

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
---	--	---

Association between intestinal microbial dysbiosis and hypertension: literature review

Akvilė Gečaitė¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Hypertension remains the leading modifiable risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Treatment resistant hypertension is identified in about 20 % of hypertensive cases, with few treatment options. Recently, modification of intestinal microbiome to the treatment of arterial hypertension has met increasing scientific interest.

Aim: to review the association between intestinal microbial dysbiosis and hypertension as a potential therapeutic approach.

Methods. The literature review was performed based on the scientific database of PubMed. Systematic reviews and meta-analyses no older than 10 years were included. A total of 21 articles were reviewed, of which 6 were rejected.

Results. Intestinal dysbiosis can lead to the development of arterial hypertension. Lower intestinal microbiome diversity and specific intestinal bacteria have been found to be associated with arterial hypertension. The intestinal microbiome is modifiable by multiple mechanisms, including probiotics, fecal microbial transplant, and the use of trimethylamine N-oxide lyase inhibitor.

Conclusions. Modulation of the intestinal microbiota can be considered as a potential treatment method for arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension, intestinal microbiota, dysbiosis

Ryšys tarp žarnyno mikrofloros disbalanso ir arterinės hipertenzijos: literatūros apžvalga

Akvilė Gečaitė¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos Fakultetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Arterinė hipertenzija išlieka pagrindiniu keičiamu sergamumo ir mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniu. Gydimui atspari arterinė hipertenzija nustatoma 20 % šia liga sergančių pacientų, tokiais atvejais gydymo galimybės išlieka ribotos. Pastaruoju metu žarnyno mikrobiotos modifikavimas arterinės hipertenzijos gydyme susilaukia vis didesnio specialistų susidomėjimo.

Tikslas. Apžvelgti ryšį tarp žarnyno mikrofloros disbiozės ir hipertenzijos kaip galimo gydymo metodo.

Metodai. Literatūros apžvalga atlikta remiantis moksline PubMed duomenų baze. Buvo įtrauktos ne senesnės nei 10 metų sisteminės apžvalgos ir metaanalizės. Iš viso buvo peržiūrėti 21 straipsniai, iš kurių, taikant įtraukimo/atmetimo kriterijus, 6 buvo atmesti.

Rezultatai. Žarnyno bakterijų disbiozė gali sukelti arterinę hipertenziją ar paskatinti jos vystymąsi. Nustatyta mažesnė žarnyno mikrobiomo įvairovė ir specifinės žarnyno bakterijos, susijusios su arterine hipertenzija. Žarnyno mikrobiomas gali būti modifikuojamas įvairiais mechanizmais, įskaitant dietą, probiotikus, išmatų mikrobų transplantaciją, trimetilamino N-oksido liazės inhibitorių.

Išvados. Žarnyno mikrobiotos moduliavimas gali būti laikomas potencialiu arterinės hipertenzijos gydymo būdu.

Raktažodžiai: arterinė hipertenzija, žarnyno mikroflora, disbiozė

1. Įvadas

Apskaičiuota, kad visame pasaulyje hipertenzija serga maždaug 1,28 milijardo 30–79 metų suaugusiųjų (1). Arterinė hipertenzija (AH) išlieka pagrindiniu keičiamu sergamumo ir mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniu (2,3). Gydimui atspari arterinė hipertenzija nusta-toma 20 % šia liga sergančių pacientų, tokiais atvejais gydymo galimybės išlieka ribotos (4).

Garsiojoje medicinos tėvu laikomo Hipokrato citatoje teigiama - „visos ligos prasideda žarnyne“ (5). Žmogaus žarnyne randami trilijonai mikro-organizmų, įskaitant bakterijas, mieles, parazitus, virusus ir kt.; ši dinamiška ekosistema, vadinama žarnyno microbiota (6). Naujausiais tyrimais nustatytas ryšys tarp arterinės hipertenzijos ir žarnyno mikrofloros sudėties pokyčių (7,8).

2. Metodai

Atlikta literatūros apžvalga, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicininė duomenų baze PubMed. Paieškai pasirinktos šių raktinių žodžių kombinacijos: hypertension, intestinal microbiota, dysbiosis. Analizuotos ne senesnės nei 10 metų anglų kalba parašytos meta-analizės ir sisteminės apžvalgos. Iš viso buvo peržiūrėti 21 straipsniai, iš kurių, taikant įtraukimo/atmetimo kriterijus, 6 buvo atmesti. Iš surinktos informacijos išskirtos trys svarbiausios temos: ryšys tarp žarnyno mikrofloros ir arterinės hipertenzijos, veikimo mechanizmas, praktinis pritaikymas ir išvados.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Ryšys tarp žarnyno mikrofloros ir arterinės hipertenzijos

Kiekvieno asmens žarnyno bakterijų sudėtis skirtinga, bet įprastai suaugusio žmogaus žarnyne dominuoja *Firmicutes*, *Bakteroidetes*,

Actinobacteria, *Proteobacteria* ir *Cercomicrobia* bakterijų tipai, kurių daugiau nei 90 % sudaro *Bacteriodes* ir *Firmicutes* (9,10). Bakterijų sudėties disbalansas, jų metabolinės veiklos pokyčiai arba bakterijų įvairovės pokyčiai žarnyne vadinami žarnyno disbioze (11–17). Žarnyno floros disbiozė, gali suaktyvinti arba paspartinti daugybę ligų, įskaitant širdies ir kraujagyslių ligas (18).

Nustatyta, jog žarnyno bakterijų disbiozė gali sukelti arterinę hipertenziją (19,20) ar paskatinti jos vystymąsi (21). Daugybė mokslinių publikacijų aprašė žarnyno bakterijų gausos ir serumo metabolitų pokyčius lyginant normalaus arterinio kraujo spaudimo, prehipertenzija arterine hipertenzija sergančių asmenų grupes (20,22–29). Nustatyta, jog arterinės hipertenzijos potipiai, būtent izoliuota sistolinė ir diastolinė arterinė hipertenzija, taip pat turi skirtingus žarnyno mikrobiotos profilius (29,30).

Žarnyno mikrobiotos disbiozė yra svarbus uždegimą, nutukimą, antro tipo cukrinį diabetą, arterijų standumą lemiantis veiksnys (31–36). Visos šios patologijos didina arterinės hipertenzijos išsivystymo riziką (37). Nustatyta mažesnė žarnyno mikrobiomo įvairovė (7,20,38,39) ir specifinės žarnyno bakterijos, susijusios su arterine hipertenzija (40,41).

2022 metais Shaili S Naik ir kt. autorių atliktoje sisteminėje apžvalgoje buvo nustatyta, jog arterine hipertenzija sergantiems pacientams randama didesnė daugelio bakterijų, tokių kaip *Catabacter*, *Robinsoniella*, *Serratia*, *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus torques*, *Parasutterella*, *Escherichia*, *Shigella* ir *Klebsiella*, gausa; mažiau *Sporobacter*, *Roseburia hominis*, *Romboutsia* ir *Roseburia spp.* Sudėties pokyčiai taip pat skyrėsi atsižvelgus į dietą, amžių, etninę kilmę ir arterinės hipertenzijos sunkumą (9). 2022 metų Jing Li ir kt. autorių metaanalizėje buvo nustatytas *Klebsiella pneumoniae* gausos padidėjimas hipertenzija

sergančių pacientų žarnyne (42). 2023 metų Meiling Cai ir kt. autorių sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje nustatytas reikšmingas arterine hipertenzija sergančiųjų santykinis *Faecalibacterium* [SMD = -0,16, 95% PI (-0,28, -0,04), $p = 0,01$] gausumo sumažėjimas bei santykinis *Streptococcus* [SMD = 0,20, 95% PI (0,08, 0,32), $p = 0,001$], *Enterococcus* [SMD = 0,20, 95% PI (0,08, 0,33), $p = 0,002$] gausumo ir reikšmingas F / B (Firmicutes/Bacteroidetes) [SMD = 0,84, 95% PI (0,10, 1,58), $p = 0,03$] santykio padidėjimas lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais (21).

Kelių tyrimų duomenimis *Firmicutes* (F) / *Bacteroidetes* (B) santykio padidėjimas laikomas žarnyno mikrobiotos parametru pacientams sergantiems arterine hipertenzija (43,44). 2015 metų Tao Yang ir kitų autorių tyrime su žiurkėmis buvo pastebėta, jog minociklinas, (tetraciklinų grupės antibiotikas), mažina arterinį kraujo spaudimą sumažindamas *Firmicutes* ir *Bacteroidetes* bakterijų santykį žarnyne (7). 2022 metais atliktoje žarnyno mikrobiomos sudėties ir arterinės hipertenzijos ryšio apžvalgoje Verhaar ir kt. autoriai nustatė neigiamą gramneigiamos mikrobiotos, įskaitant *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* ir *Prevotella* ir galimą neutralų/apsauginį *Ruminococcaceae*, *Roseburia* ir *Faecalibacterium* vaidmenį arterinės hipertenzijos patogenezėje (41).

3.2. Veikimo mechanizmas

Mokslinėse publikacijose pateikiami žarnyno mikrobiotos ir arterinės hipertenzijos ryšio mechanizmai apima žarnyno mikrobiotos poveikį sisteminiam uždegimui, pro-aterosklerozinio metabolito (trimetilamino N-oksido arba TMAO) ir trumpos grandinės riebiųjų rūgščių (SCFAs) gamybą (45,46). Nustatyta, jog arterine hipertenzija sergantys asmenys turi mažiau trumpųjų grandžių

riebiųjų rūgščių (SCFAs) gaminančių bakterijų. Šios rūgštys, ypač sviesto rūgštis, pasižymi apsauginėmis savybėmis nuo uždegimo. Atsižvelgiant į metabolominius pokyčius, nustatyti padidėję širdies ir kraujagyslių sveikatai kenksmingų metabolitų, tokių kaip žarnyno riebiąsias rūgštis surišančio baltymo (I-FABP), lipopolisacharidų (LPS), zonulino, sfingomielinų, acilkarnitinų ir trimetilamino N-oksido (TMAO) kiekiai. Asmenims, kurių kraujospūdis aukštas, padidėja cholino panaudojimo (cutC) geno ekspresija ir sumažėja genų, susijusių su aminorūgščių biosinteze ir transportavimu, ekspresija (8,9). Toliau bus kiek plačiau aprašomi daugiausiai tyrinėti žarnyno mikrobiotos metabolitai.

3.2.1. Trimetilamino N-oksidas (TMAO)

Trimetilamino N-oksidas yra žarnyno mikrobiotos metabolitas vaidinantis vaidmenį arterinės hipertenzijos patogenezėje (47,48). Šis metabolitas susidaro oksiduojant jo pirmtaką trimetilaminą, kuris susidaro po cholino, fosfatidilcholino, L-karnitino ir kitų trimetilamino, turinčių maistinių medžiagų, suskaidymo TMA liaze, kepenų flavino monooksigenazėmis (47–54). TMAO substratų gausu tokiuose maisto produktuose kaip pienas, kiaušinio trynys, jūros gėrybės, raumenys ir organų mėsa (55–58). Arterine hipertenzija sergantys pacientai turi daugiau žarnyno bakterijų fermentų, dalyvaujančių TMA gamyboje, nei tie, kurie arterine hipertenzija neserga (26).

2021 metų Mahdiah Abbasalizad Farhangi ir kt. autorių metaanalizėje buvo nustatyta, jog cirkuliuojantis TMAO teigiamai siejamas su padidėjusia suaugusiųjų arterinės hipertenzijos ir kitų kardiometabolinių sutrikimų rizika (59). 2020 metų Xinyu Ge ir kt. autorių sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo patvirtintas nuo dozės priklausomas tiesioginis ryšys tarp cirkuliuojančios

TMAO koncentracijos ir hipertenzijos rizikos. Palyginti su žmonėmis, kurių organizme cirkuliuojančio TMAO koncentracija kraujyje maža, tiems, kurių šio metabolito koncentracija didelė, hipertenzijos rizika padidėjo 12 % (60). 2021 metų Mahdieh Abbasalizad Farhangi ir kt. autorių metaanalizėje buvo nustatyta, jog arterinės hipertenzijos išsivystymo rizika žymiai padidėjo cirkuliuojančiai TMAO koncentracijai svyruojant nuo 0 iki 5 $\mu\text{mol/L}$. Daugiau 5 $\mu\text{mol/L}$ asociaciją rodanti kreivė padidėjo tik šiek tiek (59). 2024 metų Jia-Ming Han ir kt. autorių metaanalizėje hipertenzijos rizika padidėjo 1,014% kiekvienam 1 $\mu\text{mol/l}$ padidėjusio cirkuliuojančio TMAO kiekio (61). Keliose kitose metaanalizėse, tyrinėjusiose nuo dozės priklausomą atsaką buvo nustatytas arterinės hipertenzijos paplitimo padidėjimas 9 %, kiekvienam 5 $\mu\text{mol/L}$ TMAO koncentracijos padidėjimui, ir 20 %, kiekvienam 10 $\mu\text{mol/L}$ cirkuliuojančio TMAO koncentracijos padidėjimui (62,63).

TMAO koncentracija siejama su sistoliniu kraujospūdžiu nepriklausomai nuo širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių (64). Šis metabolitas vis dažniau laikomas širdies ir kraujagyslių ligų ir su jų komplikacijomis susijusio mirtingumo rizikos veiksniu (52,55,60,65–68). Keliose sisteminėse apžvalgose ir metaanalizėse TMAO siūloma naudoti kaip AH, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos ir su jomis susijusio mirtingumo biomarkerį (5,57). Didelė TMAO koncentracija veikia steroidų ir tulžies rūgšties metabolizmą (69), sukelia kraujagyslių uždegimą (70,71), pablogina jų funkciją (72), palengvina putotųjų ląstelių brandą ir hiperreaktyvumą (65,73). Didelė TMAO koncentracija siejama su padidėjusia CRB koncentracija (WMD: 0,27; 95 % PI: 0,06, 0,48; $P = 0,012$) (57).

3.2.2. Trumpųjų grandinių riebiosios rūgštys (SCFAs)

Vienas iš pagrindinių žarnyno mikrobiotos ir arterinės hipertenzijos ryšio scenos veikėjų yra trumpų grandinių riebiosios rūgštys (58). SCFAs veikia kaip energinė medžiaga, stiprina žarnyno epitelį (74,75), siejamos su svarbiu prieš-uždegiminiu poveikiu, slopinančiu TNF- α ir IL-6 gamybą (76).

Arterine hipertenzija sergančių asmenų organizme nustatomas sumažėjęs SCFAs gaminančių bakterijų kiekis bei padidėjęs kai kurių *Proteobacteria* ir *Bacteroidetes* narių kiekis (29). Atitinkamai nustatomi sumažėję cirkuliuojančių SCFAs, tokių kaip acetatas, izobutiratas, butiratas, propionatas ir izovaleratas, (gaminami gaubtinėje žarnoje fermentuojant neabsorbuotus angliavandenius), ir padidėję šių SCFAs kiekiai išmatose lyginant su normalaus arterinio kraujospūdžio asmenimis (39,41,51,77–79). Sumažėjusi butirato gamyba lemia uždegimo ir inkstų intersticinio audinio pažeidimo vystymąsi, dėl kurio padidėja druskos ir vandens reabsorbcija. Sumažėjęs propionato išsiskyrimas sumažina su G-baltymu susijusio receptoriaus 41 ekspresiją, todėl prastėja vazodilatacija (74,75,80).

3.2.3. Lipopolisacharidai (LPS)

Nustatyta, jog arterinės hipertenzijos atveju padidėja lipopolisacharidų kiekis (77,81). Siūlomos dvi teorijos, siejančios arterinę hipertenziją su lipopolisacharidais. Viena apima kraujagyslių uždegimą, kita- endotelio disfunkciją (82).

Perspektyvinių tyrimų su žmonėmis ir intervencinių tyrimų su gyvūnais metu buvo pastebėtas svarbus uždegimo vaidmuo reguliuojant arterinį kraujospūdį (83–86). LPS yra gramneigiamų bakterijų ląstelių sienelės komponentas galintis paskatinti uždegiminių

citokinių išsiskyrimą, sukeldamas uždegiminį atsaką (77,81).

Lipopolisacharidai sukelia tam tikrų receptorių (toll-like receptors arba TLR4) tarpininkaujamo oksidacinio kelio aktyvavimą ir reaktyviųjų deguonies rūšių susidarymą per nikotinamido-adenino dinukleotido fosfato (NADPH) oksidazę ir to pasekoje endotelio azoto oksido sintazės (eNOS) dezaktyvaciją bei sumažėjusį endotelio azoto oksido biologinį prieinamumą, dėl kurio atsiranda endotelio disfunkcija (82).

4. Praktinis pritaikymas

4.1. Mityba

Skirtingi mitybos modeliai, įvairus skaidulų, fruktozės ir riebalų kiekis juose moduliuoja žarnyno mikrobiotą ir veikia uždegimą, imuninę sistemą ir arterinį kraujo spaudimą (AKS) (87,88). Vienas iš dietų sudarančių elementų dalyvaujančių žarnyno mikrobiotos ir arterinės hipertenzijos patogenezėje yra valgomoji druska. Rekomenduojama riboti šio mineralo kiekį maiste ne tik dėl jo arterinį kraujo spaudimą didinančio poveikio veikiant renino-angiotenzino-aldosterono sistemą, bet ir dėl jo žarnyno bakterijų įvairovę mažinančio (89,90), uždegiminių citokinių gamybą skatinančio poveikio (88,90–92).

Cirkuliuojančio TMAO koncentracijos mažinimas gali būti naudojamas kaip veiksmingas būdas sumažinti arterinį kraujospūdį ir arterinės hipertenzijos išsivystymo riziką. Maisto produktai, kuriuose gausu L-karnitino ir fosfatidilcholino, pavyzdžiui, kiaušiniai, raudona mėsa (93) ir jūrų žuvis (94) yra įprasti TMAO maiste šaltiniai. Vertinga prisiminti, kad tokia maiste esančių maistinių medžiagų pranašumus reikėtų derinti su jų metabolitų poveikio trūkumais, skiriant dietą pacientams, ypač

sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu (95).

Neigiamas žuvies vartojimo poveikis pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL), dažniausiai priskiriamas žuvies baltymams. Šis neigiamas žuvų baltymų poveikis galimai sumažėja vartojant žuvų taukus (96). Yra įrodymų, kad TMAO koncentraciją gali sumažinti kai kurie biologiškai aktyvūs junginiai, tokie kaip resveratrolis, alicinas, kapsantinas ir dietiniai komponentai, esantys obuoliuose, oolong arbatoje, natūraliose kviečių sėlenose, mažiau riebalų turinčioje dietoje (97).

Literatūros duomenys rodo, kad vaisių ir daržovių vartojimas yra susijęs ir su mažesniu AKS, ir sumažėjusiu mirštamumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų (98,99), nepaisant gausaus riebalų vartojimo (100).

Skaidulos sąveikauja su žarnyno mikrobiota, skatindamos specifinių bakterijų augimą, jų vartojimas siejamas su mažesniu bendru mirštamumu ir mirštamumu nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (101). Kelios metaanalizės parodė, kad didesnis skaidulų suvartojimas, kurį žarnyno bakterijos gali fermentuoti kaip SCFAs šaltinį, buvo susijęs su sumažėjusiu kraujospūdžiu (102,103).

4.2. Probiotikai

Keliose sisteminėse apžvalgose ir metaanalizėse nustatytas reikšmingas apsauginis probiotikų poveikis padidėjusiam arteriniam kraujospūdžiui (8,104). 2020 metų Hanieh-Sadat Ejtahed ir kt. autorių sisteminėje apžvalgoje nustatytas nedidelis ar vidutinis probiotikų sukeltas sAKS ir dAKS poveikis po 3–24 savaičių intervencijos. Teigiamas probiotikų poveikis kraujospūdžiui labiausiai pasireiškė vartojant pieno produktus, suaugusiems, kurių AKS $\geq 130/85$ ir vartojant azijietiškus

fermentuotus produktus, kuriuose yra daug rūšių ir didesnės probiotikų dozės ($\geq 10^{11}$ KSV) (8). 2019 metų Yue Dong ir kt. autorių sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje tyrinėjusioje probiotikais gausių maisto produktų ir papildų poveikį arteriniam kraujospūdžiui nustatytas įvairus AKS pagerėjimas tarp skirting tiriamųjų – nuo 3,10 iki 5,04 mmHg sAKS ir nuo 0,39 iki 3,84 mmHg dAKS (8).

5. Išvados

Mikrobiotos moduliavimas gali būti laikomas nauju būdu užkirsti kelią arterinei hipertenzijai išsivystyti arba ją gydyti. Žarnyno mikrobiomas gali būti modifikuojamas įvairiais mechanizmais, įskaitant dietą, probiotikus, išmatų mikrobo transplantaciją, TMA liazės inhibitorių.

Literatūros šaltiniai

1. WHO. Hypertension. 2023.
2. Palmu J, Lahti L, Niiranen T. Targeting Gut Microbiota to Treat Hypertension: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 1; 18(3):1–14.
3. Lawes CM, Hoorn S Vander, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 Mar 9; 371(9623):1513–8.
4. Qi Y, Kim S, Richards EM, Raizada MK, Pepine CJ. Gut Microbiota: Potential for a Unifying Hypothesis for Prevention and Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 2017 May 5; 120(11):1724.
5. Mansuri NM, Mann NK, Rizwan S, Mohamed AE, Elshafey AE, Khadka A, et al. Role of Gut Microbiome in Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Dec 13; 14(12).
6. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 3; 464(7285):59.
7. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. GUT MICROBIOTA DYSBIOSIS IS LINKED TO HYPERTENSION. *Hypertension*. 2015 Jun 20; 65(6):1331.
8. Ejtahed HS, Ardeshtarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Hoseini-Tavassol Z, Hasani-Ranjbar S, Soroush AR, et al. Effect of probiotic foods and supplements on blood pressure: a systematic review of meta-analyses studies of controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 Jun 1; 19(1):617.
9. Naik SS, Ramphall S, Rijal S, Prakash V, Ekladios H, Saju JM, et al. Association of Gut Microbial Dysbiosis and Hypertension: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Oct 5; 14(10).
10. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. Gut Microbiome and its Role in Cardiovascular Diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Nov 1; 32(6):761.
11. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 8; 104(34):13780.
12. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008 Oct 10; 455(7216):1109.
13. Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nat*. 2012 Sep 26; 490(7418):55–60.
14. Lambeth SM, Carson T, Lowe J, Ramaraj T, Leff JW, Luo L, et al. Composition, Diversity and Abundance of Gut Microbiome in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *J diabetes Obes*. 2015 Dec 12; 2(3):1.
15. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut

- metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nat* 2013 498:7452. 2013 May 29; 498(7452):99–103.
16. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “microflora Hypothesis” of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2008; 635:113–34.
 17. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 2009 Sep; 15(9):1016.
 18. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota’s role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jul 1; 28(28):36967.
 19. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, Venna VR, Petrosino JF, Bryan RM, et al. Gut Microbiota in Health and Disease: Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics*. 2017 Feb 2; 49(2):96.
 20. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017; 5(1).
 21. Cai M, Lin L, Jiang F, Peng Y, Li S, Chen L, et al. Gut microbiota changes in patients with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2023 Dec 1; 25(12):1053.
 22. Han M, Yang P, Zhong C, Ning K. The Human Gut Virome in Hypertension. *Front Microbiol*. 2018 Mar 29; 9.
 23. Li H, Liu B, Song J, An Z, Zeng X, Li J, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Patients with Hypertension and/or Hyperlipidemia: A Cross-Sectional Study on Rural Residents in Xinxiang County, Henan Province. *Microorganisms*. 2019 Oct 1; 7(10).
 24. Liu J, An N, Ma C, Li X, Zhang J, Zhu W, et al. Correlation analysis of intestinal flora with hypertension. *Exp Ther Med*. 2018 Sep 1; 16(3):2325.
 25. Mushtaq N, Hussain S, Zhang S, Yuan L, Li H, Ullah S, et al. Molecular characterization of alterations in the intestinal microbiota of patients with grade 3 hypertension. *Int J Mol Med*. 2019; 44(2):513.
 26. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Aug 24; 7(AUG):381.
 27. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M, et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation*. 2017 Jan 27; 135(10):964–77.
 28. Padmanabhan S, Joe B. Towards Precision Medicine for Hypertension: A Review of Genomic, Epigenomic, and Microbiomic Effects on Blood Pressure in Experimental Rat Models and Humans. *Physiol Rev*. 2017 Oct 10; 97(4):1469.
 29. Guo Y, Li X, Wang Z, Yu B. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Hypertension: A Systematic Review of Observational Studies. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 14; 8:650227.
 30. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z, et al. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int J Med Sci*. 2019; 16(6):872.
 31. Valdes AM, Menni C. Inflammatory markers and mediators in heart disease. *Aging (Albany NY)*. 2018 Nov 1; 10(11):3061.
 32. Menni C, Jackson MA, Pallister T, Steves CJ, Spector TD, Valdes AM. Gut microbiome diversity and high-fibre intake are related to lower long-term weight gain. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Jul 1; 41(7):1099.
 33. Bailey MJ, Naik NN, Wild LE, Patterson WB, Alderete TL. Exposure to air pollutants and the gut microbiota: a potential link between exposure,

obesity, and type 2 diabetes. *Gut Microbes*. 2020 Sep 2; 11(5):1188.

34. Marques FZ, Mackay CR, Kaye DM. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat Rev Cardiol* 2017 151. 2017 Aug 24; 15(1):20–32.

35. Menni C, Lin C, Cecelja M, Mangino M, Matey-Hernandez ML, Keehn L, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *Eur Heart J*. 2018 Jul 7; 39(25):2390.

36. Li DY, Tang WHW. Gut Microbiota and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Oct 1; 19(10):1–12.

37. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May 1; 34(5):575.

38. Sun S, Lulla A, Sioda M, Winglee K, Wu MC, Jacobs DR, et al. Gut microbiota composition and blood pressure: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2019 May 1; 73(5):998.

39. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2019 Jan 1; 11(1):51.

40. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020 Oct 1; 12(10):1–22.

41. Verhaar BJH, Collard D, Prodan A, Levels JHM, Zwinderman AH, Backhed F, et al. Associations between gut microbiota, faecal short-chain fatty acids, and blood pressure across ethnic groups: the HELIUS study. *Eur Heart J*. 2020 Nov 11; 41(44):4259.

42. Li J, Gao Q, Ma Y, Deng Y, Li S, Shi N, et al. Causality of Opportunistic Pathogen *Klebsiella pneumoniae* to Hypertension Development. *Hypertension*. 2022 Dec 1; 79(12):2743–54.

43. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside—The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions—A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Jan 1; 15(1).

44. Qin Y, Zhao J, Wang Y, Bai M, Sun S. Specific Alterations of Gut Microbiota in Chinese Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2022 Jul 5; 47(7):433–47.

45. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008 Jun 1; 57(6):1470–81.

46. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec 1; 9(6):737–43.

47. Lang DH, Yeung CK, Peter RM, Ibarra C, Gasser R, Itagaki K, et al. Isoform specificity of trimethylamine N-oxygenation by human flavin-containing monooxygenase (FMO) and P450 enzymes: Selective catalysis by fmo3. *Biochem Pharmacol*. 1998 Oct 15; 56(8):1005–12.

48. Zeisel SH, Warrier M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. <https://doi.org/101146/annurev-nutr-071816-064732>. 2017 Aug 21; 37:157–81.

49. Barrington WT, Lusis AJ. Association between the gut microbiome and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Dec 1; 14(12):699.

50. Brown JM, Hazen SL. Microbiome series: Microbial modulation of cardiovascular disease.

Nat Rev Microbiol. 2018 Feb 12; 16(3):171.

51. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec 1; 7(4):198.

52. Gruppen EG, Garcia E, Connelly MA, Jeyarajah EJ, Otvos JD, Bakker SJL, et al. TMAO is Associated with Mortality: Impact of Modestly Impaired Renal Function. *Sci Rep*. 2017 Dec 1; 7(1).

53. Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Oct 1; 20(5):731.

54. Mente A, Chalcraft K, Ak H, Davis AD, Lonn E, Miller R, et al. The Relationship Between Trimethylamine-N-Oxide and Prevalent Cardiovascular Disease in a Multiethnic Population Living in Canada. *Can J Cardiol*. 2015 Sep 1; 31(9):1189–94.

55. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 May; 19(5):576.

56. Hazen SL, Brown JM. Eggs as a dietary source for gut microbial production of trimethylamine-N-oxide. *Am J Clin Nutr*. 2014 Sep 1; 100(3):741.

57. Li D, Lu Y, Yuan S, Cai X, He Y, Chen J, et al. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jul 1; 116(1):230.

58. Agnoletti D, Piani F, Cicero AFG, Borghi C. The Gut Microbiota and Vascular Aging: A State-of-the-Art and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2022 Jun 1; 11(12).

59. Farhangi MA, Vajdi M. Gut microbiota-associated trimethylamine N-oxide and increased cardiometabolic risk in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev*. 2021 Aug 9; 79(9):1022–42.

60. Ge X, Zheng L, Zhuang R, Yu P, Xu Z, Liu G, et al. The Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Hypertension Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2020 Jan 1; 11(1):66.

61. Han JM, Guo L, Chen XH, Xie Q, Song XY, Ma YL. Relationship between trimethylamine N-oxide and the risk of hypertension in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis and dose-response relationship analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 1; 103(1):E36784.

62. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of Small Reductions in Diastolic Blood Pressure for Primary Prevention. *Arch Intern Med*. 1995 Apr 10; 155(7):701–9.

63. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet*. 2001 Dec 22; 358(9299):2130–1.

64. Brunt VE, Casso AG, Gioscia-Ryan RA, Sapinsley ZJ, Ziemba BP, Clayton ZS, et al. The Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening and Increases Systolic Blood Pressure with Aging in Mice and Humans. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2021 Aug 1; 78(2):499.

65. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011 Apr 4; 472(7341):57.

66. Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F, et al. Gut microbiota-dependent TMAO predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and is related to proinflammatory monocytes. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol. 2018; 38(9):2225.

67. Svingen GFT, Zuo H, Ueland PM, Seifert R, Løland KH, Pedersen ER, et al. Increased plasma trimethylamine-N-oxide is associated with incident atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15; 267:100–6.

68. Senthong V, Wang Z, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, Tang WHW. Trimethylamine N-Oxide and Mortality Risk in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2016 Oct 1; 5(10).

69. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethylamine-N-oxide: A link between the gut microbiome, bile acid metabolism, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Apr 1; 27(2):148–54.

70. Cheng X, Qiu X, Liu Y, Yuan C, Yang X. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res.* 2019 May 1; 177:110–6.

71. Bu J, Wang Z. Cross-Talk between Gut Microbiota and Heart via the Routes of Metabolite and Immunity. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018.

72. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka SS. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell Physiol Biochem.* 2017 Nov 6; 44(1):152.

73. Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016 Mar 3; 165(1):111.

74. Canale MP, Noce A, Di Lauro M, Marrone G, Cantelmo M, Cardillo C, et al. Gut Dysbiosis and Western Diet in the Pathogenesis of Essential Arterial Hypertension: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Apr 1; 13(4).

75. Naqvi S, Asar TO, Kumar V, Al-Abbasi FA, Alhayyani S, Kamal MA, et al. A cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. *Biomed Pharmacother.* 2021 Feb 1;134:111156.

76. Silveira-Nunes G, Durso DF, Jr LRA de O, Cunha EHM, Maioli TU, Vieira AT, et al. Hypertension Is Associated With Intestinal Microbiota Dysbiosis and Inflammation in a Brazilian Population. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 12; 11.

77. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018 Mar 3; 132(6):701.

78. Calderón-Pérez L, Gosalbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, Llauradó E, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020 Dec 1; 10(1).

79. Huart J, Leenders J, Taminiau B, Descy J, Saint-Remy A, Daube G, et al. Gut Microbiota and Fecal Levels of Short-Chain Fatty Acids Differ Upon 24-Hour Blood Pressure Levels in Men. *Hypertension.* 2019 Oct 1; 74(4):1005–13.

80. Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The Gut, Its Microbiome, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017 Apr 1; 19(4).

81. Ngkelo A, Meja K, Yeadon M, Adcock I, Kirkham PA. LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and Gα dependent PI-3kinase signalling. *J Inflamm (Lond).* 2012; 9:1.

82. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother.* 2021 May 1;137:111334.

83. Yu D, Shu XO, Rivera ES, Zhang X, Cai Q,

- Calcutt MW, et al. Urinary levels of trimethylamine-N-oxide and incident coronary heart disease: A prospective investigation among urban Chinese adults. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jan 1; 8(1).
84. Org E, Blum Y, Kasela S, Mehrabian M, Kuusisto J, Kangas AJ, et al. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort. *Genome Biol.* 2017 Apr 13; 18(1).
85. Carbone F, Elia E, Casula M, Bonaventura A, Liberale L, Bertolotto M, et al. Baseline hs-CRP predicts hypertension remission in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2019 Aug 1; 49(8):e13128.
86. Ferguson JF, Aden LA, Barbaro NR, Van Beusecum JP, Xiao L, Simons AJ, et al. High dietary salt-induced DC activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight.* 2019 Jul 7; 4(13).
87. Louca P, Nogal A, Wells PM, Asnicar F, Wolf J, Steves CJ, et al. Gut microbiome diversity and composition is associated with hypertension in women. *J Hypertens.* 2021 Sep 1; 39(9):1810.
88. Smiljanec K, Lennon SL. Microbiota and Cardiovascular Disease: Sodium, hypertension, and the gut: does the gut microbiota go salty? *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2019 Dec 12; 317(6):H1173.
89. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium Chloride Drives Autoimmune Disease by the Induction of Pathogenic Th17 Cells. *Nature.* 2013 Apr 4; 496(7446):518.
90. Wang C, Huang Z, Yu K, Ding R, Ye K, Dai C, et al. High-salt diet has a certain impact on protein digestion and gut microbiota: A sequencing and proteome combined study. *Front Microbiol.* 2017 Sep 21; 8(SEP):1838.
91. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature.* 2017 Nov 11; 551(7682):585.
92. Yi B, Titze J, Rykova M, Feurecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl Res.* 2015 Jul 1; 166(1):103.
93. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. INTERLEUKIN 17 PROMOTES ANGIOTENSIN II-INDUCED HYPERTENSION AND VASCULAR DYSFUNCTION. *Hypertension.* 2010 Feb; 55(2):500.
94. Miller CA, Corbin KD, Da Costa KA, Zhang S, Zhao X, Galanko JA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: a randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Sep 1; 100(3):778.
95. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva O V., Bender E, Tulchinsky NF, Yan J, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan 1; 61(1):1600324.
96. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017 Oct 14; 38(39):2948–56.
97. Yazdekhasti N, Brandsch C, Schmidt N, Schloesser A, Huebbe P, Rimbach G, et al. Fish protein increases circulating levels of trimethylamine-N-oxide and accelerates aortic lesion formation in apoE null mice. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Feb 1; 60(2):358–68.
98. Kalagi NA, Abbott KA, Alburikan KA,

Alkofide HA, Stojanovski E, Garg ML. Modulation of Circulating Trimethylamine N-Oxide Concentrations by Dietary Supplements and Pharmacological Agents: A Systematic Review. *Adv Nutr*. 2019 Sep 1; 10(5):876.

99. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014 Jul 29; 349.

100. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglus ML, Nakagawa H. Relation of Vegetable, Fruit, and Meat Intake to 7-Year Blood Pressure Change in Middle-aged Men: The Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Mar 15; 159(6):572–80.

101. Alonso A, De La Fuente C, Martín-Arnau AM, De Irala J, Martínez JA, Ngel Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr*. 2004 Aug; 92(2):311–9.

102. Park Y, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dietary fiber intake and mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 6; 171(12):1061.

103. Streppel MT, Arends LR, Van't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary Fiber and Blood Pressure: A Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24; 165(2):150–6.

104. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*. 2005; 23(3):475–81.

105. Khaledi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: A

systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014; 64(4):897–903.