 0.012$). Στα κόπρανα: Ακετικό ($r = 0.37$, $p = 0.003$), Προπιονικό ($r = 0.35$, $p = 0.005$), Βουτυρικό οξύ ($r = 0.36$, $p = 0.004$) συσχετίστηκαν θετικά με τη συστολική ΑΠ. Η σύνθεση του μικροβιώματος εξήγησε το 4.4% της συνολικής διακύμανσης της συστολικής ΑΠ στην ομάδα YT. Στην ομάδα YT, οι άφθονα παρόντες μικροοργανισμοί όπως τα *Bacteroides coprocola* και *Bacteroides plebeius* συσχετίστηκαν με αυξημένη ΑΠ. Η σύνθεση του μικροβιώματος εξήγησε το 4.8% της διακύμανσης της ΑΠ για τους Ολλανδούς συμμετέχοντες, ενώ για άλλες ομάδες (π.χ. Νότιος Ασία, Αφρική και Τουρκία) η εξήγηση ήταν $<0.8\%$. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το εντερικό

μικροβίωμα και τα SCFAs παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, αλλά αυτή η σχέση επηρεάζεται από το εθνοτικό υπόβαθρο (Veerhar et al., 2020).

Στόχος έτερης μελέτης ήταν η εξέταση του ρόλου των συμβιωτικών μικροβίων του εντέρου στο να μειώνει την επίδραση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στην αρτηριακή πίεση και συγκεκριμένα η εξέταση της υπόθεσης ότι το εντερικό μικροβίωμα καταβολίζει τα αντιυπερτασικά φάρμακα, μειώνοντας τα αποτελέσματα ως προς τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη περιελάμβανε τόσο πειραματικά(ποντίκια) όσο και κλινικά δεδομένα (άνθρωποι που λαμβάνουν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, α-MEA). Η παρέμβαση αφορούσε σε χορήγηση α-MEA και εξέταση των αλλαγών στο εντερικό μικροβίωμα, καθώς και στη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο το εντερικό μικροβίωμα επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των α-MEA στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ταυτοποιήθηκε ένα συγκεκριμένο συμβιωτικό εντερικό βακτήριο (*Coprococcus comes*) που μειώνει την επίδραση μείωσης της αρτηριακής πίεσης των α-MEA. Η μελέτη ανέλυσε τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος σε ζώα και ανθρώπους που έλαβαν α-MEA (Quinapril). Παρατηρήθηκαν διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος σε εκείνους που απάντησαν λιγότερο αποτελεσματικά στη θεραπεία. Η θεραπεία με αναστολείς MEA οδήγησε σε διαφορετικές αποκρίσεις στην αρτηριακή πίεση ανάλογα με τη σύνθεση του μικροβιώματος. Ορισμένοι άνθρωποι εμφάνισαν μειωμένη απόκριση στη μείωση της πίεσης επί παρουσίας συγκεκριμένων εντερικών βακτηρίων. Στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ ζώων και ανθρώπων με διαφορετικά προφίλ μικροβιώματος ($P < 0.05$). Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι συγκεκριμένα είδη του εντερικού μικροβιώματος συνδέονταν σημαντικά με την εξασθενημένη μείωση της αρτηριακής πίεσης ($P < 0.05$). Επίσης,

η ανάλυση έδειξε ότι ορισμένα βακτηριακά γένη στο έντερο συσχετίζονταν αρνητικά με την αποτελεσματικότητα των α-MEA στη μείωση της αρτηριακής πίεσης ($r = -0.72$, $P < 0.01$). Συμπερασματικά, οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίνονται καλά στους α-MEA και αυτών που δεν ανταποκρίνονται (Yang et al., 2022).

3.4 Συζήτηση

Η παρούσα εργασία έχει ως αντικείμενο τη βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που αφορούν στη συσχέτιση του εντερικού μικροβιώματος και της αρτηριακής υπέρτασης. Οι δευτερεύοντες στόχοι αφορούν στην αξιολόγηση της επίδρασης του εντερικού μικροβιώματος στην αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής αγωγής.

Στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 10 μελέτες οι οποίες είχαν ως αντικείμενο τη διερεύνηση της συσχέτισης του εντερικού μικροβιώματος στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, στην ανάλυση του μικροβιώματος και στην επίδρασή του στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η παρούσα μελέτη συμφωνεί με τα ευρήματα προηγούμενων ερευνών (Tsiavos et al., 2024).

Τα ερευνητικά δεδομένα που προκύπτουν από την ανασκόπηση υποστηρίζουν ότι η τρέχουσα έρευνα έχει συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση των περίπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της υπέρτασης. Το μικροβίωμα του εντέρου, που αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, παίζει καίριο ρόλο στη ρύθμιση διαφόρων φυσιολογικών λειτουργιών, όπως ο μεταβολισμός, η ανοσολογική αντίδραση και το καρδιαγγειακό σύστημα. Αλλαγές στη σύνθεση και τη λειτουργία του

μικροβιώματος του εντέρου, γνωστές ως δυσβίωση, μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της υπέρτασης. Ένας από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει την αρτηριακή πίεση είναι η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Για παράδειγμα, τα SCFAs μπορούν να αλληλεπιδρούν με G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς στα κύτταρα του αγγειακού συστήματος, προάγοντας τη διαστολή των αγγείων και μειώνοντας τη φλεγμονή των αγγείων, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, μια ανισορροπία στην παραγωγή ή απορρόφηση των SCFAs, όπως παρατηρείται σε άτομα με υπέρταση, μπορεί να εμποδίσει αυτές τις ευεργετικές επιδράσεις, οδηγώντας σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ευρήματα που συμφωνούν με την παρούσα ανασκόπηση. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται στο μεταβολισμό των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. Βακτήρια όπως το *Coprococcus comes* μπορούν να διασπών τους εστερικούς αναστολείς MEA, περιορίζοντας τα αποτελέσματά τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αυτό το εύρημα πιθανά να παρέχει μια εξήγηση στο γεγονός ότι ορισμένα άτομα με υπέρταση ενδέχεται να εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε ορισμένες θεραπείες για την υπέρταση. Το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί, συνεπώς, να παίζει ρόλο όχι μόνο στην παθογένεια της υπέρτασης, αλλά και στη μεταβλητότητα των αντιδράσεων στη θεραπεία μεταξύ των ασθενών. Η μεταβλητότητα στη σύνθεση του μικροβιώματος μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών μπορεί να εξηγήσει γιατί κάποια άτομα είναι πιο επιρρεπή στην υπέρταση από άλλα. Για παράδειγμα, οι εθνοτικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να συμβάλουν στις παρατηρούμενες διαφορές στην επικράτηση της υπέρτασης και στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε ότι άτομα

από διαφορετικά εθνοτικά υπόβαθρα φιλοξενούν διαφορετικές μικροβιακές κοινότητες, οι οποίες μπορεί να ρυθμίζουν τις αντιδράσεις τους σε διαιτητικούς παράγοντες, φάρμακα και άλλες περιβαλλοντικές επιρροές, επηρεάζοντας τελικά τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Οι στρατηγικές παρέμβασης που στοχεύουν το μικροβίωμα του εντέρου θα μπορούσαν να προσφέρουν μια νέα προσέγγιση για τη διαχείριση της υπέρτασης. Η τροποποίηση του μικροβιώματος μέσω αλλαγών στη διατροφή, προβιοτικών, πρεβιοτικών ή αντιβιοτικών έχει τη δυνατότητα να αποκαταστήσει τη μικροβιακή ισορροπία και να βελτιώσει τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να εντοπιστούν τα συγκεκριμένα μικροβιακά είδη και μονοπάτια που εμπλέκονται στην υπέρταση, καθώς και για την ανάπτυξη θεραπειών βασισμένων στο μικροβίωμα που θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στην κλινική πρακτική.

3.5 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το μικροβίωμα του εντέρου αναδεικνύεται ως ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Συνοψίζοντας, η συστηματική ανασκόπηση δείχνει ότι οι υπερτασικοί ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν ανισορροπία στη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία δύναται να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής. Είναι αναγκαίες μελλοντικές μελέτες σε ευρύ δείγμα πληθυσμού, οι οποίες να προσαρμόζονται μεθοδολογικά σε παράγοντες όπως η φυλή, η διατροφή, η φλεγμονή, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ. Η κατανόηση των περίπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μικροβιώματος, των μεταβολικών μονοπατιών και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης θα προσφέρει νέες γνώσεις για την

παθογένεια της υπέρτασης και θα συμβάλει στη δημιουργία εξατομικευμένων και αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aburto, N. J., Hanson, S., Gutierrez, H., Hooper, L., Elliott, P., & Cappuccio, F. P. (2013). Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *Bmj*, 346.

Adnan, S., Nelson, J. W., Ajami, N. J., Venna, V. R., Petrosino, J. F., Bryan Jr, R. M., & Durgan, D. J. (2017). Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiologicalgenomics*, 49(2), 96-104.

Ahmad, A. F., Dwivedi, G., O’Gara, F., Caparros-Martin, J., & Ward, N. C. (2019). The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 317(5), H923-H938.

Calderón-Pérez, L., Gosalbes, M. J., Yuste, S., Valls, R. M., Pedret, A., Llauradó, E. & Solà, R. (2020). Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 10(1), 6436.

Dan, X., Mushi, Z., Baili, W., Han, L., Enqi, W., Huanhu, Z., & Shuchun, L. (2019). Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *International Journal of Medical Sciences*, 16(6), 872.

Donia, M. S., & Fischbach, M. A. (2015). Small molecules from the human microbiota. *Science*, 349(6246), 1254766.

He, F. J., Tan, M., Ma, Y., & MacGregor, G. A. (2020). Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(6), 632-647.

Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., & Cai, J. (2017). Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*,5, 1-19.

Liévin-Le Moal, V., & Servin, A. L. (2006). The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clinical microbiology reviews*,19(2), 315-337.

Mahase, E. (2023). Hypertension: 76 million deaths could be averted by 2050 if treatment coverage improves, says WHO. *BMJ: British Medical Journal (Online)*,382, p2154.

MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Huedo-Medina, T. B., Livingston, J., Forsyth, K. C., Kraemer, W. J., & Pescatello, L. S. (2016). Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e003231.

Marteau, P., Pochart, P., Doré, J., Béra-Maillet, C., Bernalier, A., & Corthier, G. (2001). Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota. *Applied and environmental microbiology*,67(10), 4939-4942.

Martins, D., Silva, C., Ferreira, A. C., Dourado, S., Albuquerque, A., Saraiva, F., ... & Miranda, I. M. (2024). Unravelling the gut microbiome role in cardiovascular disease: a systematic review and a meta-analysis. *Biomolecules*,14(6), 731.

Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Yu, D., ... & Mackay, C. R. (2009). Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 461(7268), 1282-1286.

McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., & ESC Scientific Document Group. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*, 1.

Mowat, A. M., & Agace, W. W. (2014). Regional specialization within the intestinal immune system. *Nature Reviews Immunology*, 14(10), 667-685.

Mushtaq, N., Hussain, S., Zhang, S., Yuan, L., Li, H., Ullah, S., & Xu, J. (2019). Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *International journal of molecular medicine*, 44(2), 513-522.

National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2000). NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure: Update 2000. *Am J Kidney Dis*, 2, 56-104.

O'Donnell, M., Mente, A., Rangarajan, S., McQueen, M. J., Wang, X., Liu, L., ... & Yusuf, S. (2014). Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 371(7), 612-623.

O'Donnell, M., Yusuf, S., Vogt, L., Mente, A., & Messerli, F. H. (2023). Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *European heart journal*, 44(47), 4925-4934.

Palmu, J., Salosensaari, A., Havulinna, A. S., Cheng, S., Inouye, M., Jain, M., ... & Niiranen, T. J. (2020). Association between the gut microbiota and blood pressure in a population cohort of 6953 individuals. *Journal of the American Heart Association*, 9(15), e016641.

Rahman, M. M., Islam, F., -Or-Rashid, M. H., Mamun, A. A., Rahaman, M. S., Islam, M. M., & Cavalu, S. (2022). The gut microbiota (microbiome) in

cardiovascular disease and its therapeutic regulation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*, 903570.

Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., & Cutler, J. A. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England journal of medicine*, *344*(1), 3-10.

Silveira-Nunes, G., Durso, D. F., Jr, L. R. A. D. O., Cunha, E. H. M., Maioli, T. U., Vieira, A. T., & Faria, A. M. C. (2020). Hypertension is associated with intestinal microbiota dysbiosis and inflammation in a Brazilian population. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 258.

Singh, P., Meenatchi, R., Ahmed, Z. T., Thacharodi, A., Rohinth, M., Kumar, R. R., ... & Hassan, S. (2024). Implications of the gut microbiome in cardiovascular diseases: Association of gut microbiome with cardiovascular diseases, therapeutic interventions and multi-omics approach for precision medicine. *Medicine in Microecology*, *19*, 100096.

Sun, S., Lulla, A., Sioda, M., Winglee, K., Wu, M. C., Jacobs Jr, D. R., ... & Meyer, K. A. (2019). Gut microbiota composition and blood pressure: the CARDIA study. *Hypertension*, *73*(5), 998-1006.

Tsiavos, A., Antza, C., Trakatelli, C., & Kotsis, V. (2024). The Microbial Perspective: A Systematic Literature Review on Hypertension and Gut Microbiota. *Nutrients*, *16*(21), 3698.

Verhaar, B. J., Collard, D., Prodan, A., Levels, J. H., Zwinderman, A. H., Bäckhed, F., & Van Den Born, B. J. H. (2020). Associations between gut microbiota, faecal

short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *European heartjournal*,41(44), 4259-4267.

Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forslund, K., Bartolomaeus, H., & Müller, D. N. (2017). Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*, 551(7682), 585-589.

Witkowski, M., Weeks, T. L., & Hazen, S. L. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circulationresearch*,127(4), 553-570.

Yan, Q., Gu, Y., Li, X., Yang, W., Jia, L., Chen, C., ... & Ma, Y. (2017). Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Frontiers in cellular and infection microbiology*,7, 381.

Yang, T., Richards, E. M., Pepine, C. J., & Raizada, M. K. (2018). The gut microbiota and the brain–gut–kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *NatureReviews Nephrology*,14(7), 442-456.

Yang, T., Mei, X., Tackie-Yarboi, E., Akere, M. T., Kyoung, J., Mell, B., ... & Joe, B. (2022). Identification of a gut commensal that compromises the blood pressure-lowering effect of ester angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension*,79(8), 1591-1601.

Zhang, L. S., & Davies, S. S. (2016). Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome medicine*,8, 1-18.