

FISIOPATOLOGIA**IL MICROBIOTA INTESTINALE****MARICA CARIELLO, MARIA ARCONZO, ANTONIO MOSCHETTA****Introduzione**

Nel mondo, le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte. Diversi sono i fattori di rischio che contribuiscono all'insorgenza e progressione di queste patologie come età, sesso, pressione arteriosa, fumo di sigaretta, diabete, colesterolemia. Numerosi studi hanno dimostrato come cambiamenti associati alla struttura del microbiota intestinale possono svolgere un ruolo chiave nell'eziopatogenesi di patologie cardiovascolari. In particolare, le alterazioni della struttura del microbiota intestinale contribuiscono alla progressione dell'aterosclerosi, della sindrome coronarica acuta e dello scompenso cardiaco. I meccanismi attraverso cui questo è possibile sono legati da un lato alla riduzione di alcune specie batteriche potenzialmente vantaggiose, dall'altro a un'aumentata presenza di microrganismi potenzialmente nocivi. Inoltre, una dieta particolarmente ricca di colina, fosfatidilcolina e carnitina promuove la sintesi batterica di trimetilammina (TMA) che viene ossidata nel fegato producendo l'ossido di trimetilammina (TMAO). Quest'ultimo svolge un'azione pro-aterogena in quanto favorisce l'accumulo di colesterolo nei macrofagi, promuovendo in questo modo la formazione delle *foam cell* all'interno della parete dei vasi e lo sviluppo della placca aterosclerotica. Le molecole di TMAO me-

diano l'attivazione e l'aggregazione delle piastrine, favorendo un fenotipo pro-trombotico caratteristico di eventi cardiovascolari acuti. Inoltre, la concentrazione e composizione degli acidi biliari, la cui omeostasi è finemente regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR), svolge un ruolo chiave nel modulare la composizione del microbiota intestinale (1). Queste evidenze pongono l'attenzione sulle complesse e dinamiche interazioni esistenti tra alimentazione, microbiota intestinale e acidi biliari e sul loro contributo allo sviluppo di un fenotipo cardio-metabolico in grado di favorire l'insorgenza e la progressione di eventi cardiovascolari.

Il microbiota intestinale

Il corpo umano ospita un elevato numero di microrganismi come batteri, virus, protozoi e funghi che costituiscono la microflora di organismi commensali che risiedono nel tratto gastro-intestinale denominata microbiota intestinale. A livello tassonomico (phylum) il microbiota è simile tra gli esseri umani, nonostante il numero di specie batteriche cambi tra gli individui. Il microbiota intestinale è composto per il 90% da due specie batteriche i Bacteroides e i Firmicutes, il restante 10% è costituito da Actinobatteri, Cyanobatteri, Fusobatteri, Proteobatteri e Verrumicrobia (2). La composizione e la concentrazione

del microbiota variano a seconda della porzione intestinale presa in considerazione. In particolare, il colon rappresenta il tratto a più alta concentrazione di micro-organismi (Tabella 1).

Alla nascita, l'intestino umano può essere considerato quasi sterile ma è istantaneamente e continuamente esposto all'ambiente esterno e viene rapidamente colonizzato da trilioni di batteri non patogeni. Lo stomaco, grazie al suo basso pH, contiene pochi microrganismi. L'intestino tenue, invece, contiene batteri in grado di utilizzare l'ossigeno come *Streptococchi* e *Lactobacilli*. Il colon è il tratto più densamente popolato di batteri (10^{11} - 10^{12} organismi/ml). In un individuo adulto, il microbiota intestinale contribuisce a circa 0,2-2 kg di peso corporeo e rappresenta quasi il 50% del peso secco delle feci. Il microbiota mantiene un rapporto simbiotico con l'organismo umano, cruciale per la salute dell'organismo stesso. Infatti, il corpo umano fornisce i substrati necessari alla vita del microbiota e al tem-

po stesso beneficia di importanti funzioni svolte dai microrganismi come la sintesi della vitamina K e della biotina, l'assorbimento di alcuni nutrienti, il mantenimento del corretto funzionamento del sistema immunitario mucosale, la produzione di molecole segnale come gli acidi grassi a catena corta (SCFA) e gli acidi biliari secondari. Il microbiota intestinale, inoltre, svolge una funzione di barriera inibendo la crescita e lo sviluppo di batteri patogeni grazie alla produzione di mediatori chimici come le batteriocine (3).

L'intestino di un organismo sano è colonizzato da più di 500 diverse specie microbiche. Si stima che il numero di geni microbici sia superiore al numero dei geni umani di due ordini di grandezza. Molte delle caratteristiche strutturali del microbiota sono "ereditate" durante le prime fasi della vita come, ad esempio, durante il passaggio del feto attraverso la vagina al momento del parto. Pertanto, la composizione del microbiota intestinale varia notevolmente da individuo a individuo e le varia-

Tabella 1 - Composizione e concentrazione del microbiota intestinale.

Tratto intestinale	Concentrazione (numero micro-organismi)	Phylum	Classe	Ordine	Famiglia	Genere
Duodeno	$<10^{4-5}$	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
Digiuno	$<10^{4-5}$	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Cocchi</i>	<i>Cocceae</i>	<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>
Ileo	10^3 - 10^7	<i>Proteobacteria</i>	<i>Gamma proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	
Colon	10^9 - 10^{12}	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus Faecalis</i>
			<i>Bacilli</i>	<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Peptococcaceae</i>	<i>Peptococcus</i>
					<i>Peptostreptococcaceae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
			<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>		

zioni genetiche dell'ospite possono predisporre gli individui ad alterazioni nella composizione del microbiota intestinale giocando un ruolo chiave nella risposta individuale allo stile di vita, assunzione di farmaci o xenobiotici. Il microbiota intestinale può influenzare la suscettibilità alle malattie e il metabolismo dei farmaci, mediante la produzione di metaboliti secondari farmacologicamente attivi che possono promuovere o ridurre effetti avversi di farmaci chemioterapici.

Microbiota intestinale e patologie cardiovascolari

Lo sviluppo della placca aterosclerotica può essere influenzato dalla presenza di un'infezione nell'organismo o a livello della parete dei vasi, come confermato dalla presenza di DNA batterico nelle placche (4). I batteri osservati nella placca aterosclerotica sono presenti anche in altre parti dell'organismo, prevalentemente nella cavità orale e nell'intestino che, quindi, potrebbero rappresentare una riserva di microrganismi potenzialmente patogeni. In uno studio clinico comprendente circa 12.000 partecipanti, è stato dimostrato che la scarsa igiene orale era correlata ad un aumentato rischio di morte, ad eventi cardiovascolari non fatali (infarto miocardico, intervento chirurgico di bypass coronarico, angioplastica, ictus e insufficienza cardiaca) e ad un basso grado di infiammazione (5). Alcuni batteri del cavo orale presenti anche nelle placche aterosclerotiche come il *Porphyromonas gingivalis* e *l'Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sono in grado di aumentare le lesioni in modelli animali infettati per via endovenosa (6). Sebbene siano necessari ulteriori studi, questi risultati indicano che i batteri del cavo orale sono associati a patologie cardiovascolari grazie alla loro capacità di traslocare a livello dei

vasi influenzando la crescita e la stabilità della placca aterosclerotica.

Numerosi studi correlano i batteri presenti nell'intestino allo sviluppo di patologie cardiovascolari. Sono stati sequenziati i campioni fecali di soggetti sani e soggetti con aterosclerosi sintomatica osservando un incremento del genere *Collinsella* e una riduzione di *Eubacterium* e *Roseburia* nei pazienti con aterosclerosi rispetto ai controlli. In questi pazienti, l'alterata composizione microbica è stata associata ad un'aumentata induzione di geni coinvolti in processi infiammatori. Inoltre, l'aumento nell'intestino di *Bacteroides*, *Clostridium* e *Lactobacillales* è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie coronariche. In particolare, in questi pazienti, il numero di *Lactobacillales* e il rapporto tra *Firmicutes* e *Bacteroidetes* risulta incrementato rispetto ai controlli.

Mediante tecniche di sequenziamento e analisi del rRNA 16S, sono state osservate più di 50 specie batteriche nelle placche aterosclerotiche, prevalentemente appartenenti ai phyla dei *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Tra i taxa di famiglie potenzialmente patogene è stato ritrovato DNA batterico di *Helicobacteraceae* e *Neisseriaceae*. Uno dei più comuni batteri patogeni osservati nella placca è *Chlamydia pneumoniae*, che causa infezioni del tratto respiratorio. Nella placca, questo batterio è in grado di attivare le cellule T-CD8+ ed è associato ad un aumento dei livelli sierici di proteina C reattiva.

Alcune ricerche hanno osservato alterazioni del microbiota intestinale e della permeabilità intestinale in pazienti con insufficienza cardiaca. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di batteri patogeni come *Candida*, *Camphilobacter*, *Shigella* e *Yersinia* nelle feci di pazienti con insufficienza cardiaca, dato che correlava, inoltre, con la gravità della patologia. In pazienti con

scompenso cardiaco, è stato riscontrato un aumento dei geni microbici intestinali coinvolti nella sintesi di lipopolisaccaride (LPS) e TMAO. Inoltre, si è osservata una riduzione del *Faecalibacterium prausnitzii*, un produttore di butirrato avente proprietà anti-infiammatorie (7). Recentemente, Kummen *et al.* ha effettuato l'analisi del microbiota di pazienti con insufficienza cardiaca identificando alterazioni in 15 taxa e una riduzione del *Lachnospiraceae* (produttore di butirrato) inversamente proporzionale ai livelli di CD25 solubile, un marker dei macrofagi attivati, sottolineando lo stretto legame tra microbiota e modulazione dell'infiammazione (8) (Figura 1).

Attualmente, il microbiota intestinale è oggetto di numerosi studi come “*Metagenomics of the human intestinal tract*” (Meta-HIT) e “*International Human Microbiome Consortium project*” (HMC) finalizzati al suo sequenziamento e caratterizzazione. Inoltre, è stato dimostrato che il microbiota è associato a patologie come obesità, diabete di tipo II, aterosclerosi e malattie cardiovascolari. In particolare, alterazioni nella funzione della barriera intestinale e la produzione di alcuni metaboliti come trimetilammina (TMA) e TMAO, SCFA e acidi biliari possono modificare numerose *pathway* metaboliche promuovendo la suscettibilità e la progressione di patologie cardiovascolari.

La barriera intestinale

Un microbiota intestinale “sano” contribuisce al mantenimento della funzione di barriera, incluse le giunzioni serrate (*tight junction*) e l'immunità mucosale. Attualmente, la “*leaky gut hypothesis of heart failure*” afferma che l'edema della parete intestinale e la compromissione della funzione di barriera durante l'insufficienza cardiaca porti alla traslocazione di microbi nella cir-

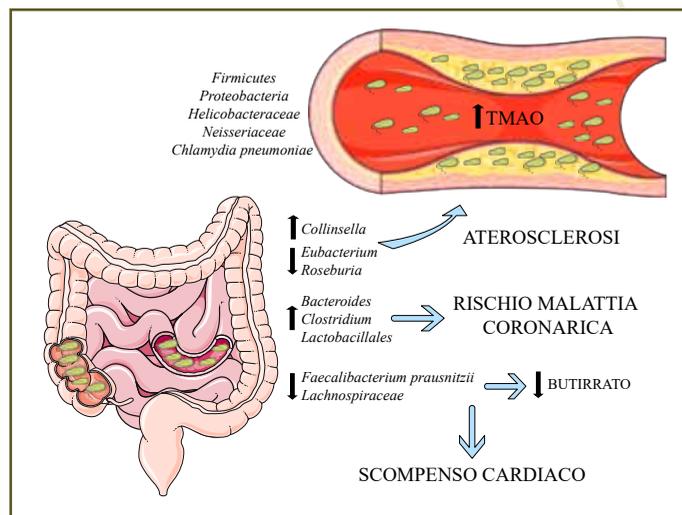


Figura 1 - Microbiota intestinale ed eventi cardiovascolari. Nei pazienti con aterosclerosi, a livello intestinale è stato osservato un aumento del genere *Collinsella* e una riduzione di *Eubacterium* e *Roseburia*. L'aumento nell'intestino di *Bacteroides*, *Clostridium* e *Lactobacillales* è stato associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie coronariche. Una riduzione del *Faecalibacterium prausnitzii* e del *Lachnospiraceae*, produttori di butirrato aventi proprietà anti-infiammatorie, e una conseguente riduzione dei livelli di butirrato è stata dimostrata in pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, nella placca aterosclerotica sono state osservate specie batteriche quali *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Helicobacteraceae*, *Neisseriaceae* e *Chlamydia pneumoniae* e un aumento di ossido di trimetilammina (TMAO) che, riducendo il trasporto inverso del colesterolo e favorendo la formazione delle foam cell, promuove lo sviluppo della placca aterosclerotica.

colazione dell'ospite, provocando uno stato infiammatorio sistemico (9). Le alterazioni nella barriera intestinale possono originare da numerosi fattori come un'ipoperfusione dell'intestino che consente la traslocazione dei componenti del microbiota nel flusso ematico. Durante lo scompenso cardiaco, la diminuzione della gittata cardiaca con conseguente vasocostrizione determina la congestione di vari organi, inclusa la parete intestinale. La ridotta perfusione colpisce la struttura dei villi intestinali provocando ischemia. Inoltre, nei pazienti con insufficienza cardiaca, si osserva un ispessimento della parete intestinale diretta-

mente correlato all'aumento dei livelli circolanti di proteina C-reattiva, leucociti e dei marker di permeabilità intestinale. Quindi, alterazioni strutturali e funzionali a livello intestinale contribuiscono direttamente al peggioramento della salute degli enterociti e, di conseguenza, all'integrità della barriera intestinale.

Alterazioni della barriera intestinale possono promuovere l'ingresso nel flusso sanguigno di LPS, un'endotossina presente sulla membrana esterna dei batteri Gram negativi. Questa molecola induce l'espressione di una vasta gamma di prodotti infiammatori mediante l'attivazione del *toll-like receptor* (TLR)-4. Recenti studi hanno dimostrato che i livelli di LPS sono più alti in campioni di sangue prelevati dalla vena epatica rispetto alla circolazione sistemica, fornendo una prova diretta che LPS può essere traslocato dall'intestino. Inoltre, durante l'insufficienza cardiaca, l'endotossina stimola l'aumento sistemico di citochine infiammatorie come TNF, IL-1 e IL-6, che contribuiscono ad aumentare la permeabilità intestinale promuovendo un circolo vizioso caratterizzato dall'aumento della traslocazione di endotossine e dall'accumulo di citochine infiammatorie.

I metaboliti prodotti dal microbiota intestinale

Attualmente, numerosi studi sottolineano l'importanza di alcune molecole prodotte dal microbiota intestinale come SCFA, acidi biliari e TMA/TMAO per la suscettibilità e la progressione di patologie cardiovascolari.

A livello del colon, il microbiota favorisce processi di fermentazione di macronutrienti come fibre alimentari, amidi, zuccheri o proteine che sfuggono alla digestione determinando la produzione di SCFA (acetato, propionato e butirato),

importanti nel mantenimento dell'equilibrio acido-base del colon. In studi preclinici, è stato identificato un effetto protettivo dei batteri produttori di acetato nel trattamento dell'ipertensione, ipertrofia cardiaca e fibrosi (10). Inoltre, in modelli murini di ipertensione, la somministrazione di acetato riduceva i livelli di pressione sanguigna e la fibrosi cardiaca. In modelli murini ApoE-KO, gli alti livelli di butirato dovuti all'inoculo del batterio *Roseburia intestinalis* riducevano la formazione della placca aterosclerotica e miglioravano l'integrità della barriera intestinale (11). Karlsson et al. ha osservato una ridotta abbondanza di *Roseburia intestinalis* in pazienti affetti da aterosclerosi carotidea sintomatica. Inoltre, nel metagenoma di questi stessi pazienti, è stata riscontrata una correlazione negativa tra geni codificanti per l'enzima responsabile della sintesi di butirato e i livelli di proteina C reattiva (1).

Recenti studi hanno dimostrato un importante ruolo del TMAO nell'aterosclerosi. La TMA è prodotta dal microbiota intestinale in seguito all'assunzione di pasti contenenti colina, fosfatidilcolina e carnitina, quindi, di alimenti con alti livelli di grassi saturi o insaturi. Poiché gli esseri umani non possiedono la TMA liasi, tutta la TMA viene prodotta dal microbiota intestinale. Dopo l'assorbimento, la TMA viene trasportata al fegato dove si trova l'enzima epatico flavin-monoossigenasi-3 (FMO3) che ossida TMA a TMAO (12). Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra elevati livelli sierici di TMAO e rischio di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari a causa di un aumento di aggregazione piastrinica mediato dal TMAO. Inoltre, in modelli murini, il TMAO ha mostrato effetti sul metabolismo lipidico riducendo il trasporto inverso del colesterolo e promuovendo la for-

mazione delle *foam cell* e lo sviluppo della placca aterosclerotica. Cambiamenti nello stile di vita sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di TMAO, mentre il trapianto di feci di donatori vegani non ha ottenuto gli stessi effetti.

Microbiota intestinale ed acidi biliari

Gli acidi biliari svolgono la funzione di emulsionare i grassi e le vitamine liposolubili permettendone l'assorbimento a livello intestinale. Gli acidi biliari primari, acido colico e chenodeossicolico, sono sintetizzati a partire da colesterolo nel fegato. Il 95% degli acidi biliari prodotti viene riassorbito. Nel colon, il microbiota metabolizza gli acidi biliari non riciclati per produrre acidi biliari secondari, come il deossicolato, il litocolato e l'ursodeossicolato che vengono escreti attraverso le feci. Esiste una stretta relazione tra metabolismo degli acidi biliari e microbiota intestinale. Numerosi studi hanno osservato che la concentrazione e la composizione degli acidi biliari svolge un ruolo fondamentale nel modulare la composizione del microbiota intestinale.

Numerose evidenze dimostrano alterazioni nella composizione e nella concentrazione degli acidi biliari in soggetti con insufficienza cardiaca (13). Ad esempio, in uno studio di coorte su pazienti con insufficienza cardiaca, è stato osservato un alterato rapporto tra acidi biliari primari e secondari a causa della riduzione degli acidi biliari primari. Inoltre, è stata riscontrata una variazione del tipo di acidi biliari secondari prodotti legata a cambiamenti nel microbiota di questi pazienti.

L'omeostasi degli acidi biliari è finemente regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR). I recettori nucleari costituiscono una super-famiglia di fat-

tori di trascrizione presenti nel genoma umano in grado di indurre l'espressione dei geni target una volta attivati dai loro "ligandi" endogeni. FXR è definito il sensore degli acidi biliari. La sintesi degli acidi biliari avviene nel fegato a partire dal colesterolo e la concentrazione degli stessi acidi biliari è in grado di regolare la loro sintesi attraverso un meccanismo di feedback negativo di cui FXR è l'attore principale. A livello epatico FXR riduce la conversione del colesterolo in acidi biliari diminuendo l'espressione dell'enzima chiave di questo processo: il citocromo P450 A1 (CYP7A1). A livello intestinale, FXR stimola il riassorbimento ed il riciclo degli acidi biliari. In particolar modo, gli acidi biliari legandosi ed attivando FXR inducono l'espressione del *fibroblast growth factor* 15/19 (rispettivamente nel topo e nell'uomo), un ormone che secreto nella vena porta è in grado di raggiungere il fegato, determinando una riduzione dell'espressione di CYP7A1 e riducendo il pool totale degli acidi biliari (*Figura 2*).

Alterazioni nel metabolismo degli acidi biliari sono state associate all'insorgenza di patologie dell'asse entero-epatico. Recenti studi hanno dimostrato un'associazione tra i livelli di FGF19, acidi biliari ed infiammazione intestinale. Pazienti affetti da malassorbimento di acidi biliari e diarrea mostrano spesso un aumento dei livelli di C4, marker della sintesi epatica di acidi biliari, e ridotti livelli di FGF19. Inoltre, in modelli murini di infiammazione intestinale, è stato dimostrato che l'attivazione farmacologica di FXR riduce l'infiammazione intestinale e preserva l'integrità di barriera modulando la risposta immunitaria. Un recente studio condotto su modelli murini di colite, ha dimostrato che la somministrazione di un analogo di FGF19, M52, modificando la composizione del pool di acidi biliari, era in grado di ridurre l'infiammazione intestina-

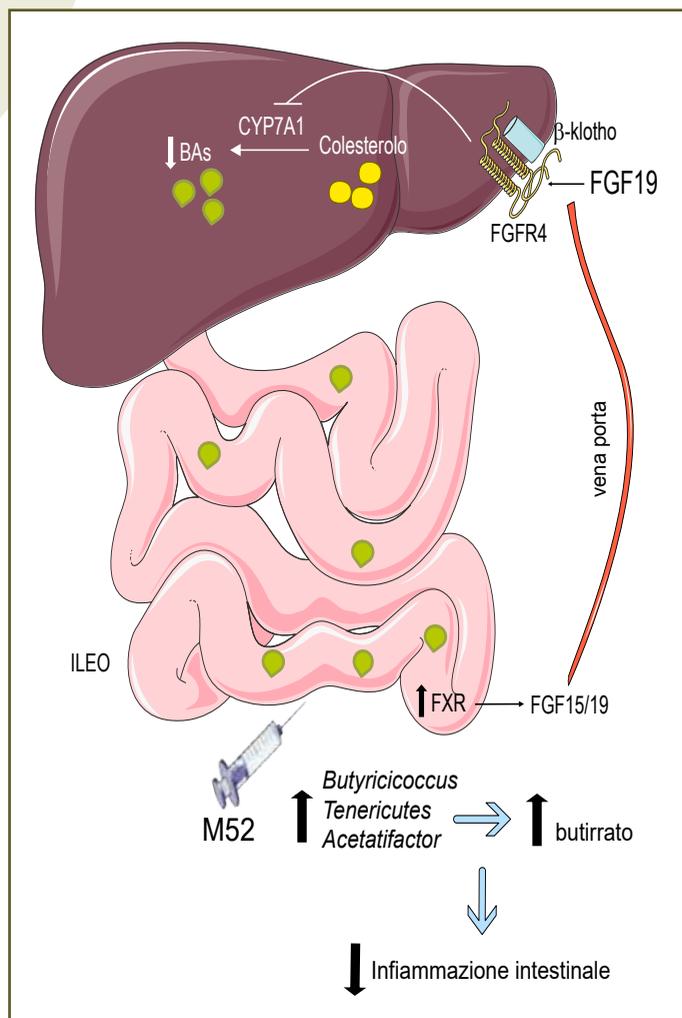


Figura 2 - Microbiota intestinale ed omeostasi degli acidi biliari. L'omeostasi degli acidi biliari (BAs) è regolata dal recettore nucleare Farnesoid X Receptor (FXR). La sintesi degli acidi biliari avviene nel fegato a partire da colesterolo e l'enzima chiave di questo processo è il citocromo P450 A1 (CYP7A1). A livello intestinale, FXR stimola il riassorbimento ed il riciclo degli acidi biliari. In particolar modo, gli acidi biliari legandosi ed attivando FXR inducono l'espressione del fibroblast growth factor (FGF) 15/19 (rispettivamente nel topo e nell'uomo), un ormone che secreto nella vena porta è in grado di raggiungere il fegato, determinando una riduzione dell'espressione di CYP7A1 e riducendo il pool totale degli acidi biliari. Un recente studio condotto su modelli murini di colite, ha dimostrato che la somministrazione di un analogo di FGF19, M52, modificando la composizione del pool di acidi biliari, riduceva l'infiammazione intestinale alterando la composizione del microbiota intestinale. In particolar modo, è stato osservato un aumento di butyricoccus, tenericutes e acetatifactor, produttori di butirrato, in grado di proteggere dall'infiammazione intestinale.

le e di apportare delle modifiche nella composizione del microbiota intestinale. In particolare modo, è stato osservato un aumento di *butyricoccus*, *tenericutes* e *acetatifactor*, produttori di butirrato appartenenti al genere dei Firmicutes, in grado di proteggere dall'infiammazione intestinale (14) (Figura 2). Molto interessante è notare che gli effetti benefici di M52 sull'infiammazione intestinale e sulla composizione del microbiota si perdono nei modelli murini mancanti di FXR, sottolineando il ruolo chiave di questo recettore nucleare e confermando lo stretto legame tra omeostasi degli acidi biliari, infiammazione intestinale e composizione del microbiota.

Prospettive future

La consapevolezza che il microbiota intestinale possa contribuire alla salute dell'organismo apre la strada a nuovi studi basati sull'interazione tra microbiota/ospite e nuovi possibili approcci terapeutici. Esiste una complessa associazione tra il microbiota intestinale e il sistema cardiovascolare in grado di influenzare e persino promuovere malattie cardiovascolari. Ulteriori studi sono necessari per comprendere come il microbiota intestinale contribuisca allo scompenso cardiaco e alle patologie cardiovascolari definendo il ruolo dei mediatori chimici e le interazioni microbiota-ospite all'interno del complesso ecosistema del microbiota. Inoltre, sebbene il sequenziamento del genoma microbico stia diventando sempre più una comune pratica nell'ambito della ricerca, l'applicabilità di questa metodologia nella pratica clinica non è ancora ben chiara. La misurazione di metaboliti derivati dal microbiota così come cambiamenti nello stile di vita, l'uso di pre e/o probiotici potrebbero rappresentare degli utili interventi mirati ad una terapia "ad personam".

Bibliografia

1. Trøseid M, Andersen GØ, Broch K, et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020; 52: 102649.
2. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14: 79-87.
3. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 137-154.
4. Koren O, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 4592-4598.
5. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010; 340: c2451.
6. Hayashi C, Viereck J, Hua N, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011; 215: 52-59.
7. Kamo T, Akazawa H, Suda W, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS One*. 2017; 12: e0174099.
8. Kummen M, Mayerhofer CCK, Vestad B, et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined From Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 1184-1186.
9. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1561-1569.
10. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*. 2017; 135: 964-977.
11. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, et al. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 2018; 3: 1461-1471.
12. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013; 17: 49-60.
13. Gerdes V, Gueimonde M, Pajunen L, et al. How strong is the evidence that gut microbiota composition can be influenced by lifestyle interventions in a cardio-protective way? *Atherosclerosis*. 2020; 311: 124-142.
14. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Cariello M, et al. Fibroblast Growth Factor 19 modulates intestinal microbiota and inflammation in presence of Farnesoid X Receptor. *EBioMedicine*. 2020; 54: 102719.