



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

*Estudio de nuevas dianas terapéuticas
para el tratamiento de la aterosclerosis*

Autor: Belén Teigell Prieto

Fecha: Febrero de 2020

Tutor: Prof. M. Almudena Gómez Hernández

ÍNDICE

1.	Resumen.....	3
2.	Introducción y Antecedentes.....	3
2.1.	Epidemiología ECV.....	3
2.2.	Factores de riesgo ECV.....	4
2.3.	Aterosclerosis.....	5
2.3.1.	Desarrollo de la placa de ateroma.....	5
3.	Objetivos.....	7
4.	Material y Métodos.....	8
5.	Resultados y Discusión.....	8
5.1.	Estatinas: terapia combinada y posibles alternativas.....	8
5.2.	Terapias orientadas a la alimentación y compuestos antioxidantes.....	11
5.3.	Terapias destinadas a resolver el fenómeno inflamatorio.....	15
6.	Conclusión.....	17
7.	Bibliografía.....	18

1. Resumen

La afección patológica subyacente a la mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es la **aterosclerosis**: enfermedad inflamatoria que afecta a la íntima de los vasos, en los cuales se distingue un depósito de placas de ateroma que condiciona un proceso patológico por alteración del riego sanguíneo. Representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, siendo responsable de casi un tercio de las muertes a nivel mundial.

Las **estatinas** han constituido la base principal de tratamiento centrándose en reducir los niveles de colesterol plasmático. En la actualidad, debido a la necesidad de una terapia más completa y definitiva se distingue el estudio de nuevas dianas que refuercen el tratamiento anterior o que incluyan nuevos fármacos. Entre ellos se procede al estudio de la acción de **ezetimibe, lomitapida, evolocumab**, compuestos con actividad antioxidante (**melatonina**) así como, el abordaje de nuevas dianas terapéuticas destinadas a resolver el proceso inflamatorio (**canakinumab**).

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, ateroma, LDL-C, colesterol, diana terapéutica, estatinas, proceso inflamatorio, antioxidante.

➤ Abstract

The pathological condition underlying most cardiovascular diseases (CVD) is **atherosclerosis**: inflammatory disease that affects the intima of the vessels, in which a deposit of atheroma plaques is distinguished that conditions a pathological process by altered blood flow. It represents one of the main causes of morbidity and mortality in developed countries, being responsible for almost a third of deaths worldwide.

Statins continue being the main basis of treatment focusing on reducing plasma cholesterol levels. At present, due to the need for a more complete and definitive therapy, the study of new targets that reinforce the previous treatment or that include new drugs is distinguished. Among them we proceed to the study of the action of **ezetimibe, lomitapide, evolocumab**, compounds with antioxidant activity (**melatonin**) as well as the approach of new therapeutic targets aimed at resolving the inflammatory process (**canakinumab**).

Keywords: cardiovascular disease, atheroma, oxidized LDL-C, cholesterol, therapeutic target, statins, inflammatory process, antioxidant.

Introducción y Antecedentes

2.1. Epidemiología ECV

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) definidas como un grupo de desórdenes que afectan a los vasos sanguíneos, presentan especial relevancia al constituir la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo.

De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebrovasculares (1).

En la población española representa un 30% de las defunciones, registrándose 117.393 muertes en 2014. El progresivo envejecimiento de la población española asociada a una de las mejores expectativas de vida del mundo, implica que en los próximos años las ECV continúen representando uno de los principales problemas sanitarios (2). Además, el aumento de la obesidad y de Diabetes mellitus tipo 2 corrobora la importante necesidad de adoptar medidas preventivas eficaces. Estas medidas se definen como “un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a la persona, con el fin de eliminar o minimizar el impacto de la ECV y las discapacidades asociadas”, de esta forma, eliminar conductas y factores de riesgo podría evitar hasta un 80% de las ECV y un 40% de los cánceres (3).

2.2. Factores de riesgo ECV

Los factores de riesgo se pueden distribuir en 2 grupos atendiendo a si son o no modificables. La edad y el sexo serían factores no modificables, incluyéndose también a este nivel las alteraciones genéticas y antecedentes familiares. Diversos estudios establecen que las concentraciones de Lp (a) (lipoproteína A) están ampliamente determinadas genéticamente por las isoformas de LPA, influyendo directamente en el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (4). Además, han sido identificados numerosos genes responsables de cardiomiopatía, arritmias hereditarias, taquicardias ventriculares y defectos en la conducción cardíaca.

Entre los factores de riesgo modificables encontramos la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el tabaquismo, Diabetes mellitus tipo 2. Así como el tipo de alimentación, la obesidad y el síndrome metabólico entre otros. Adoptar medidas preventivas adecuadas que permitan corregir esos factores debe ser una prioridad.

<i>No modificables</i>	<i>Modificables</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Edad ➤ Hormonas sexuales ➤ Antecedentes familiares ➤ Alteraciones genéticas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hiperlipidemia ➤ Hipertensión arterial ➤ Diabetes mellitus tipo 2 ➤ Tabaquismo ➤ Inflamación ➤ Obesidad ➤ Síndrome metabólico ➤ Estrés

Figura 1. Clasificación de los factores de riesgo

2.3. Aterosclerosis

La **aterosclerosis** es una enfermedad inflamatoria caracterizada a través de un sistema de activación intrínseca de mediadores vasoactivos, factores de coagulación, vías del complemento y factores quimiotácticos. Se desarrolla como una respuesta a la combinación de los factores de riesgo adquiridos y heredados. La patología se favorece a través de factores de riesgo modificables, como el estilo de vida sedentario, los niveles altos de triglicéridos circulantes (TG) y colesterol, particularmente partículas pequeñas de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C). También factores como el tabaquismo, obesidad, hipertensión y diabetes potencian el desarrollo de la patología. Junto a ellos se distinguen factores de riesgo genéticos, que comprenden mutaciones específicas en el receptor de LDL (LDL-R), las cuales interrumpen la captación de LDL-C; así como alteraciones en el metabolismo y la homeostasis del colesterol que favorecen la progresión de la patología (5).

La lesión característica de la aterosclerosis es la formación de una placa de ateroma, la cual es secundaria a una multitud de factores. Su desarrollo es lento y su distribución en la pared de los vasos es focal y excéntrica, generalmente se forman en los lugares hemodinámicamente más estratégicos de los vasos de mediano o gran tamaño (turbulencias, cizallamientos..). Lo primero que se ve afectado es la capa íntima de las arterias, con una afectación posterior de la capa media (2). El inicio de formación de la placa se relaciona directamente con el metabolismo y la integridad de las células endoteliales de los vasos. El mantenimiento por parte del endotelio de una barrera semipermeable es particularmente importante para controlar el paso de macromoléculas y fluidos entre la sangre y el espacio intersticial. Se sabe que la pérdida de esta función produce inflamación de los tejidos (6). Por consiguiente, las placas de ateroma en su desarrollo presentan todas las respuestas celulares de un proceso inflamatorio fibroproliferativo a la agresión.

2.3.1. Desarrollo de la placa de ateroma

Desde los primeros años de vida de manera fisiológica se distingue un flujo de entrada y salida de lipoproteínas en la capa íntima de las arterias. Sin embargo, un desequilibrio en el flujo unido al depósito de lipoproteínas favorece el desarrollo de procesos oxidativos o de otra índole que afectan a nivel subendotelial.

El acúmulo de lipoproteínas conlleva su oxidación y la modificación de su comportamiento biológico. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas son citotóxicas, inducen la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF α e IL1 β), las cuales provocan la adhesión de monocitos favoreciendo la aterogénesis.

Las LDL oxidadas potencian la disfunción endotelial y son quimiotácticas de monocitos. Otras células inflamatorias como los leucocitos junto con los monocitos son reclutados al espacio subendotelial. A este nivel, los monocitos se diferencian a macrófagos y a través de sus receptores scavenger son capaces de capturar las LDL modificadas (oxidadas y acetiladas) y transformarse en células espumosas. La lisis de las mismas conlleva la salida al espacio celular de cristales de colesterol y restos intracelulares, entre ellos enzimas catalíticas que producen un daño en células y fibras circundantes (2).

Esta situación supone un proceso inflamatorio local que contribuye a todas las etapas de desarrollo de la lesión aterosclerótica, que van desde el reclutamiento temprano de monocitos, hasta la desestabilización de las lesiones maduras, las cuales conducen a la ruptura y la trombosis arterial. Además, alteraciones en las propiedades antitrombóticas del endotelio favorecen la adhesión y activación plaquetaria. Plaquetas adheridas en combinación con células endoteliales disfuncionales, secretan factores quimiotácticos y de crecimiento, que estimulan la migración, acumulación y proliferación de células vasculares del músculo liso y leucocitos en la capa íntima, promoviendo así la progresión de la placa (7).

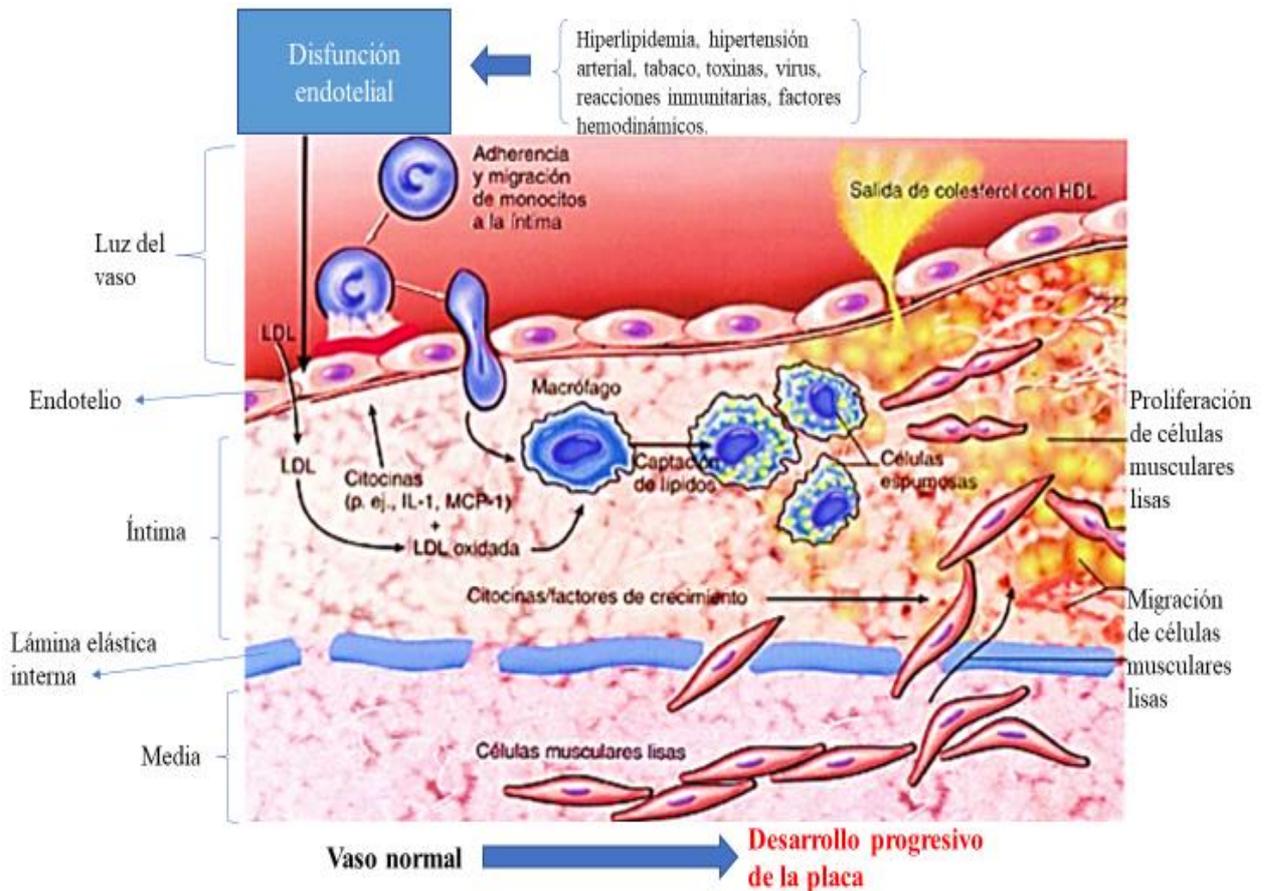


Figura 2. Evolución de la lesión aterosclerótica. La disfunción endotelial afecta a la íntima de los vasos provocando una cascada de citoquinas. Se distingue el inicio de un proceso inflamatorio que acompaña al desarrollo progresivo de la placa (Imagen modificada y obtenida de Kumar V. et al, 2008) (8).

Es necesario considerar la influencia de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.

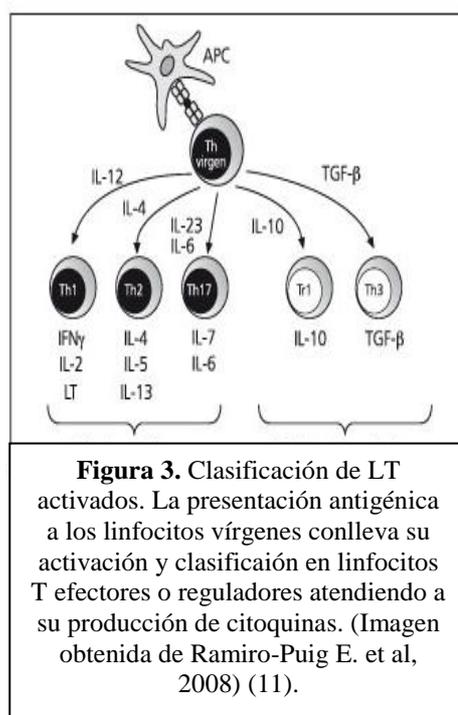
La inmunidad innata se caracteriza por su capacidad de producir una respuesta rápida y no específica como primera línea de defensa. Las células inmunes innatas pueden detectar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daños (DAMP) a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR). Las células innatas median las respuestas de defensa del huésped y la inflamación, produciendo citoquinas y quimioquinas, activando así la cascada del complemento y la fagocitosis o presentando antígenos para activar la respuesta inmunitaria

adaptativa. Las células características del sistema inmune innato son los neutrófilos, macrófagos y células dendríticas.

Las células dendríticas juegan un papel importante en el inicio de la respuesta adaptativa. Participan absorbiendo lípidos y formando células espumosas. Como resultado se distingue su maduración, migración y presentación de antígeno a las células T. El antígeno, a menudo, se considera un (neo) epítipo de LDL modificado. Los linfocitos T y B impulsan procesos inflamatorios dentro de las lesiones en desarrollo. Las células T se clasifican según la membrana y los marcadores intracelulares, distinguiéndose en un inicio las células T CD4 y CD8. Posteriormente tras su activación, las células T CD4 + proliferan y se diferencian en células T efectoras especializadas (Th), mientras que las células T CD8 + activadas, proliferan y se diferencian en linfocitos T citotóxicos (CTL). A este nivel, las células Th se clasifican en diferentes fenotipos (Th1, Th2, Th17) atendiendo a la expresión diferencial de las moléculas de superficie, los factores de transcripción y las citoquinas efectoras (9).

En la lesión aterosclerótica predominan los linfocitos Th1, los cuales generan citoquinas proinflamatorias (TNF α , IFN- γ , IL-2 e IL-12) (10). Además, los macrófagos activados en las lesiones ateroscleróticas producen IL-12 e IL-18, que también inducen la polarización Th1 y la producción de IFN- γ .

También se generan células reguladoras y anticuerpos con propiedades ateroprotectoras. Las células Th2 producen IL-5 e IL-13. IL-5 ha demostrado ser antiaterogénico al promover el desarrollo de células B-1 que producen IgM protectoras. Además, las citoquinas generadas por Th2 contrarrestan los efectos proaterogénicos de Th1 al aumentar la deposición de colágeno y disminuir el reclutamiento de monocitos (12). La asociación de un elevado número de células Th2 circulantes con aterosclerosis menos grave y un menor riesgo de infarto agudo de miocardio respalda su papel ateroprotector (13).



2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es realizar una rigurosa revisión bibliográfica para abordar posibles dianas terapéuticas adecuadas en el tratamiento de la aterosclerosis. Para ello, procedemos al estudio de la patología y su desarrollo con el fin de:

- ❖ Identificar la aterosclerosis como una de las principales causas del desarrollo de ECV, relevante y creciente entre la población, que confirma la necesidad de establecer un tratamiento eficaz.
- ❖ Describir la íntima relación de la patología con la respuesta inflamatoria e inmunitaria, con el objetivo de identificar nuevos marcadores y dianas terapéuticas sobre las que actuar.

- ❖ Informar de la terapia actual: beneficios e inconvenientes. Además, procederemos a introducir fármacos que comienzan a incluirse en el tratamiento como terapia combinada o alternativa
- ❖ Abordar la actividad y eficacia de nuevos fármacos en estudio, los cuales se presentan como una futura terapia prometedora.
- ❖ Estudiar nuevas alternativas de terapia no farmacológicas, encaminadas a la prevención y mejora de la patología.

3. Material y Métodos

Se ha empleado como base de datos para este estudio: Pubmed, NCBI, y diversos buscadores de artículos online; además de la base científica, se han usado páginas web oficiales, como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la de la Asociación Española de Cardiología y de Aterosclerosis para obtener otros datos epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular.

4. Resultados y discusión

5.1. Estatinas: Terapia combinada y posibles alternativas

Es ampliamente reconocido que el primer paso a seguir en riesgo de ECV es conseguir reducir los altos niveles de LDL colesterol. La terapia con **estatinas** ha demostrado reducir el riesgo en entornos de prevención primaria y secundaria con resultados que establecen reducciones de 30 a 50% en los niveles de LDL colesterol. Esto conlleva a una disminución del riesgo relativo en un 30–35% (14). Las estatinas derivan de metabolitos de varias especies de hongos y actúan a nivel hepático inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (Hmgr). Esta enzima cataliza la síntesis de mevalonato, paso esencial para la formación de colesterol en mamíferos (15). La reducción intrahepática de la concentración de colesterol induce la expresión del receptor LDL en la superficie de las células hepáticas. Esta situación conduce a un aumento de la captación hepática de LDL colesterol y una reducción de sus niveles en plasma. Aunque las estatinas y sus derivados son ampliamente utilizados, se ha documentado su leve hepatotoxicidad, rabdomiólisis y miopatía (16). Actualmente, se buscan nuevos compuestos con menor toxicidad que puedan inhibir la Hmgr, tan bien o mejor que las estatinas. Para ello se han propuesto estudios basados en la similitud de las enzimas Hmgr de levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Candida glabrata*, con la reductasa humana. Por este motivo, se propone el uso de antifúngicos como modelo para el estudio (15).

A pesar de la seguridad y eficacia asociada a la monoterapia con estatinas, la ECV se reduce en solo el 20-30% de los pacientes de muy alto riesgo. La brecha en este tratamiento se atribuye a factores como la variabilidad en la respuesta del individuo, el cumplimiento, los

factores de costo y la tolerabilidad. Varias pautas internacionales recomiendan la terapia combinada con otros agentes hipolipemiantes de acción complementaria en pacientes de alto riesgo que necesitan una reducción adicional de LDL-C (17, 18). A pesar de que este enfoque de terapia se ve obstaculizado por la falta de evidencia clínica en los ensayos, se establece que puede ser beneficioso para reducir el riesgo de ECV en pacientes con enfermedades más complejas, incluyendo diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia familiar, así como individuos intolerantes a la terapia con estatinas (19). Numerosos estudios clínicos han demostrado que el inhibidor de la absorción de colesterol **ezetimibe**, cuando se presenta combinado con una estatina (simvastatina y atorvastatina), reduce el LDL-C más que las estatinas solas, y más que duplicar la dosis de las mismas (20, 21). Esta terapia es habitual que se administre en pacientes que padecen hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH), enfermedad genética rara y grave, caracterizada por hipercolesterolemia severa y enfermedad cardiovascular aterosclerótica muy prematura (ASCVD). Debido a la exposición muy alta al colesterol desde el nacimiento los pacientes deben ser tratados desde el segundo año de vida con estatinas y ezetimibe, y la mayoría requerirá procedimientos invasivos como aféresis de LDL o (en casos excepcionales) un trasplante de hígado.

Actualmente, nuevos medicamentos como lomitapida y evolocumab reducen significativamente los niveles de colesterol y, por lo tanto, disminuyen la necesidad de procedimientos más invasivos (22).

La **lomitapida** es un agente reductor del colesterol que actúa mediante la inhibición de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP o MTTP) disminuyendo niveles plasmáticos extremadamente altos de lipoproteínas de baja densidad (23). Diversos ensayos y la experiencia clínica determinan una reducción de LDL-C en torno a un 40-50%, así como la necesidad de proceder a un seguimiento a largo plazo de los pacientes que reciban este tipo de terapia. Por otro lado, el tratamiento se asocia con un mayor riesgo de hepatotoxicidad y alteraciones gastrointestinales. Por esta razón, en 2012 la FDA (Food and Drug Administration) también aprobó estrategias de evaluación y mitigación de riesgos con la participación de proveedores de atención médica, pacientes y farmacias (22).

El **evolocumab** junto **alirocumab** fueron desarrollados y aprobados en Estados Unidos en 2015 como nueva terapia para hacer frente a la aterosclerosis. Se caracterizan por ser anticuerpos monoclonales humanos contra PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). PCSK9 es una serina proteasa circulante que disminuye la actividad del receptor de colesterol LDL en el hígado. El bloqueo de este receptor provoca una disminución en la absorción de partículas de colesterol LDL, lo que resulta en un aumento del colesterol LDL en la sangre. La inhibición de la actividad de esta proteína, por lo tanto, debería causar una disminución en el colesterol total (6). El tratamiento establece una reducción del colesterol LDL en un 50% o más, en pacientes con hipercolesterolemia familiar (homocigotos y heterocigotos), así como en pacientes que son resistentes o intolerantes a los medicamentos hipolipemiantes estándar, como las estatinas. Además, ensayos confirman que la combinación de evolocumab con estatinas reduce los niveles de colesterol LDL a una media de 30 mg por decilitro (0,78 mmol por litro) disminuyendo así el riesgo de eventos cardiovasculares (6, 24).

Actualmente, pacientes de alto riesgo y pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota están siendo partícipes en 2 ensayos de fase III (REVEAL y REALIZE). En ellos, se demuestra la actividad de **anacetrapib**, fármaco que inhibe a la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). La proteína CETP actúa transfiriendo lípidos entre las lipoproteínas, predominantemente los ésteres de colesterol (CE). También transfiere lípidos del

colesterol HDL al LDL-C, entre los triglicéridos y viceversa. Teniendo en cuenta que pacientes con deficiencia de CETP presentan altos niveles de colesterol HDL y niveles disminuidos de LDL-C, se procedió al estudio de esta diana como terapia. En el estudio DEFINE, los pacientes tratados con estatinas fueron asignados al azar a placebo o anacetrapib. Los niveles de LDL-C en el grupo tratado con anacetrapib disminuyeron en un 40%, mientras que el HDL-C aumentó en un 138%. Este efecto se logró después de 24 semanas de tratamiento y se mantuvo después de un tratamiento prolongado de 76 semanas (14).

Otra técnica que abordar para reducir los niveles de LDL-C sería influir en las características conformacionales del mismo. ApoB-100 es una proteína esencial en las superficies de las partículas de LDL y sus precursores, las partículas de VLDL. La supresión de su producción provoca una disminución en los niveles de LDL-C. **Mipomersen** fue una de las primeras terapias de oligonucleótidos antisentido (ASO) que se desarrolló. El ASO se une específicamente al ARN mensajero para ApoB-100, evitando así la formación de la proteína ApoB, lo que resulta en la reducción de LDL-C. Mipomersen se administra por vía subcutánea, se absorbe casi por completo, y se ha encontrado que se acumula predominantemente en el hígado y los riñones. En estudios de fase III, la monoterapia con 200 mg de mipomersen una vez a la semana produjo una reducción del 45% en LDL-C. Cuando se agregó a la terapia estable con estatinas, mipomersen disminuyó el LDL-C en un 36%. La mayoría de los efectos secundarios informados consisten en reacciones cutáneas en el sitio de inyección sin distinguirse afectación en la funcionalidad hepática (14).

FÁRMACO	DIANA	ACCIÓN
Estatinas	Hmgr	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibe la síntesis hepática de colesterol. ✓ Reducción LDL-C en plasma en un 30-50%. ✓ Terapia única o en combinación.
Ezetimibe	Colesterol	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Impide absorción del colesterol. ✓ Terapia en combinación con estatinas.
Lomitapida	MTP	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibe la acción de la proteína impidiendo la formación de colesterol. ✓ Reducción de LDL-C en torno a un 40-50%. ✓ Terapia adecuada en pacientes con hipercolesterolemia familiar.
Evolocumab	PCSK9	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anticuerpo monoclonal humano contra PCSK9. ✓ Disminución del colesterol total en un 50%. ✓ Tratamiento de hipercolesterolemia familiar (homocigotos y heterocigotos) ✓ Terapia en pacientes intolerantes y/o resistentes al tratamiento con estatinas.
Anacetrapib	CETP	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Impide la transferencia de lípidos entre lipoproteínas y triglicéridos. ✓ Disminuye niveles de LDL-C en un 40%. ✓ Aumenta niveles de HDL-C. ✓ Terapia en pacientes de alto riesgo y con hipercolesterolemia familiar heterocigota en monoterapia.

Mipomersen	ApoB-100	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Impide la formación de las partículas de LDL. ✓ Reducción de LDL-C en un 45%. ✓ Terapia de oligonucleótidos antisentido (ASO).
-------------------	----------	--

Figura 4. Tabla resumen de terapias farmacológicas descritas.

5.2. Terapias orientadas a la alimentación y compuestos antioxidantes

En los últimos años, varios estudios han enfatizado el importante papel que juegan los hábitos dietéticos. Diversos nutrientes y compuestos bioactivos influyen directamente en los procesos de formación de la placa. Nutrientes como ácidos grasos libres saturados (SFA; por ejemplo, palmitato) y ácidos grasos trans, entre otros, potencian la aterosclerosis. Elevados niveles de SFA inducen inflamación y resistencia a la insulina a través de varios mecanismos, incluido el mediado por diacilglicerol, activación de la proteína quinasa y activación de receptores tipo Toll (TLR). Ambos mecanismos conducen a la activación de la transcripción proinflamatoria a través del factor nuclear-kappa B (NF-κB). Este factor ha sido vinculado al deterioro de la acción de la insulina inducido por ácidos grasos en músculo esquelético. Una vez activado, NF-κB regula la expresión de la IL-6 (íntimamente relacionada con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2), TNF-α y otros factores implicados en alteraciones metabólicas. Además, NF-κB también regula la expresión de genes involucrados en el proceso aterosclerótico temprano y tardío (25).

Por otro lado, nutrientes como la soja, ácidos grasos omega-3, varias vitaminas y polifenoles se asocian a una reducción o atenuación de las lesiones ateroscleróticas. La actividad de estos compuestos, relacionada con una reducción en la respuesta inflamatoria, se debe a sus propiedades antioxidantes. El término antioxidante hace referencia a la capacidad de una molécula por estabilizar o desactivar radicales libres antes de que estos ataquen otras células. Estos antioxidantes los encontramos en la dieta; como el ácido ascórbico, vitamina E, carotenoides y polifenoles, ácido oléico entre otros (26).

Hallazgos establecen que suplementar la alimentación con 500 UI de **vitamina E** se asocia con una reducción del desarrollo de la formación de lesiones ateroscleróticas y el área de la estría grasa aórtica. Además, su asociación con aspirina permite identificar un régimen más efectivo y saludable debido a los efectos antiplaquetarios de la misma, que disminuyen la oclusión arterial (27).

La suplementación con **polifenoles** plantea posibles alternativas a los enfoques farmacológicos tradicionales para el manejo del riesgo de ECV, con efectos secundarios relativamente limitados. Diversos estudios establecen una disminución de los marcadores inflamatorios IL-6 y Proteína C reactiva tras el consumo de los mismos. Además, se destacan hallazgos de estudios in vitro y en animales, en los cuales se demostró que la quercetina, uno de los flavonoides de intervención encontrados en dos de los estudios seleccionados, puede atenuar la peroxidación lipídica, la agregación plaquetaria y la permeabilidad capilar, mostrando una perspectiva clínicamente valiosa para reducir la inflamación, el desarrollo y riesgo de ECV (7).

Otro claro ejemplo es el **resveratrol**. El resveratrol es un polifenol que se encuentra en la piel de las uvas, bayas y cacahuets. Posee propiedades antioxidantes, aumenta la producción de óxido nítrico sintasa y mejora la función mitocondrial. Una gran cantidad de ensayos clínicos han informado del papel beneficioso de resveratrol en varias enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, aterosclerosis y cardiopatías isquémicas (28).

El aumento de la adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado constantemente con un menor riesgo cardiovascular. En ella es frecuente el consumo de ácidos grasos omega-3, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga o muy larga (**PUFA**) que obtenemos a través del consumo de pescado (salmón, sardina), marisco y algunas fuentes vegetales (soja, nueces). Estos sirven de sustrato para la síntesis de mediadores lipídicos que participan en la resolución de la inflamación. Como se ha indicado anteriormente, la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis y el daño vascular se deben a un fracaso en la resolución de la inflamación que provoca el desarrollo de un estado crónico inflamatorio. Esta situación establece que una correcta diana terapéutica sería atacar específicamente la inflamación en la aterosclerosis y potenciar la producción endógena de mediadores proresolventes especializados (SPM). El mediador lipídico proresolvente: Resolvin E1 (RvE1) favorece, a través de su receptor ChemR23, la resolución del proceso inflamatorio. Este mediador se obtiene por la transformación enzimática del ácido eicosapentaenoico de ácidos grasos omega3. La acción fagocítica potenciada por RvE1 ha sido demostrada en macrófagos in vitro, en modelos de peritonitis murina in vivo y en macrófagos derivados de modelos ateroscleróticos. Concretamente la eliminación fagocítica de células apoptóticas, conocida como esferocitosis, marca un papel clave en la resolución inflamatoria de la placa de ateroma. Varios estudios han demostrado los efectos directos de los ácidos omega-3 y de los mediadores lipídicos al inhibir la migración de células vasculares del músculo liso hacia una amplia gama de estímulos como son TNF α , IL-1 β e IL-6, jugando un papel crucial en el desarrollo de la aterosclerosis y la vulnerabilidad de las placas (29). Los resultados positivos de ensayos clínicos recientes renuevan el interés de la suplementación con PUFA en la prevención de enfermedades cardiovasculares (30).

También es habitual el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (**MUFA** o AGM); por ejemplo, el ácido oleico. Estudios sugieren que el ácido oleico ejerce su protección a través de la inhibición de la vía NF- κ B, y también evitando la trombogénesis. De esta forma, protege contra la resistencia cardiovascular a la insulina, mejora la disfunción endotelial, la inflamación y finalmente, reduce la proliferación y apoptosis en células vasculares del músculo liso (VSMC). Por consiguiente, contribuye a la estabilidad y a un proceso aterosclerótico mejorado (25).

El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) fue diseñado como un ensayo aleatorizado, multicéntrico y de grupos. Corresponde a un estudio de prevención primaria en el que participaron personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares sin enfermedad cardiovascular. Los individuos fueron asignados a una dieta mediterránea sin restricciones energéticas, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces. Los participantes en el grupo asignado a una dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra recibieron 1 litro de aceite por semana, con la recomendación de consumir al menos 4 cucharadas al día. Los participantes en el grupo asignado a una dieta mediterránea con nueces recibieron 30 g de nueces mixtas por día. No se aconsejó ninguna restricción calórica total, ni se promovió la actividad física. Los resultados obtenidos demostraron una tasa menor de eventos cardiovasculares en estos 2 grupos de individuos que en aquellos asignados a una dieta baja en grasas. El estudio clasificó la dieta mediterránea como el modelo dietético más probable

para proporcionar protección contra la enfermedad coronaria. A esta conclusión se sumó la actividad de pequeños ensayos clínicos, los cuales, han descubierto mecanismos biológicos plausibles para explicar los efectos saludables de este patrón alimentario (31).

ALIMENTO	NUTRIENTE	EFEECTO
Vino tinto	Flavonoides Polifenol(resveratrol), etanol.	Antioxidante Inhibe la oxidación de LDL-C
Pescado	PUFA omega-3	Antiagregación plaquetaria Disminuye niveles de TG
Aceite de oliva virgen extra	AGM Compuestos fenólicos Vitamina E	Disminuye LDL-C Gran poder antioxidante
Cereales enteros, verduras, frutas y legumbres	Fibra alimentaria Esteroles vegetales (legumbres)	Disminuye el tiempo de tránsito intestinal y el LDL Disminuye hiperglicemia postprandial Disminuye obesidad Disminuye colesterol total y TG
	Vitamina C, carotenoides Flavonoides, tioles (ajo)	Antioxidantes Disminuye LDL-C
	Ácido fólico Potasio	Disminuye la homocisteína plasmática Disminuye la presión arterial
Frutos secos	PUFA omega-3 PUFA omega-6 AGM Vitamina E	Antiagregación plaquetaria Disminuye LDL-C Disminuye LDL-C Antioxidantes

PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados
AGM: Ácidos grasos monoinsaturados
TG: Triglicéridos

Figura 5. Tabla que recoge hábitos dietéticos característicos de la dieta mediterránea y sus beneficios en la salud (Imagen modificada y obtenida de Torres N. et al, 2015) (33).

Además, recientemente se ha demostrado que la **microbiota** influye en el riesgo de ECV mediante una regulación directa o indirecta en el desarrollo de la placa a través de la formación de metabolitos específicos. Se distingue una relación entre la ECV asociada a aterosclerosis y la disbiosis microbiana intestinal, por ello bacterias probióticas han sido destacadas como nueva terapia de uso. Los **probióticos** se definen como microorganismos, que, al ser ingeridos en cantidades adecuadas, proporcionan un beneficio a su hospedador. Principalmente son conocidos por fortalecer la función de la barrera intestinal inmunológica y no inmunológica evitando la translocación de antígenos microbianos. Además, se ha destacado la capacidad de los mismos en reducir los factores de riesgo característicos de ECV como son la hipercolesterolemia, dislipidemia, hipertensión e inflamación crónica. La suplementación a largo plazo (> 4 semanas) con probióticos implica una reducción en plasma de los niveles de LDL-C. También se ha demostrado que son capaces de atenuar varios cambios proaterogénicos asociados con la disfunción endotelial al reducir el estrés oxidativo a este nivel. A pesar de que los mecanismos asociados a estas acciones no son capaces de definirse completamente, se puede confirmar que los probióticos actúan a varios niveles de prevención. *Lactobacillus acidophilus* en particular, se muestra prometedor en muchos estudios en humanos y animales, donde una variedad de cepas se ha asociado con efectos beneficiosos significativos sobre el desarrollo de la placa aterosclerótica, el perfil lipídico plasmático, los marcadores proinflamatorios e incluso la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa en sangre (32).

Por lo tanto, el campo de la nutrición debe establecer recomendaciones apropiadas sobre la ingesta de estos nutrientes y compuestos bioactivos (33).

En resumen, el desarrollo de una estrategia ateroprotectora contra el estrés oxidativo y la inflamación, sin toxicidad o efectos adversos, constituye un avance clínico significativo y una diana terapéutica de búsqueda esencial. Por ello, además de los antioxidantes mencionados anteriormente, diversos artículos identifican la melatonina como un posible agente eficaz en terapia.

La **melatonina** es una hormona neuroendocrina sintetizada principalmente en la glándula pineal. Su síntesis y secreción se regula por la intensidad de luz y entre sus funciones destaca la regulación del ciclo del sueño. Posee propiedades antioxidantes e inflamatorias que la relacionan con efectos significativos en el metabolismo lipídico, ECV, hipertensión, lesión por isquemia-reperusión y enfermedades valvulares. El consumo de melatonina disminuye la formación de moléculas de adhesión derivadas del endotelio, reduce la infiltración de ácidos grasos en la capa endotelial, neutraliza los radicales libres, aumenta el aclaramiento de colesterol endógeno, reduce la peroxidación lipídica, y evita la fuga de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial. El tratamiento con melatonina (2 x 5 mg/día) durante 14 meses en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico redujo significativamente los niveles de triglicéridos y LDL-C. La administración de melatonina mejoró significativamente el perfil lipídico de las ratas grasas diabéticas de Zucker al disminuir la grasa adicional, los niveles de infiltración y triglicéridos y al aumentar los niveles de colesterol HDL. La melatonina también juega un papel importante como modulador de una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias y reduce los efectos mediados por prostaglandinas, en particular, regula a la baja la acción de la ciclooxigenasa-2.

Los resultados positivos de los estudios publicados sugieren que la melatonina, una molécula no tóxica, económica, segura, ampliamente disponible y de fácil administración por vía oral podría ser una propuesta de tratamiento único o en combinación con otras drogas ateroprotectoras (34-36).

AGENTE	ACCIÓN
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Compuesto antioxidante. ✓ Reducción del desarrollo de lesiones ateroscleróticas. ✓ Asociación con aspirina para reducir la oclusión arterial.
Resveratrol	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Polifenol con propiedades antioxidantes ✓ Disminuye los marcadores proinflamatorios ✓ Papel beneficioso en varias ECV
PUFA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sustrato para la síntesis de mediadores lipídicos que participan en la resolución de la inflamación ✓ Inhiben la migración de células vasculares del músculo liso hacia estímulos inflamatorios.
MUFA	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Inhibición de la vía NF-κB y por tanto del proceso proinflamatorio ✓ Protección contra la resistencia cardiovascular a la insulina ✓ Mejora la disfunción endotelial ✓ Reduce la proliferación y apoptosis en células vasculares del músculo liso
Microbiota/ Probióticos	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Regula la formación de la placa a través de metabolitos específicos. ✓ Fortalecen la función de barrera intestinal inmunológica y no inmunológica. ✓ Reducción en plasma de los niveles de LDL-C.
Melatonina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hormona neuroendocrina con propiedades antioxidantes e inflamatorias . ✓ Reduce la formación de moléculas de adhesión derivadas del endotelio ✓ Disminuye la infiltración de ácidos grasos en la capa endotelial. ✓ Aumenta el aclaramiento de colesterol endógeno y reduce la peroxidación lipídica.

Figura 6. Resumen de posibles estrategias terapéuticas asociadas a la alimentación.

5.3. Terapias destinadas a resolver el fenómeno inflamatorio

Dada la gran cantidad de hallazgos que implican inflamación en la aterogénesis, la propuesta de que la terapia antiinflamatoria directa podría mejorar los resultados en tales pacientes adquiere una urgencia clínica considerable. La evidencia de estudios humanos y experimentales sugiere un papel dominante de la respuesta inmune de las células T CD4 +, especialmente las células Th1, en la aterogénesis. Por ello se propone la administración de un anticuerpo monoclonal conocido como **canakinumab** que actúa sobre la interleucina-1 β . Esta es una citoquina proinflamatoria que desempeña múltiples funciones en el desarrollo de la placa aterotrombótica, incluida la inducción de actividad procoagulante, así como la promoción de la adhesión de monocitos y leucocitos y el crecimiento de las células vasculares del músculo liso. Estimula la producción de prostaglandinas a través de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la expresión de muchas citoquinas (impulsa la vía de señalización de la IL-6), incluido el aumento de su propia transcripción génica (37). El estudio CANTOS permitió confirmar que la administración de canakinumab a una dosis de 150 mg cada 3 meses condujo a una tasa significativamente menor de eventos cardiovasculares recurrentes, redujo significativamente los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad desde el inicio, sin reducir el nivel de colesterol LDL (38).

Como se ha descrito anteriormente, numerosas citoquinas proinflamatorias están involucradas en la patogénesis de la aterosclerosis. La IL-17A, una citoquina proinflamatoria descubierta recientemente, es producida principalmente por células Th17 (un subconjunto de células T CD4). Estudios *in vitro* corroboran que el bloqueo de IL-17A mediante la administración de **mAb IL-17A** conduce a una reducción en el área de lesión aterosclerótica temprana, una infiltración celular inflamatoria reducida con atenuación de la expresión (proinflamatoria) de citoquinas/quimioquinas y menor activación tisular (39).

Los modelos *in vivo* de aterosclerosis sugieren que las **células T reguladoras** (Treg) suprimen las respuestas inflamatorias y atenúan la aterosclerosis. Las terapias experimentales destinadas a aumentar la población de células Treg en condiciones de dieta alta en grasas (HFD) han demostrado de manera concluyente un papel importante para este subconjunto de células T en la atenuación de la aterosclerosis.

Una nueva perspectiva clínica determina que la expresión de ARNm de **CD69** en las células circundantes podría utilizarse como biomarcador para identificar la presencia de aterosclerosis subclínica temprana en humanos. El antígeno de activación temprana de linfocitos CD69 regula la diferenciación de células Th17 y Treg. La deficiencia de CD69 específicamente en los linfocitos, conduce a un equilibrio alterado de Th17/Treg y un consiguiente aumento en el tamaño de la placa. Se observa una mayor diferenciación Th17 y una función celular Treg defectuosa, lo que resulta en una incapacidad para resolver la inflamación. Se identifica que la unión de LDL oxidado a CD69 en células T humanas tiene un efecto protector contra la respuesta inflamatoria, a través de la expresión de receptores nucleares **NR4A**. Regula negativamente las citoquinas proinflamatorias, amortigua las respuestas de Th17 y promueve la diferenciación de Treg. La sobreexpresión de NR4A (NR4A1 y NR4A3) disminuye los niveles de IL-1 β , IL-8 y citoquinas inflamatorias de proteínas atrayentes de monocitos (40).

AGENTE	ACCIÓN
<p>Canakinumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anticuerpo monoclonal que actúa sobre la IL-1 impidiendo su acción ✓ Dificulta el desarrollo de la placa aterosclerótica ✓ Reducción de eventos cardiovasculares <div data-bbox="491 412 1394 1050" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>CENTRAL ILLUSTRATION: Some Effects of IL-1 Blockade on Cellular Functions</p> <p>Libby, P. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2017;70(18):2278-89.</p> </div> <p>Figura 7. Bloqueo de la acción de la IL-1β (Libby P, 2017) (37).</p>
<p>mAb IL-17A</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bloqueo de IL-17 ✓ Reducción en el área de lesión aterosclerótica ✓ Disminuye la infiltración celular ✓ Atenúa la expresión de mediadores proinflamatorios
<p>Células T reguladoras</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Incremento de la población Treg ✓ Supresión de las respuestas inflamatorias
<p>CD69</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Biomarcador que determina la presencia de aterosclerosis temprana. ✓ Su unión con LDL oxidado tiene un efecto protector contra la respuesta inflamatoria a través de la expresión de receptores nucleares NR4A <div data-bbox="820 1420 1439 1861" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> </div> <p>Figura 8. Papel protector de CD69 al regular favorablemente la diferenciación de las células T reguladoras (Tsilingiri K. et al, 2019) (40).</p>

Figura 9. Resumen de terapias descritas anteriormente para paliar el proceso inflamatorio.

6. Conclusión

A lo largo de este desarrollo hemos observado la importancia de la aterosclerosis en las enfermedades cardiovasculares y la gran morbimortalidad que representan. Esta situación expone la necesidad de abordar el estudio de diversos fármacos que influyan en la prevención y desarrollo de la patología.

Además de las **estatinas**, se introduce otros agentes hipolipemiantes como **ezetimibe**, **evolcumab**, **lomitapida**, **anacetrapib** y **mipomersen**. Entre sus efectos se distingue una reducción de LDL-C en torno a un 40-50%, lo que confirma su uso como terapia combinada o alternativa para hacer frente a enfermedades como la hipercolesterolemia familiar.

Confirmamos la alimentación como posible diana terapéutica. Esta no solo influye en factores de riesgo relacionados con la progresión de la aterosclerosis si no que además las propiedades antioxidantes de compuestos como los **PUFA**, **MUFA** y **polifenoles** disminuyen los marcadores proinflamatorios y reducen el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas.

Remarcamos los beneficios del mantenimiento de una microbiota adecuada proponiendo como futura terapia la administración de probióticos capaces de reducir en plasma los niveles de LDL-C.

Debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias incluimos como terapia coadyuvante en la prevención de la aterosclerosis el consumo de **melatonina**. Los estudios incorporados confirman una reducción del colesterol endógeno y una disminución de la peroxidación lipídica y de la infiltración de ácidos grasos a nivel endotelial.

La evidencia de estudios experimentales y la íntima relación de la patología con la inflamación conlleva que como nueva diana terapéutica planteemos actuar sobre mediadores proinflamatorios. Se propone la administración de **canakinumab**, **mAb IL-17^a**, **células T reguladoras** y **CD69** al observarse una reducción en el área de lesión aterosclerótica y una expresión de mediadores proinflamatorios atenuada.

Actualmente, se siguen buscando nuevas dianas terapéuticas sobre las que actuar que permitan tratar con mayor efectividad la patología.

7. Bibliografía

- (1) World Health Organization (WHO), Cardiovascular diseases (CVDs) https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/2019
- (2) Millán Núñez-Cortes J. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I: Masson, S.A; 2005.
- (3) Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, et al. Spanish adaptation of the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Semergen*. 2017;43(4):295-311.
- (4) Reiner Z. Can Lp(a) Lowering Against Background Statin Therapy Really Reduce Cardiovascular Risk? *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(4):14.
- (5) Speer H, D'Cunha NM, Botek M, McKune AJ, Sergi D, Georgousopoulou E, et al. The Effects of Dietary Polyphenols on Circulating Cardiovascular Disease Biomarkers and Iron Status: A Systematic Review. *Nutr Metab Insights*. 2019; 12:1178638819882739
- (6) Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev*. 2006;86(1):279-367.
- (7) Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):248-57.
- (8) Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Michell R.N. Vasos sanguíneos. *Robbins patología humana*. 8 Ed. Barcelona: Elsevier Saunders: 2008 351-392
- (9) Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, Gonzalez-Granado JM. Immunobiology of Atherosclerosis: A Complex Net of Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21).
- (10) Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):209-15.
- (11) Ramiro-Puig E, Perez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. [The bowel: a key component of the immune system]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008;100(1):29-34
- (12) Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114(11):1743-56.
- (13) Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9:73-102.
- (14) Besseling J, van Capelleveen J, Kastelein JJ, Hovingh GK. LDL cholesterol goals in high-risk patients: how low do we go and how do we get there? *Drugs*. 2013;73(4):293-301.
- (15) Rosales-Acosta B, Mendieta A, Zuniga C, Tamariz J, Hernandez Rodriguez C, Ibarra-Garcia JA, et al. Simvastatin and other inhibitors of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase of *Ustilago maydis* (Um-Hmgr) affect the viability of the fungus, its synthesis of sterols and mating. *Rev Iberoam Micol*. 2019;36(1):1-8.
- (16) Kubota T, Fujisaki K, Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(12):2175-86.
- (17) Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):151-67.

- (18) Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2012;18 Suppl 1:1-78.
- (19) Toth PP, Farnier M, Tomassini JE, Foody JM, Tershakovec AM. Statin combination therapy and cardiovascular risk reduction. *Future Cardiol.* 2016;12(3):289-315.
- (20) Kei AA, Filippatos TD, Elisaf MS. The safety of ezetimibe and simvastatin combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):559-69.
- (21) Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(8):917-28.
- (22) Alonso R, Cuevas A, Mata P. Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability. *Core Evid.* 2019; 14:19-30.
- (23) Lomitapide. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
- (24) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
- (25) Perdomo L, Beneit N, Otero YF, Escribano O, Diaz-Castroverde S, Gomez-Hernandez A, et al. Protective role of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:75
- (26) Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2006;187(1):1-17.
- (27) Chai SC, Foley EM, Arjmandi BH. Anti-atherogenic properties of vitamin E, aspirin, and their combination. *PLoS One.* 2018;13(10): e0206315.
- (28) Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1155-77.
- (29) Carracedo M, Artiach G, Arnardottir H, Back M. The resolution of inflammation through omega-3 fatty acids in atherosclerosis, intimal hyperplasia, and vascular calcification. *Semin Immunopathol.* 2019;41(6):757-66.
- (30) Menegaut L, Jalil A, Thomas C, Masson D. Macrophage fatty acid metabolism and atherosclerosis: The rise of PUFAs. *Atherosclerosis.* 2019; 291:52-61.
- (31) Stewart RAH. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 379. United States 2018. p. 13
- (32) O'Morain VL, Ramji DP. The Potential of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis. *Mol Nutr Food Res.* 2019; e1900797.
- (33) Torres N, Guevara-Cruz M, Velazquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res.* 2015;46(5):408-26.
- (34) Favero G, Rodella LF, Reiter RJ, Rezzani R. Melatonin and its atheroprotective effects: a review. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;382(2):926-37.
- (35) Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(4):408-13.
- (36) Hu ZP, Fang XL, Fang N, Wang XB, Qian HY, Cao Z, et al. Melatonin ameliorates

- vascular endothelial dysfunction, inflammation, and atherosclerosis by suppressing the TLR4/NF-kappa system in high-fat-fed rabbits. *J Pineal Res.* 2013;55(4):388-98.
- (37) Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(18):2278-89.
- (38) Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31.
- (39) Erbel C, Chen L, Bea F, Wangler S, Celik S, Lasitschka F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *J Immunol.* 2009;183(12):8167-75.
- (40) Tsilingiri K, de la Fuente H, Relano M, Sanchez-Diaz R, Rodriguez C, Crespo J, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor in Lymphocytes Prevents Atherosclerosis and Predicts Subclinical Disease. *Circulation.* 2019;139(2):243-55.