



## O Papel da Inflamação Crônica na Patogênese das Doenças Cardiometabólicas: Implicações Terapêuticas e Preventivas (*The Role of Chronic Inflammation in the Pathogenesis of Cardiometabolic Diseases: Therapeutic and Preventive Implications*)

Gilvan Barbieri de Almeida<sup>1</sup>, Elisangela Novaes Narde<sup>2</sup>, Karem Canaan Andrade do Nascimento<sup>3</sup>, Graziella Fernanda Silva<sup>3</sup>, Maria Luísa Moura Barroso<sup>4</sup>, David Alexandre de Carvalho Neto<sup>3</sup>, Luiz Carlos Cabrera Filho<sup>1</sup>, Jarbas Gomes Duarte Neto<sup>5</sup>, Fernanda das Chagas Jesus<sup>2</sup>, Rian Barreto Arrais Rodrigues de Moraes<sup>5</sup>

1. Discente do curso de Medicina – Faculdade Metropolitana, Brazil  
2. Discente do curso de Medicina – Faculdades Integradas Aparício Carvalho - FIMCA, Brazil  
3. Discente do curso de Medicina – Centro Universitário Tancredo de Almeida Neves - UNIPTAN, Brazil  
4. Discente do curso de Medicina – Universidade Nilton Lins, Brazil  
5. Discente do curso de Medicina – Centro Universitário São Lucas - UNISL, Brazil

### Centro Article Info

Received: 4 April 2025

Revised: 14 April 2025

Accepted: 14 April 2025

Published: 14 April 2025

### Keywords:

Chronic inflammation, cardiometabolic diseases, biomarkers, anti-inflammatory therapy.

### Palavras-chave:

Inflamação crônica, doenças cardiometabólicas, biomarcadores, terapia anti-inflamatória.

### Corresponding author:

Rian Barreto Arrais Rodrigues de Moraes,

Discente do curso de Medicina, Centro Universitário São Lucas – UNISL, Brazil.

ORCID: 0000-0003-1971-1243

acervocientifico1@gmail.com

### ABSTRACT

As doenças cardiometabólicas, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e aterosclerose, figuram entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. A inflamação crônica de baixo grau tem sido reconhecida como um mecanismo fisiopatológico comum que conecta essas condições. Essa resposta inflamatória persistente interfere na sinalização insulínica, na função endotelial e na estabilidade das placas ateroscleróticas, contribuindo significativamente para o agravamento clínico dos pacientes. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura recente sobre o papel da inflamação crônica na fisiopatologia das doenças cardiometabólicas, identificar biomarcadores inflamatórios relevantes e discutir estratégias terapêuticas que visem sua modulação. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica entre 2018 e 2024, por meio das bases PubMed, Scopus e Web of Science. Utilizaram-se os descritores “chronic inflammation”, “cardiometabolic diseases”, “inflammatory biomarkers” e “anti-inflammatory therapy”. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos relevantes ao tema. A literatura revisada confirma que a inflamação crônica está envolvida na resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese. Biomarcadores como PCR ultrassensível, IL-6 e TNF- $\alpha$  têm papel preditivo importante. Estratégias terapêuticas como o uso de canaquimumabe e colchicina, além de intervenções não farmacológicas como dieta mediterrânea, prática regular de exercícios e modulação da microbiota intestinal, demonstraram redução dos níveis inflamatórios e melhora dos desfechos cardiometabólicos. A inflamação crônica é um mecanismo central nas doenças cardiometabólicas. Sua identificação precoce e controle direcionado podem melhorar a abordagem clínica, prevenir complicações e promover melhor qualidade de vida.

### RESUMO

Cardiometabolic diseases, such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and atherosclerosis, are among the main causes of morbidity and mortality worldwide. Chronic low-grade inflammation has been recognized as a common pathophysiological mechanism that links these conditions. This persistent inflammatory response interferes with insulin signaling, endothelial function, and the stability of atherosclerotic plaques, significantly contributing to the clinical worsening of patients. This study aims to review the recent literature on the role of chronic inflammation in the pathophysiology of cardiometabolic diseases, identify relevant inflammatory biomarkers, and discuss therapeutic strategies aimed at their modulation. A narrative review of the scientific literature between 2018 and 2024

was performed using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The descriptors “chronic inflammation,” “cardiometabolic diseases,” “inflammatory biomarkers,” and “anti-inflammatory therapy” were used. Original studies, systematic reviews, and clinical trials relevant to the topic were included. The reviewed literature confirms that chronic inflammation is involved in insulin resistance, endothelial dysfunction, and atherogenesis. Biomarkers such as high-sensitivity CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  have an important predictive role. Therapeutic strategies such as the use of canakinumab and colchicine, in addition to nonpharmacological interventions such as the Mediterranean diet, regular exercise, and modulation of the intestinal microbiota, have demonstrated a reduction in inflammatory levels and improvement in cardiometabolic outcomes. Chronic inflammation is a central mechanism in cardiometabolic diseases. Its early identification and targeted control can improve clinical management, prevent complications, and promote a better quality of life.

## INTRODUÇÃO / INTRODUCTION

As doenças cardiometabólicas, tais como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e atherosclerose, representam algumas das principais causas de morbimortalidade em escala global. Esses distúrbios compartilham fatores de risco comuns e frequentemente coexistem em um mesmo indivíduo, configurando um quadro sindrômico denominado síndrome metabólica. Ao longo das últimas décadas, avanços na compreensão da fisiopatologia dessas condições revelaram um componente inflamatório crônico subjacente que contribui não apenas para o início dessas doenças, mas também para sua progressão e agravamento. A inflamação crônica de baixo grau, ainda que subclínica, é reconhecida como um elo fisiopatológico central entre alterações metabólicas e eventos cardiovasculares (1,2).

Diferentemente da inflamação aguda, que possui início súbito, duração limitada e resolução programada, a inflamação crônica de baixo grau é insidiosa e silenciosa, podendo persistir por anos sem sintomas evidentes. No entanto, seus efeitos cumulativos sobre os tecidos e sistemas orgânicos são significativos, interferindo diretamente na homeostase metabólica e cardiovascular. A obesidade, por exemplo, especialmente na sua forma visceral, tem sido amplamente reconhecida como um estado pró-inflamatório. O tecido adiposo hipertrofiado passa a secretar citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6), além de quimiocinas que atraem e ativam macrófagos, promovendo um ciclo de retroalimentação inflamatória que interfere na sinalização da insulina e na função endotelial (2).

Além do tecido adiposo, outros fatores contribuem para a manutenção desse estado inflamatório, incluindo a disbiose intestinal e a translocação de produtos microbianos, como lipopolissacáideos (LPS), para a circulação sistêmica. Esse fenômeno, conhecido como endotoxemia metabólica, ativa receptores do tipo Toll-like (TLR) em células imunes e não imunes, perpetuando a inflamação sistêmica. Em paralelo, a hiperglicemia crônica observada no diabetes tipo 2 favorece a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que se ligam aos seus receptores (RAGEs), gerando estresse oxidativo e disfunção endotelial — eventos-chave na progressão de complicações macrovasculares e microvasculares (3).

A atherosclerose é talvez o exemplo mais paradigmático da conexão entre inflamação e doença cardiovascular. A formação e progressão das placas ateroscleróticas envolvem a ativação do endotélio vascular, a infiltração de monócitos, a diferenciação em macrófagos e a produção de mediadores inflamatórios que promovem instabilidade da placa e risco de eventos trombóticos agudos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Estudos como o CANTOS trial evidenciaram que terapias anti-inflamatórias específicas, como o uso do canakinumabe, podem reduzir significativamente eventos cardiovasculares em indivíduos com inflamação persistente, independentemente dos níveis de colesterol (4,5).

A relevância clínica desse entendimento é reforçada pelo papel dos biomarcadores inflamatórios na prática médica. A proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us), por exemplo, é amplamente utilizada como preditor de risco cardiovascular e de complicações metabólicas. Níveis elevados de PCR-us, mesmo em indivíduos sem fatores de risco tradicionais, indicam maior propensão a eventos adversos. Da mesma forma, IL-6 e TNF- $\alpha$  têm sido estudados como marcadores de atividade inflamatória e resposta a intervenções terapêuticas, mostrando potencial para uso em estratégias de medicina personalizada (6,7).

Nesse contexto, cresce o interesse por estratégias que visem a modulação da inflamação crônica como forma de prevenir e tratar doenças cardiometabólicas. Além dos agentes farmacológicos emergentes, como o canakinumabe (inibidor da IL-1 $\beta$ ) e a colchicina, modificações no estilo de vida, incluindo alimentação anti-inflamatória, prática regular de atividade física, controle do estresse e cessação do tabagismo, têm demonstrado impacto significativo na redução dos níveis inflamatórios sistêmicos e na melhora dos desfechos clínicos (8).

Portanto, a compreensão do papel da inflamação crônica de baixo grau na patogênese das doenças cardiometabólicas constitui um campo de estudo essencial para a medicina contemporânea. Essa perspectiva integradora permite não apenas uma melhor elucidação dos mecanismos patológicos, mas também oferece novas abordagens terapêuticas e preventivas que extrapolam o controle convencional dos fatores de risco clássicos. Assim, o presente trabalho tem como propósito revisar e sintetizar as principais evidências disponíveis na literatura sobre os mecanismos inflamatórios

subjacentes às doenças cardiometabólicas, seus biomarcadores e possíveis intervenções terapêuticas voltadas ao controle dessa inflamação persistente (1,2,4).

## METODOLOGIA /METHODS

Esta revisão de literatura foi conduzida com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a influência da inflamação crônica de baixo grau na patogênese das doenças cardiometabólicas, bem como sobre os biomarcadores associados e as principais estratégias terapêuticas de modulação inflamatória. Trata-se de uma revisão narrativa com base em artigos científicos publicados entre janeiro de 2018 e janeiro de 2024, selecionados a partir de uma busca estruturada em bases de dados científicas reconhecidas.

A estratégia de busca utilizou uma combinação de descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave livres, com o objetivo de captar estudos relevantes sobre o tema. Os principais termos incluídos na busca foram: "chronic inflammation", "cardiometabolic diseases", "low-grade inflammation", "inflammatory biomarkers", "insulin resistance", "atherosclerosis", "anti-inflammatory therapy", "Mediterranean diet", "microbiota", "TNF-alpha", "IL-6" e "C-reactive protein". A busca foi realizada utilizando operadores booleanos (AND, OR) para combinar os descritores e maximizar a sensibilidade da pesquisa.

As bases de dados utilizadas para a seleção dos estudos foram PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, por sua ampla cobertura em ciências da saúde e alta qualidade de indexação. A busca foi restrita a artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, com acesso ao texto completo disponível. Foram incluídos apenas estudos com publicação entre os anos de 2018 e 2024, para assegurar a atualidade das evidências.

Foram considerados elegíveis para inclusão estudos originais (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, casos-controle e transversais), revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises que abordassem diretamente a relação entre inflamação crônica e doenças cardiometabólicas. Foram priorizados os estudos que apresentaram maior rigor metodológico, como critérios de inclusão claros, análise estatística robusta e amostragem adequada. Estudos que focaram exclusivamente em doenças autoimunes ou infecciosas, sem relação com o contexto cardiometabólico, foram excluídos.

A análise dos dados extraídos dos estudos selecionados foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, agrupando-se os achados em categorias temáticas conforme os objetivos da presente revisão. As informações foram organizadas de forma a permitir uma compreensão integrada dos mecanismos biológicos, marcadores clínicos e abordagens terapêuticas relacionados à inflamação crônica no contexto das doenças cardiometabólicas. Todas as etapas do processo seguiram os princípios da integridade acadêmica, com atenção à fidedignidade das fontes e à clareza na apresentação dos resultados.

## RESULTADOS / RESULTS

A inflamação crônica de baixo grau exerce um papel determinante na gênese e progressão das doenças cardiometabólicas. Essa condição caracteriza-se por uma resposta inflamatória persistente, modulada principalmente por citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), que atuam em diversos tecidos promovendo alterações metabólicas, resistência à insulina e lesão endotelial (1,2).

A obesidade visceral é uma das principais fontes de inflamação crônica sistêmica. Adipócitos hipertrofiados aumentam a produção de quimiocinas inflamatórias que recrutam macrófagos para o tecido adiposo, os quais passam a secretar ainda mais citocinas inflamatórias, perpetuando o ciclo inflamatório. Esse ambiente inflamatório interfere na fosforilação do receptor de insulina e compromete a sinalização celular, contribuindo para o desenvolvimento da resistência insulínica e do diabetes mellitus tipo 2 (2,5).

Paralelamente, evidências crescentes demonstram que a disbiose intestinal e a permeabilidade aumentada da mucosa favorecem a translocação de lipopolissacarídeos (LPS), ativando receptores do tipo Toll-like (TLR-4) no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. Essa endotoxemia metabólica contribui para a inflamação sistêmica e acelera processos aterogênicos e de disfunção metabólica (3).

A aterosclerose, condição inflamatória crônica das artérias, tem início com a disfunção endotelial induzida por inflamação, facilitando a adesão de monócitos ao endotélio e sua migração para a íntima arterial. Ali, diferenciam-se em macrófagos, fagocitam lipoproteínas oxidadas (LDL oxidata) e formam células espumosas, fundamentais na formação das placas de ateroma. A instabilidade dessas placas, resultado da contínua atividade inflamatória, está relacionada a eventos cardiovasculares agudos como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (6,7).

Os biomarcadores inflamatórios são ferramentas clínicas importantes para a estratificação de risco e monitoramento terapêutico. A proteína C-reativa ultrassensível (PCR-us) é o marcador mais amplamente utilizado, correlacionando-se com desfechos cardiovasculares adversos mesmo em indivíduos sem dislipidemia. Concentrações elevadas de IL-6 e TNF- $\alpha$  também são associadas à resistência à insulina e à disfunção endotelial (6,8).

Novas abordagens terapêuticas direcionadas à inflamação têm mostrado resultados promissores. O canaquinumabe, um anticorpo monoclonal contra a IL-1 $\beta$ , demonstrou redução significativa de eventos cardiovasculares no estudo CANTOS, independente dos níveis de colesterol LDL (4). A colchicina, tradicionalmente usada no tratamento da gota, também tem sido estudada como modulador inflamatório eficaz na doença coronariana crônica (7).

No campo das estratégias não farmacológicas, destaca-se a dieta mediterrânea, rica em compostos anti-inflamatórios como polifenóis, fibras e ácidos graxos monoinsaturados. Estudos mostram que essa dieta reduz níveis de PCR-us, IL-6 e TNF- $\alpha$ , além de melhorar a sensibilidade à insulina e a função

endotelial (8). O consumo de ômega-3, encontrado em peixes de águas profundas, contribui para a produção de mediadores lipídicos anti-inflamatórios como resolvinas e maresinas, com impacto positivo na modulação inflamatória e proteção cardiovascular (6).

A prática regular de atividade física também modula positivamente o perfil inflamatório, reduzindo a liberação de citocinas inflamatórias e estimulando a secreção de adiponectina, hormônio com propriedades anti-inflamatórias e sensibilizadoras da insulina (2,3). Outros fatores do estilo de vida, como a cessação do tabagismo e o controle do estresse, também estão fortemente associados à redução da inflamação sistêmica e à melhora dos parâmetros cardiometaabólicos (8).

Em síntese, os resultados evidenciam que a inflamação crônica exerce influência direta na fisiopatologia das doenças cardiometaabólicas, desde sua gênese até as complicações vasculares. Os biomarcadores inflamatórios oferecem meios de diagnóstico e prognóstico, enquanto as abordagens terapêuticas que visam sua modulação — tanto farmacológicas quanto baseadas em estilo de vida — representam estratégias eficazes na prevenção e controle dessas condições complexas e multifatoriais (2,5,8).

## DISCUSSÃO / DISCUSSION

A inflamação crônica de baixo grau emerge como um elo patogênico central entre múltiplas doenças cardiometaabólicas, evidenciando um paradigma que ultrapassa a visão tradicional baseada apenas em fatores clássicos como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão. A literatura contemporânea aponta que o estado inflamatório persistente atua de forma multifatorial, afetando tecidos metabolicamente ativos, o endotélio vascular, e promovendo alterações no eixo intestino-microbiota-cérebro, com implicações tanto locais quanto sistêmicas (1,2).

No contexto da obesidade, especialmente a visceral, a inflamação é amplamente impulsionada pelo acúmulo de macrófagos no tecido adiposo e pela produção aumentada de mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$  e IL-6. Esse microambiente inflamatório induz resistência à insulina por mecanismos que envolvem a inibição da via do IRS-1/PI3K, levando à disfunção metabólica progressiva. A inflamação, portanto, não é apenas consequência do excesso de tecido adiposo, mas um mediador ativo da patogênese metabólica (2,5).

A presença de inflamação sistêmica também está associada à alteração da composição da microbiota intestinal, reduzindo espécies comensais e anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium prausnitzii*, e favorecendo o crescimento de bactérias gram-negativas, fontes de LPS. Isso contribui para a ativação do sistema imune inato por meio de receptores TLRs e NLRs, acentuando o quadro inflamatório crônico (3). Tais achados justificam o crescente interesse na modulação da microbiota como abordagem terapêutica complementar.

A aterosclerose, frequentemente considerada uma consequência da dislipidemia, é hoje entendida como um processo inflamatório dinâmico. A infiltração de monócitos,

formação de células espumosas, e a instabilidade das placas são fenômenos mediados por citocinas inflamatórias. Ensaios clínicos como o CANTOS provaram que a intervenção anti-inflamatória, mesmo sem impacto nos níveis lipídicos, é capaz de reduzir eventos cardiovasculares maiores, destacando a inflamação como um alvo terapêutico independente (4,5).

O uso de biomarcadores inflamatórios, como a PCR-us, IL-6 e TNF- $\alpha$ , apresenta vantagens práticas na estratificação de risco e no acompanhamento de terapias. A PCR-us é um marcador validado e de baixo custo, amplamente utilizado em estudos populacionais e na prática clínica. Níveis persistentemente elevados de PCR-us são preditivos de eventos cardiovasculares futuros, mesmo em indivíduos com níveis normais de colesterol LDL, o que reforça sua aplicabilidade clínica (6,7).

A abordagem terapêutica ideal deve combinar intervenções farmacológicas com modificações no estilo de vida. Os anti-inflamatórios direcionados, como o canaquinumabe, demonstram eficácia clínica, mas seu alto custo e efeitos adversos ainda limitam sua aplicação ampla. A colchicina, por outro lado, representa uma opção de baixo custo e bons resultados em prevenção secundária, sendo atualmente testada em múltiplos ensaios clínicos (4,6).

Intervenções dietéticas como a dieta mediterrânea, rica em compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, têm demonstrado efeitos benéficos consistentes em diversos estudos. Além da redução dos níveis inflamatórios, essa dieta melhora o perfil lipídico, a sensibilidade à insulina e reduz o risco cardiovascular global (8). A inclusão de alimentos ricos em ômega-3 e fibras fermentáveis contribui para a modulação da microbiota intestinal e produção de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, com efeitos anti-inflamatórios reconhecidos.

A atividade física, por sua vez, reduz os níveis de citocinas inflamatórias e aumenta a liberação de miocinas com efeito anti-inflamatório, como a IL-10. A prática regular de exercícios aeróbicos está associada à melhora do perfil metabólico, redução da adiposidade visceral e menor risco de eventos cardiovasculares (3,4). Adicionalmente, o controle do estresse crônico e a cessação do tabagismo são medidas essenciais para a redução da inflamação sistêmica.

Portanto, a inflamação crônica representa não apenas um marcador, mas um mecanismo central na fisiopatologia das doenças cardiometaabólicas. Estratégias terapêuticas bem-sucedidas devem integrar o controle de fatores clássicos de risco com a modulação ativa da resposta inflamatória. Essa abordagem integrada, baseada em evidências, tem o potencial de transformar o manejo clínico dessas doenças, com impactos relevantes na saúde pública e na qualidade de vida dos pacientes (5,8).

## CONCLUSÃO / CONCLUSION

A inflamação crônica de baixo grau configura-se como um componente fisiopatológico central nas doenças cardiometaabólicas, influenciando desde os estágios iniciais até a progressão e desfecho dessas condições. Evidências robustas demonstram que a resposta inflamatória persistente está

diretamente associada à resistência à insulina, disfunção endotelial, remodelamento vascular e formação de placas ateroscleróticas. Dessa forma, compreender os mecanismos inflamatórios envolvidos amplia o entendimento sobre essas doenças e permite novas possibilidades de intervenção terapêutica e preventiva.

O uso de biomarcadores inflamatórios, como a PCR-us, IL-6 e TNF- $\alpha$ , representa uma ferramenta valiosa na prática clínica, possibilitando a identificação precoce de indivíduos em risco e o monitoramento da resposta às terapias. Paralelamente, o avanço nas pesquisas com agentes anti-inflamatórios, como o canaquinumabe e a colchicina, assim como intervenções não farmacológicas – especialmente a dieta mediterrânea, o exercício físico regular e o controle do estresse – demonstra o potencial da modulação inflamatória como estratégia eficaz na prevenção e no tratamento das doenças cardiometabólicas.

Diante disso, torna-se evidente a necessidade de incorporar a avaliação inflamatória à abordagem clínica dos pacientes com risco cardiometabólico. A integração de terapias convencionais com medidas anti-inflamatórias baseadas em evidências pode promover não apenas a redução de eventos cardiovasculares, mas também a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Investimentos em pesquisa translacional e políticas de saúde que estimulem hábitos anti-inflamatórios são fundamentais para o enfrentamento dessas doenças multifatoriais em larga escala.

## CC BY Licence

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). 

## ORCIDs:

Maria Luísa Moura Barroso:

0009-0002-0449-6659

Luiz Carlos Cabrera Filho:

0009-0009-6498-8090

Rian Barreto Arrais Rodrigues de Moraes:

0000-0003-1971-1243

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*. 2017;47(3):406-420. doi:10.1016/j.jimmuni.2017.08.009
2. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-2180. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059
3. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. doi:10.2337/db06-1491
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
5. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-1746. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
6. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-2138. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.009
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
8. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*. 2014;5(3):330S-6S. Published 2014 May 14. doi:10.3945/an.113.005389