

MICROBIOTA INTESTINAL COMO NOVO ALVO TERAPÊUTICO NA CARDIOLOGIA

Elizandra Tiso Vinhas Goulart;
Arquimedes de Sousa Ferreira;
Emanuel Ximenes Silvino Evangelista;
Gilberto Ferreira da Silva Neto;
Joyci Mara Malizan;
Luiza Pessoa Soares Oliveira;
Patrícia Costa de Almeida;
Thamiris Makarem Nadaf Akel Thomaz de Lima;
Debora Petrella Perino;
João Paulo Santos da Rosa

Resumo

O microbioma intestinal tem emergido como um fator relevante na fisiopatologia das doenças cardiovasculares (DCVs), ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos além dos fatores de risco tradicionais. Composto por trilhões de microrganismos, o microbioma atua em funções metabólicas, imunológicas e inflamatórias que afetam diretamente a saúde cardiovascular. Evidências recentes mostram que alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal — condição conhecida como disbiose — estão associadas ao desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. Um dos principais mecanismos implicados é a produção de metabólitos bacterianos, como a trimetilamina-N-óxido (TMAO), resultante do metabolismo hepático da trimetilamina (TMA), sintetizada pelas bactérias a partir de colina, L-carnitina e fosfatidilcolina. Altos níveis circulantes de TMAO têm sido associados a maior risco cardiovascular, promovendo inflamação vascular, disfunção endotelial, estresse oxidativo e aumento da agregação plaquetária. Além disso, o microbioma influencia a pressão arterial por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como o butirato, propionato e acetato, que atuam em receptores específicos modulando o tônus vascular e a resposta imune. A disbiose também pode comprometer a barreira intestinal, favorecendo a translocação bacteriana e o aumento da inflamação sistêmica, outro fator de risco importante para DCVs. Intervenções terapêuticas visando a modulação do microbioma intestinal — incluindo dieta, prebióticos, probióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal — vêm sendo investigadas como estratégias coadjuvantes na prevenção e manejo das DCVs. Dietas ricas em fibras, como a mediterrânea, têm demonstrado impacto positivo na composição microbiana e nos desfechos cardiovasculares. Dessa forma, o eixo intestino-corção representa uma fronteira promissora na cardiologia preventiva e personalizada. A incorporação do conhecimento sobre o microbioma intestinal na prática clínica pode contribuir para uma abordagem mais abrangente e eficaz no tratamento dos pacientes com risco cardiovascular elevado.

Palavras-chave: Microbioma intestinal. Doenças cardiovasculares. Trimetilamina-N-óxido. Disbiose. Ácidos graxos voláteis.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa mundial de mortalidade e incapacidade. Formam um grupo de distúrbios do coração e dos vasos e incluem doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença vascular periférica, sendo responsáveis por 32% das mortes globais, o que representa cerca de 17,9 milhões de mortes a cada ano. Dessas mortes, 85% são devidas a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC), e um terço ocorre em pessoas com menos de 70 anos de idade¹.

A microbiota intestinal humana, por sua vez, compreende diversas comunidades bacterianas, entre as quais 90% consistem em bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Firmicutes incluem bactérias dos gêneros *Faecalibacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e *Ruminococcus*, enquanto Bacteroidetes correspondem a *Bacteroides* e *Prevotella*¹. As principais funções do microbioma intestinal são a digestão, a geração de barreira epitelial, a preservação contra patógenos e a regulação do sistema imunológico e da inflamação^{2,3}. Como resultado, um aumento da proporção de Firmicutes e Bacteroidetes (proporção F/B) está relacionado ao desenvolvimento de doenças como obesidade, diabetes e DCV¹.

Recentemente, um marcador de prognóstico conhecido como trimetilamina N-óxido (TMAO) foi associado à detecção de DCV¹. Trata-se de um composto orgânico produzido pela microbiota intestinal, e sua concentração no sangue aumenta após a ingestão de alimentos ricos em L-carnitina e fosfatidilcolina, como carne vermelha, ovos e peixes. Ele está associado à aterosclerose ao afetar o transporte de lipídios, o desenvolvimento de células espumosas na parede arterial e a hiperatividade plaquetária^{4,5}. Além disso, está associado à disfunção endotelial causada pela inflamação celular e estresse oxidativo⁶. Como o microbioma intestinal é um dos fatores de risco modificáveis para DCVs. Intervenções de cuidados primários apropriadas que o gerenciem e regulem podem ajudar a prevenir doenças futuras¹.

2. INFLAMAÇÃO E MODULAÇÃO IMUNOLÓGICA

A microbiota intestinal atua como um órgão endócrino, secretando metabólitos que agem como sinais semelhantes a hormônios e impactam a fisiologia normal do organismo⁷⁻⁹. Os hormônios derivados da microbiota intestinal incluem ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e 4-etil fenil sulfato trimetilamina (TMA)/TMAO¹⁰⁻¹³. O TMA é convertido em TMAO – um fator pró-aterogênico – no fígado por monooxigenases contendo flavina (FMOs), que promovem o acúmulo de colesterol dentro dos macrófagos, induzindo receptores de eliminação, como CD36 e SRA1. Ambos receptores estão envolvidos na captação de lipoproteínas modificadas, contribuindo para a formação de células espumosas e o desenvolvimento da aterosclerose^{1,3,7,12}.

O TMAO tem sido associado a resultados negativos de colangite esclerosante primária (PCS), afeta o metabolismo do colesterol hepático e intestinal e do ácido biliar, além de causar alterações no fenótipo dos macrófagos na parede arterial^{1,7,14,15}. Também tem sido associado à inflamação do fígado, causando enzimas hepáticas elevadas que podem ser confundidas com outras doenças, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e demais condições hepáticas. A inflamação crônica pode resultar em complicações secundárias, sendo a inflamação um processo essencial para a DCV. Por isso, terapias e doenças que afetam esse processo são importantes para diminuir a DCV¹⁶⁻¹⁹. Nos últimos anos, terapias que têm como alvo o microbioma demonstraram reduzir a inflamação, indicando um caminho promissor para a pesquisa^{20,21}.

3. PAPEL DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS NA ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, que afeta artérias de grande e médio porte. Essa condição crônica nos vasos resulta em estenose, que restringe o fluxo sanguíneo e causa hipóxia tecidual e causa complicações cerebrovasculares, como IM e AVC²²⁻²⁴. A doença se desenvolve quando a lipoproteína de baixa densidade (LDL) entra na parede da artéria e se torna oxidada²⁵. O LDL oxidado (OxLDL) é reconhecido pelos receptores do sistema imunológico, incluindo receptores scavenger em macrófagos, estimulando a formação de células espumosas e secreção de citocinas inflamatórias. A produção dessas substâncias leva ao recrutamento de células inflamatórias, como monócitos, células T, células assassinas naturais, células T natural killers e células dendríticas para a íntima²⁵. Portanto, as lesões ateroscleróticas de uma região central lipídica consistem principalmente de colesterol, triglicerídeos e outros lipídios, e a capa fibrosa contém várias células imunes, cada uma contribuindo de forma diferente para a fisiopatologia da aterosclerose^{23,24,26}.

Embora as células natural killers (NK) não desempenhem um papel na progressão da aterosclerose, outras células imunes, como macrófagos e células T, estão ativamente envolvidas no processo da doença^{27,28}. Células espumosas dos macrófagos dominam no núcleo, enquanto o TMAO promove o acúmulo de lipídios reduzindo a via do transportador de cassete de ligação de ATP A1 (ABCA1) e o estresse oxidativo, ao regular positivamente a via Nrf2 nessas células²⁹. As células espumosas, por sua vez, produzem uma variedade de citocinas e liberam enzimas proteolíticas, resultando na diminuição da produção da matriz extracelular e no aumento da apoptose dentro do núcleo necrótico. Os macrófagos restantes liberarão conteúdo lipídico e fatores teciduais, contribuindo para a formação da placa de aterosclerose³⁰.

As células T são encontradas na capa fibrosa e as células B no tecido adiposo perivascular (PVAT)^{31, 32}. As células T CD8+ promovem a aterosclerose por meio de dois mecanismos – o primeiro leva à inflamação vascular pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), e o segundo, que aumenta o número de células apoptóticas nas lesões^{23,31}. As células B também contribuem, estimulando a imunidade adaptativa TH1 e produzindo imunoglobulina G (IgG), que se deposita em lesões ateroscleróticas e atua contra o LDL e o oxLDL^{23,24,33}.

4. METABÓLITOS MICROBIANOS E RISCO CARDIOVASCULAR

Foi demonstrado que o TMAO impacta negativamente o metabolismo do colesterol ao dificultar o transporte reverso do colesterol e aumentar o acúmulo de colesterol dentro dos macrófagos, levando ao aumento da formação de células espumosas e dislipidemia, que contribuem para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas²⁹. Além disso, foi demonstrado que o TMAO prejudica a função endotelial e provoca inflamação vascular, resultando em disfunção vascular³⁴.

Também estimula a agregação plaquetária, aumentando o risco de trombose e a probabilidade de ruptura da placa aterosclerótica. É capaz de estender os efeitos da vasoconstrição induzida pela angiotensina II, promovendo hipertensão induzida pela angiotensina II e fazendo com que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminua pela via ER quinase semelhante à proteína quinase R (PERK)/espécies reativas de oxigênio (ROS)/cálcio/proteína quinase II dependente de calmodulina (CaMKII)/PLC3. Pacientes com DCV e concentrações de TMAO de 5 µmol/L apresentaram um aumento de 7,34% e, a 10 µmol/L, um aumento de 15,22% nos níveis circulantes de TMAO³⁵.

Evidências sugerem que indivíduos com DAC tendem a ter níveis circulantes de TMAO mais elevados em comparação com indivíduos saudáveis, indicando que o TMAO pode ser um biomarcador potencial para risco cardiovascular e um alvo para intervenção terapêutica em indivíduos com DAC^{31,36}. Os AGCCs são produzidos principalmente por meio da fermentação pela microbiota intestinal no ceco e cólon de sacarídeos indigeríveis, como fibras alimentares, polissacarídeos não amiláceos ou amidos resistentes, com acetato, propionato e butirato comprometendo cerca de 95% dos AGCCs em uma proporção molar aproximada de 3:1:1, dentro do lúmen intestinal³⁷.

Menos dos 5% restantes são compostos de formato, valerato e caproato. Estudos mostram que o butirato inibiu a absorção intestinal de colesterol e promoveu a excreção de colesterol em células intestinais, ao regular a expressão de transportadores associados ao mRNA³⁶. Isso diminuiu a aterosclerose induzida pela dieta de camundongos apolipoproteína E (apoE) -/-. Os camundongos apoE -/-, ou camundongos knockout apoE, são geneticamente modificados e não têm o gene responsável pela produção de apoE³⁸.

O butirato diminui a nitrotirosina e induz a formação de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) no local da lesão de camundongos ApoE -/- e reduz os níveis de ROS em células musculares lisas vasculares, ao aumentar o nível de glutathione-S-transferase. Os AGCCs, por sua vez, influenciam a ativação endotelial induzida por lipopolissacarídeos (LPS) ou TNF-α ao inibir a produção de IL-6 e IL-8 e reduzir a expressão de VCAM-1 e a subsequente adesão celular³⁸. Foi comprovado que o butirato diminui a liberação de MCP1/CCL2 e, portanto, reduz a migração de monócitos para a área da lesão. O acúmulo de oxLDL em macrófagos é um sinal de aterosclerose precoce, pois se liga a receptores de eliminação, como CD36 e oxLDL. O butirato diminui a expressão de CD36 em macrófagos peritoneais de camundongos apoE -/-, estimulados por oxLDL. Esses mecanismos sugerem que os SCFAs exibem propriedades antiateroscleróticas ao diminuir a adesão de monócitos, prevenir a agregação de colesterol e reduzir a inflamação de macrófagos e a formação de células espumosas³⁹.

Cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo e ciclados de volta para o fígado, enquanto o restante chega ao cólon, onde são metabolizados pela microbiota intestinal. Esse metabolismo microbiano converte ácidos biliares primários em formas não conjugadas, por meio da 7α-desidroxilação do colesterol microbiano. Os mecanismos mediados pelos receptores de ácido biliar têm sido relacionados à regulação da biossíntese do ácido biliar, ao metabolismo lipídico, à aterosclerose e anormalidades metabólicas associadas à DCV⁷.

5. O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NAS DCV

Uma microbiota intestinal saudável pode resistir à invasão de microrganismos patogênicos estranhos, construindo uma barreira mucosa e mantendo a estabilidade do ambiente intestinal, bem como o equilíbrio microecológico⁴⁰. Quando as espécies, a proporção e o número de microbiota intestinal são normais, a microbiota intestinal original pode produzir resistência à colonização e impedir a reprodução de bactérias patogênicas e a fixação^{41,42}. No entanto, sob certas circunstâncias, os patobiontes podem se translocar da mucosa intestinal para a circulação sistêmica, levando à inflamação e a efeitos deletérios na progressão das DCV⁴³. Foi descoberto que as bactérias orais, incluindo *Streptococcus* e *Vernonella*, aumentaram a colonização ectópica nos intestinos de pacientes com DM2, DACe doenças inflamatórias intestinais⁴⁴.

Nos últimos anos, pesquisas demonstraram que a microbiota intestinal pode promover o desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular e, então, provocar ainda mais o desenvolvimento de DCVs. Um dos mecanismos pelos quais a disbiose da microbiota intestinal está associada a DCVs é a função prejudicada da barreira da mucosa intestinal e o aumento da permeabilidade intestinal sob a interação entre LPS e receptores do hospedeiro⁴⁵⁻⁴⁷.

O LPS desempenha um papel importante na mediação de respostas inflamatórias in vivo por meio de TLRs, que são mediadores importantes do sistema imunológico inato. Estudos anteriores mostraram que as artérias ateroscleróticas expressam TLRs, e a ativação de TLRs, especialmente TLR2 e TLR4, tem certa influência na aterosclerose^{48,49}. Além disso, o LPS induz lesão de células endoteliais, estimula o metabolismo oxidativo de monócitos e causa oxidação de LDL para induzir a transformação de macrófagos em células espumosas, que promovem ainda mais o desenvolvimento de aterosclerose⁵⁰. Ele também se liga à sua proteína de ligação para formar o complexo e é reconhecido pelo TLR4 na superfície das células imunes, seguido pela infiltração de neutrófilos e pelo acúmulo de fatores inflamatórios (TNF- α , IL-1, IL-27, etc.), o que aumenta o risco de aterosclerose^{51,52}.

Com potencial para ativar a via mediada por TLR4, incluindo as vias nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH)/espécies reativas de oxigênio (ROS)/óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e MAPK/NF- κ B, o LPS causa disfunção endotelial e inflamação vascular. Sua concentração plasmática foi correlacionada com a hipertensão. A disbiose da microbiota intestinal e o estresse oxidativo podem promover a oxidação do LDL em oxLDL, inibindo a expressão do eNOS, que estimula a vasoconstrição e a ocorrência de hipertensão⁵³⁻⁵⁵.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos e sinais subjacentes na modulação da aterosclerose e da hipertensão, o efeito e o mecanismo do LPS na DAC não foram totalmente explorados. No entanto, pelo menos em alguns estudos recentes, foi relatado um potencial crescente para a biossíntese de LPS na microbiota em pacientes com DAC⁵⁶⁻⁵⁸. Foi relatado que o aumento da produção de biossíntese de LPS na microbiota prevê eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pacientes com DAC, o que pode aumentar a permeabilidade intestinal⁵⁸.

Após o tratamento com antibióticos, a translocação bacteriana intestinal, a inflamação sistêmica induzida por LPS e a lesão de cardiomiócitos em camundongos com IM foram aliviadas⁵⁸. Porém, em um estudo separado, os marcadores circulantes de inflamação intestinal relacionada à proteína de ligação ao LPS e ao CD14 solúvel não foram modulados nem pela suplementação de n-3 PUFA nem pela intervenção dietética⁵⁹.

5.1 Microbiota intestinal e hipertensão

A patogênese da hipertensão é complicada e influenciada por fatores ambientais e genéticos⁶⁰. A terapia anti-hipertensiva eficaz pode reduzir os danos aos órgãos-alvo e melhorar ainda mais a qualidade de vida⁶¹. Estudos mostraram que a microbiota intestinal pode produzir um grande número de metabólitos por meio da absorção e decomposição de nutrientes, o que por sua vez afeta a ocorrência e o desenvolvimento da hipertensão^{62,63}. Portanto, a redução da disbiose da microbiota intestinal e a regulação de seus metabólitos podem ter o potencial de diminuir a pressão arterial⁶⁴.

5.1.1 Disbiose e hipertensão

A característica mais significativa da microbiota intestinal em pacientes hipertensos é a diminuição da diversidade microbiana, riqueza e distribuição desigual⁶³. Pesquisadores conduziram sequenciamento do amplicon 16S em amostras fecais de pacientes com hipertensão e usaram análise de rede bayesiana para encontrar a relação entre pressão arterial e abundância da microbiota intestinal. Os resultados mostraram que mudanças na pressão arterial podem afetar a abundância bacteriana⁶⁵. Em estudo, Magalhães et al⁶⁶ avaliaram as mudanças na microbiota intestinal em pacientes hipertensos, nas quais *Klebsiella*, *Desulfovibrio* e *Prevotella* aumentaram, enquanto *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* diminuíram.

A abundância da microbiota intestinal está associada à sensibilidade ao sal na hipertensão. Foi relatado que a estimulação moderada com alto teor de sal reduziu a sobrevivência de *Lactobacillus* no intestino e aumentou as células TH 17, o que pode levar a um aumento na pressão arterial⁶⁷. Também foi constatado que a microbiota intestinal promove a hipertensão induzida pela angiotensina II ao apoiar a infiltração e inflamação das células imunes vasculares induzidas pela proteína quimiotática de monócitos 1/IL-17. Portanto, a disbiose da microbiota intestinal pode ter um impacto no desenvolvimento da hipertensão⁶⁸.

5.2 Microbiota intestinal e aterosclerose

A aterosclerose é a base patológica de várias DCVs e prejudica seriamente a saúde humana⁶⁹. A patogênese da aterosclerose é baseada no acúmulo de lipídios na íntima das artérias mais envolvidas, levando à proliferação de fibras e deposição de cálcio, espessando e endurecendo gradualmente as paredes dos vasos sanguíneos⁷⁰. Este processo está intimamente associado à resposta inflamatória^{71,72}. É importante notar que há uma disbiose grave entre a composição da microbiota intestinal e as relações interespecíficas em indivíduos com aterosclerose⁷³. Os metabólitos da microbiota intestinal também podem afetar ainda mais a aterosclerose⁷⁴.

5.2.1 Disbiose e aterosclerose

Um epitélio intestinal intacto pode efetivamente prevenir a translocação de bactérias para o intestino⁷⁵. A microbiota intestinal normal pode manter a integridade estrutural da barreira da mucosa intestinal⁷⁶. Foi relatado que alterações metagenômicas intestinais em indivíduos com aterosclerose estão associadas à resposta inflamatória⁷⁷. Também foi descoberto que bactérias do gênero *Collinsella* foram enriquecidas em pacientes ateroscleróticos, enquanto bactérias produtoras de SCFA, como *Roseburia* e *Eubacterium*, foram enriquecidas em indivíduos saudáveis^{77,78}.

Na realidade, a integridade prejudicada da barreira intestinal, devido à disbiose na microbiota intestinal é considerada um fator de risco para aterosclerose⁷⁹. Quando a microbiota intestinal está desordenada e a barreira epitelial intestinal é danificada, as células imunes identificam uma variedade de componentes bacterianos, por meio de receptores de reconhecimento de padrões, para reconhecer padrões moleculares altamente conservadores, associados a patógenos, levando à inflamação sistêmica e específica do tecido⁸⁰.

5.3 Microbiota intestinal e DAC

A DAC continua sendo a principal causa de mortalidade em todo o mundo há décadas^{81,82}. A patogênese da DAC é conhecida como placa aterosclerótica que se acumula nos vasos sanguíneos, levando à interrupção do fornecimento de oxigênio e suplementos nutricionais ao coração⁸³. Como a aterosclerose tem sido associada à microbiota intestinal, a correlação entre DAC e microbiota intestinal também tem sido pesquisada nos últimos anos⁸⁴.

5.3.1 Disbiose e DAC

Considerando que uma mudança na composição da microbiota intestinal foi identificada na DAC, foi proposto que a disbiose da microbiota desempenha um papel relevante no curso da doença. Estudos demonstraram que parte da microbiota intestinal é perfilada como marcadores diagnósticos em pacientes com DAC, especialmente *Clostridium*, *Lactobacillales* e *Bacteroides*, que são considerados marcadores diagnósticos em pacientes com DAC⁸⁵. *Collinsella aerofaciens* possivelmente desencadeia diferentes consequências clínicas na DAC, enquanto *Roseburia*, *Blautia* e *Ruminococcus* são abundantes em pacientes com DAC com estenose intra-stent^{86,87}.

Em uma coorte prospectiva, tanto a DAC estável quanto a DAC estável combinada com pacientes com DM2 apresentaram perfis de metabólitos diferentes em comparação com controles saudáveis. Além disso, houve uma mudança adicional nos perfis de metabólitos entre DAC estável combinada com ou sem DM2, mostrando que as bactérias específicas *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium longum* e *Ruminococcus torques* estavam associadas a indicadores de gravidade aterosclerótica e resultados cardíacos adversos⁵⁶.

5.4 Microbiota intestinal e insuficiência cardíaca

5.4.1 Disbiose e insuficiência cardíaca

Estudos sustentam que a microbiota intestinal está intimamente associada ao prognóstico da aterosclerose, hipertensão e DAC, todos fatores de risco para insuficiência cardíaca (IC) – uma das principais causas mundiais de mortalidade cardiovascular –, caracterizada por níveis mais altos de inflamação sistêmica^{88,89}. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o edema da mucosa intestinal causado pela diminuição do débito cardíaco e congestão sanguínea venosa grave pode causar o aumento da translocação bacteriana, o que agrava a progressão e o prognóstico da IC. Por isso, não surpreende que o número crescente de bactérias fecais corresponda ao aumento da permeabilidade intestinal e à inflamação sistêmica subjacente na IC⁸⁸.

A composição da microbiota intestinal em indivíduos com IC parece ser alterada em comparação com indivíduos normais e ela tem sido associada a espécies microbianas intestinais específicas, incluindo *Candida*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella*, *Streptococcus viridans* e *Yersinia*^{88,90}. As toxinas da microbiota intestinal podem desencadear diretamente a inflamação sistêmica e têm sido consideradas reguladoras críticas na progressão patológica da insuficiência cardíaca⁸⁸.

O principal componente da membrana externa das bactérias gram-negativas intestinais é o LPS, um importante estimulador inflamatório, capaz de ativar o TLR4, um receptor de membrana que desencadeia a sinalização do NF-κB, produz citocinas pró-inflamatórias e estimula a resposta inflamatória^{91,92}. Foi demonstrado que pacientes com IC apresentam concentrações plasmáticas elevadas de LPS durante episódios edematosos, o que pode ser o principal estímulo para a produção de citocinas e ativação imunológica, mostrando que a ativação imunológica na IC crônica pode ser secundária à ativação de LPS⁹³.

5.5 Microbiota intestinal e fibrilação atrial

5.5.1 Disbiose e fibrilação atrial

Estudos sugeriram que a microbiota intestinal está associada a outra importante DCV, a fibrilação atrial (FA) – um dos sintomas mais comuns de arritmias. A incidência de FA em pessoas com mais de 65 anos é de cerca de 28%, e o controle relativamente ruim leva a um risco aumentado de complicações como IC, derrame e morte⁹⁴. Estudos destacaram a alteração da microbiota intestinal em pacientes com FA^{95,96}. Alguns deles, inclusive, relataram um aumento de *Rumenococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*, e uma diminuição de *Faecali bacterium*, *Altococcus*, *Oscillobacter* e *Biliophilus*⁹⁷. Em pacientes com FA persistente, um aumento na biodiversidade da microbiota intestinal e diferenças na composição da microbiota foram observados, enquanto proporções de *Streptococcus* e *Enterococcus* aumentaram no intestino de pacientes com FA e proporções de bactérias como *Faecalibacterium* e *Biliophilus* diminuíram⁹⁵.

Uma maior exploração do mecanismo é a chave na prevenção e tratamento da FA⁹⁴. Nos últimos anos, um estudo mostrou que o desequilíbrio da microbiota intestinal pode promover a remodelação elétrica atrial e a remodelação estrutural, dando origem a danos na função da barreira intestinal e resposta inflamatória sistêmica, o que por sua vez leva à ocorrência e desenvolvimento de FA⁹⁷. A disbiose da microbiota envelhecida leva à tolerância à glicose prejudicada. Além disso, a desregulação da glicose mediada pela microbiota intestinal pode estar envolvida na alta incidência de FA relacionada ao envelhecimento, ativando o inflamassoma NLRP3 atrial⁹⁸.

Estudos sugeriram que o LPS pode promover a ocorrência de FA aumentando a atividade do inflamossomo NLRP3, e a redução do LPS sérico pode ser um método potencial para a prevenção e tratamento da FA⁹⁸. Em um estudo animal, foi descoberto que o LPS pode aumentar a expressão de fatores pró-inflamatórios e conexina 43 em cardiomiócitos, aumentar a expressão da proteína do canal de Ca²⁺ tipo L e encurtar o período refratário efetivo do miocárdio, promovendo assim a ocorrência de FA⁹⁹. Zhang et al⁹⁹ observaram que o aumento na concentração sérica de LPS é acompanhado pela ativação do inflamossomo NLRP3 atrial, o que leva à ocorrência de fibrose atrial. A inibição seletiva da geração de LPS e da atividade do inflamossomo NLRP3 pode inibir a ocorrência de fibrose atrial⁹⁹. Além da remodelação estrutural, foi verificado que a regulação positiva da expressão de NLRP3 pode levar à redução da duração do potencial de ação atrial e ao aumento da frequência de liberação de Ca²⁺ do retículo endoplasmático diastólico, o que resulta em despolarização miocárdica tardia e atividade elétrica ectópica¹⁰⁰.

6. CUIDADOS À MICROBIOTA INTESTINAL NAS DCVS

6.1 Dieta

A adição de AGCC ou o uso de AGCC enriquecidos na dieta pode estimular a expressão de leptina e diminuir a ingestão de alimentos, assim como o armazenamento de energia para tratar a obesidade¹⁰¹. A intervenção com uma dieta mediterrânea tradicional pode aumentar a abundância de *Intestinimonas butyriciproducens* e *A. muciniphila* e os níveis de butirico plasmático pós-prandial. O tratamento com abacate também pode aumentar *Faecalibacterium*, *Lachnospira* e *Alistipes* e as concentrações de AGCC fecais, além de diminuir a concentração de BAs¹⁰². A suplementação do conteúdo de fibras em camundongos obesos

pode elevar o gasto energético e o número de bactérias benéficas, e também inibe o ganho de peso por meio da via AGCC-GRP4¹⁰².

A modulação de BAs pela dieta pode ser um tratamento promissor para fatores de risco de DCV¹⁰³. Alimentos ricos em polifenóis aumentam a produção metabólica de BAs e bactérias benéficas, como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Bacteroides* e *Eubacterium*¹⁰⁴. A suplementação de fibras alimentares também pode elevar o acetato fecal e reduzir os conteúdos de colato fecal, desoxicolato e BAs totais, para causar perda de peso, enquanto a regulação da proteína na dieta mostra grande benefício¹⁰⁵.

Especificamente, a intervenção alimentar é o método-chave para o ajuste de BCAAs. Estudos demonstraram que intervenções baseadas na redução dos níveis alimentares de BCAAs são uma nova abordagem para o tratamento e prevenção da obesidade e diabetes. A redução de BCAAs na dieta reverte rapidamente a obesidade induzida pela dieta e melhora o controle glicêmico em camundongos obesos, sugerindo sua redução pode ser útil no tratamento de pacientes obesos e resistentes à insulina. Porém, essa descoberta precisa ser melhor investigada na população humana⁵⁸.

A dieta é muito importante no tratamento do diabetes. Aumentar a ingestão de fibras alimentares pode regular positivamente a síntese de AGCC, o que promove a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina, e alivia os sintomas de DM2. Uma dieta especial com ácido butírico pode melhorar o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina. Além disso, regular o horário das refeições e os macronutrientes alimentares também pode regular a microbiota intestinal e o metabolismo da glicose^{106,107}. Ter como alvo os BCAAs também é um método promissor para tratar o diabetes. Ao adicionar triptofano ou treonina, para equilibrar a proporção de aminoácidos na dieta, o excesso de ingestão de alimentos pode ser suprimido. Por outro lado, a redução de isoleucina e valina pode melhorar a tolerância à glicose, mas a redução de leucina não melhora a tolerância à glicose em camundongos, devido à regulação da via de sinalização FOXA2-FGF21¹⁰⁸.

A restrição de BCAAs pelo uso de uma dieta com amilopectina restringiu a perda de peso e melhorou os níveis de glicose no sangue em camundongos. Em humanos, a restrição de BCAAs também reduziu os níveis sistêmicos de BCAAs, aumentou a sensibilidade à glicose e reduziu os níveis de insulina pós-prandial. Existem alguns estudos que exploraram o tratamento de DCVs pela dieta^{109,110}. A regulação dietética pode comprometer as mudanças na composição dos microrganismos intestinais e os vários metabólitos produzidos pela microbiota intestinal. Por exemplo, foi relatado que o metabolismo da L-carnitina dietética por microrganismos intestinais também produz TMAO, o que leva à aterosclerose¹¹¹.

A dieta mediterrânea, por sua vez, pode promover a proliferação de bactérias produtoras de AGCCs no trato intestinal, reduzir a inflamação crônica e, assim, estabilizar a pressão arterial. Além disso, foi relatado que essa dieta reduz o risco de FA, enquanto dietas com baixo teor de carboidratos podem aumentar o risco de FA^{112,113}. Foi observado que uma dieta hipocalórica combinada com probióticos ajuda a reduzir o IMC e a pressão arterial em pacientes obesos com hipertensão. Além disso, outros padrões alimentares, como a dieta DASH, substituto rico em potássio e jejum intermitente, também podem regular a estrutura da microbiota intestinal e a produção de AGCC, que ajudam a regular a pressão arterial. Considera-se que a fibra alimentar reduza efetivamente o risco de DCV ao diminuir os níveis de LDL no plasma sanguíneo. A baixa ingestão de fibra alimentar não só causa diminuição na diversidade microbiana e na produção de AGCC, mas também afeta o equilíbrio de nitrogênio¹¹⁴.

Como as intervenções dietéticas podem desempenhar um papel na prevenção cardiovascular secundária, estudos clínicos exploraram seus efeitos na atenuação de eventos cardiovasculares na DAC. A restrição calórica, a dieta vegana, a dieta recomendada pela American Heart Association e a dieta lacto-ovo-vegetariana mostraram melhorias nos fatores de risco cardiometabólico ao regular os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade sérica e lipídios lipotóxicos, assim como os níveis plasmáticos e urinários de TMAO¹¹⁴⁻¹¹⁷. Embora ainda não seja possível tirar conclusões de que o consumo moderado de álcool esteja associado a um menor risco de eventos cardiovasculares adversos, um estudo observou que o consumo moderado tende a ter efeitos mais positivos nos perfis metabólicos e na microbiota comensal em 72 pacientes com DAC¹¹⁸.

Diante das associações na insuficiência cardíaca, é necessário considerar as intervenções dietéticas para regulação direcionada de metabólitos da microbiota intestinal. Dietas de colina e TMAO podem exacerbar a dilatação cardíaca e disfunção ventricular esquerda, levando ao agravamento da insuficiência cardíaca¹¹⁹. Estudos observacionais sugerem que a dieta DASH, que é abundante em frutas, vegetais, grãos integrais e laticínios com baixo teor de

gordura, pode diminuir a incidência e a gravidade da insuficiência cardíaca¹²⁰⁻¹²³. Por exemplo, em um ensaio clínico randomizado controlado, indivíduos com insuficiência cardíaca, designados para o grupo DASH, seguiram o plano alimentar DASH por 3 meses e demonstraram melhor capacidade de exercício e qualidade de vida¹¹⁷. Além disso, a dieta que imita o jejum (FMD), uma intervenção dietética de restrição calórica, foi aplicada em um estudo clínico, indicando seus benefícios na redução dos níveis plasmáticos de TMAO e do risco de DCVs¹²⁴.

6.2 Terapia farmacológica

A terapia medicamentosa é a opção mais convencional de tratamento das DCVs. Os inibidores da HMG-CoA redutase controlam a hipercolesterolemia e reduzem o risco de DAC ao regular a enzima limitadora da taxa de síntese do colesterol^{125,126}. As três estatinas mais comumente usadas – sinvastatina, rosuvastatina e atorvastatina – aparentemente exercem sua função determinando a composição da microbiota intestinal¹²⁷. Khan et al¹²⁸ observaram que pacientes tratados com atorvastatina apresentaram um perfil microbiano intestinal anti-inflamatório em comparação com indivíduos não tratados. Outro estudo também validou a ação das estatinas mediada pelo microbioma intestinal¹²⁹.

A ineficiência das estatinas em casos de colesterol não LDL, em combinação com seus efeitos colaterais, levou a substâncias medicamentosas complementares com diferentes alvos¹³⁰. A ezetimiba é um desses exemplos, pois inibe a absorção intestinal de colesterol LDL ao bloquear a NPC1L1 hepática^{131,132}. Similarmente às estatinas, no entanto, a prescrição de ezetimiba também pode ter efeitos colaterais, levando a eventos adversos como aumento do colesterol e formação de cálculos biliares, complicando o tratamento^{133,134}.

Antibióticos também são amplamente utilizados na prática clínica, com grande ambiguidade. Em modelos experimentais de hipertensão em animais, a administração de antibióticos de amplo espectro, como minociclina, neomicina, vancomicina, ampicilina e gentamicina, reduziu a pressão arterial ao restaurar a composição do microbioma intestinal. Por outro lado, os antibióticos constituem uma intervenção terapêutica de longo prazo insatisfatória, pois carecem de validade clínica e contribuem para o desenvolvimento de resistência a antibióticos. Além disso, os efeitos imprevisíveis desses medicamentos sobre a comunidade bacteriana intestinal proporcionam terreno fértil para infecções oportunistas^{135,136}.

Medicamentos anti-hipertensivos – como betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) – também podem alterar a homeostase intestinal para exercer eficácia. Entre os medicamentos avaliados constam candesartana e captopril, que regulam a pressão arterial restaurando as comunidades bacterianas e a integridade do lúmen intestinal, respectivamente^{137,138}. A nifedipina é outro anti-hipertensivo que modula o meio metabólico intestinal, induzindo a produção de 3-(3-hidroxifenil)propionato (3-HPP) e reduzindo os níveis de desoxicorticosterona^{139,140}.

A aspirina, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), também é parte integrante da metodologia estabelecida aplicada a DCVs e cerebrovasculares. A administração de aspirina parece induzir mudanças positivas no microbioma, enriquecendo espécies protetoras como *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcaceae* e *Barnesiella*, acompanhadas de danos relativamente baixos à parede intestinal^{141,142}. Para completar a abordagem de medicar o microbioma no contexto de DCV, a metformina também deve ser mencionada. Diversos estudos têm esclarecido os efeitos cardioprotetores pleiotrópicos da metformina, associando-os ao pool de ácidos biliares intestinais, à produção de AGCCs e a reguladores críticos do sistema imunológico intestinal, entre outros^{143,144}.

6.3 Transplante de microbiota fecal, prebióticos e probióticos

A administração de prebióticos, probióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF) são exemplos de práticas alternativas capazes de recuperar uma microbiota comprometida. O TMF é um método terapêutico relativamente simples, que manipula a microbiota intestinal do hospedeiro a fim de restaurar a eubiose intestinal e melhorar o progresso de certas doenças¹⁴⁵. Importante fator de risco para DCV, a síndrome metabólica foi investigada em vários estudos de TMF em humanos. Embora alguns deles não tenham conseguido conectar o TMF com a redução dos sintomas, a configuração de alguns parâmetros técnicos – como material do TMF, via de administração e preparação do cólon – em outros levou ao aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo TMF^{146,147}.

Dados de um estudo experimental com um modelo animal indicaram que a transferência da microbiota intestinal de doadores saudáveis para ratos diabéticos aliviou as manifestações atribuídas ao DM2¹⁴⁸. Apesar de diversas linhas de evidências considerarem que

um ecossistema microbiano intestinal perturbado é uma parte crítica da fisiopatologia da DCV, apenas uma pequena parcela da literatura disponível explora o potencial terapêutico do transplante de fezes saudáveis nesse contexto. Modelos murinos demonstraram que o transplante de fezes saudáveis pode melhorar tanto o dano miocárdico quanto a hipertensão¹⁴⁹. Em relação aos estudos em humanos, foi examinado o impacto do transplante de fezes de doadores veganos na inflamação vascular e nos níveis de TMAO. Após a intervenção, mudanças na composição foram observadas no microbioma intestinal dos receptores, mas sem provocar alterações na produção de TMAO ou na inflamação vascular¹⁵⁰.

Prebióticos – substâncias utilizadas seletivamente pelos microrganismos do hospedeiro, conferindo benefícios à saúde – e probióticos – microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, podem melhorar a saúde do hospedeiro – têm sido cada vez mais o foco de interesse de estudos, cujos resultados destacam seu potencial terapêutico^{151,152}. Gêneros probióticos essenciais, como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* e *Enterococcus*, demonstraram melhorar diversos fatores de risco e fenótipos de DCV. Khalili et al¹⁵³, por exemplo, demonstraram que o fornecimento de *Lactobacillus casei* 01 a pacientes diabéticos levou a um aumento no controle glicêmico. Da mesma forma, o tratamento de ratos diabéticos com *Lactobacillus paracasei* NL 41 aumentou sua sensibilidade à insulina e conferiu proteção às células β – um marcador cardioprotetor crítico^{154,155}. Porém, dados de uma meta-análise relatam que qualquer melhora registrada (por probióticos, prebióticos ou simbióticos) foi de baixa magnitude¹⁵⁶.

Os probióticos também foram avaliados quanto à sua ação redutora da pressão arterial. O tratamento com uma mistura 1:1 de *L. coryniformis* CECT5711 e *L. gasseri* CECT5714 (K8/LC9) melhorou a função endotelial e a regulação da pressão arterial, reduzindo a resposta inflamatória vascular¹⁵⁷. A co-suplementação de *Lactobacillus rhamnosus* G e inulina prebiótica também parece reduzir o perfil inflamatório em indivíduos que sofrem de DAC. Os resultados também identificaram um promissor mecanismo de ação probiótica – a inibição da via TMAO¹⁵⁸.

Além disso, evidências crescentes indicam que os probióticos têm o potencial de diminuir os níveis de colesterol. Particularmente, *Akkermansia muciniphila* é de extrema importância, pois seu fornecimento em estudos humanos melhorou vários parâmetros clínicos¹⁵⁹. Mesmo com poucos estudos dedicados a avaliar os efeitos dos prebióticos na DCV, suas capacidades antioxidantes estão aparecendo. Assim como a inulina, foi descoberto que um complexo prebiótico à base de farelo de trigo fermentado exerce propriedades de remodelação do microbioma intestinal, que amenizam os sintomas de insuficiência cardíaca¹⁶⁰. O betaglucano de levedura também parece ter potencial prebiótico para a manipulação da microbiota intestinal. Porém, ainda existem muitas questões que precisam ser esclarecidas em relação às cepas probióticas, às substâncias prebióticas, à dosagem precisa, ao impacto em indivíduos imunologicamente vulneráveis e aos possíveis efeitos a longo prazo desses agentes biológicos nas DCVs¹⁶¹.

REFERÊNCIAS

1. Cai M, Lin L, Jiang F, Peng Y, Li S, Chen L, Lin Y. Gut microbiota changes in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25:1053-68.
2. Hassan D, Zahra T, Kanaan G, Khan MU, Mushtaq K, Nashwan AJ, Hamid PF. The impact of gut microbiome constitution to reduce cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101459.
3. Martins D, Silva C, Ferreira AC, et al. Unravelling the gut microbiome role in cardiovascular disease: a systematic review and a meta-analysis. *Biomolecules*. 2024;14:739.
4. Dean YE, Rouzan SS, Loayza Pintado JJ, et al. Serum trimethylamine N-oxide levels among coronary artery disease and acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85:6123-33.
5. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-59.

6. Sanchez Cruz C, Rojas Huerta A, Lima Barrientos J, et al. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease: an integrative review with a focus on the gut microbiome. *Cureus*. 2024;16:e65136.
7. Sampieri-Cabrera R, Calderón-Martínez E. Signal Transduction: From the Molecular to the Functional. Universidad Nacional Autónoma de México; 2023.
8. Macfarlane GT, Macfarlane S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int*. 2012;95:50-60.
9. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155:1451-63.
10. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57-63.
11. Koeth RA, Levison BS, Culley MK, et al. γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. *Cell Metab*. 2014;20:799-812.
12. Kummen M, Vesterhus M, Trøseid M, et al. Elevated trimethylamine-N-oxide (TMAO) is associated with poor prognosis in primary sclerosing cholangitis patients with normal liver function. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:532-41.
13. Shah YR, Nombera-Aznaran N, Guevara-Lazo D, et al. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: current trends and future directions. *World J Hepatol*. 2023;15:939-53.
14. Calderon Martinez E, Herrera D, Mogan S, et al. Impact of silymarin supplements on liver enzyme levels: a systematic review. *Cureus*. 2023;15:e47608.
15. Florea CM, Rosu R, Moldovan R, et al. The impact of chronic trimethylamine N-oxide administration on liver oxidative stress, inflammation, and fibrosis. *Food Chem Toxicol*. 2024;184:114429.
16. Kalluru PK, Mamilla M, Valisekka SS, et al. Aminotransferases in relation to the severity of dengue: a systematic review. *Cureus*. 2023;15:e39436.
17. Guinazu C, Fernández Muñoz A, Maldonado MD, De La Cruz JA, Herrera D, Arruarena VS, Calderon Martinez E. Assessing the predictive factors for bleeding in esophageal variceal disease: a systematic review. *Cureus*. 2023;15:e48954.
18. Amini-Salehi E, Hassanipour S, Keivanlou MH, et al. The impact of gut microbiome-targeted therapy on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis. *Nutr Rev*. 2024;82:815-30.
19. 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.
20. Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis. *Nat Med*. 2015;21:628-37.
21. Zerneck A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas. *Circ Res*. 2020;127:402-26..
22. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124:315-27.
23. Srikakulapu P, Upadhye A, Rosenfeld SM, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells. *Front Physiol*. 2017;8:719.

24. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986;6:131-8.
25. Schiller NK, Boisvert WA, Curtiss LK. Inflammation in atherosclerosis: lesion formation in LDL receptor-deficient mice with perforin and Lyst (beige) mutations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1341-6.
26. Nour-Eldine W, Joffre J, Zibara K, et al. Genetic depletion or hyperresponsiveness of natural killer cells do not affect atherosclerosis development. *Circ Res*. 2018;122:47-57.
27. Luo Z, Yu X, Wang C, Zhao H, Wang X, Guan X. Trimethylamine N-oxide promotes oxidative stress and lipid accumulation in macrophage foam cells via the Nrf2/ABCA1 pathway. *J Physiol Biochem*. 2024;80:67-79.
28. Ooi BK, Goh BH, Yap WH. Oxidative stress in cardiovascular diseases: involvement of Nrf2 antioxidant redox signaling in macrophage foam cells formation. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2336.
29. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:387-401.
30. Cole JE, Park I, Ahern DJ, et al. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1360-71.
31. Kyaw T, Tay C, Hosseini H, et al. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation. *PLoS One*. 2012;7:e29371..
32. Yao ME, Liao PD, Zhao XJ, Wang L. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:7.
33. Han JM, Guo L, Chen XH, Xie Q, Song XY, Ma YL. Relationship between trimethylamine N-oxide and the risk of hypertension in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis and dose-response relationship analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103:e36784.
34. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med*. 2015;66:343-59.
35. Astudillo AA, Mayrovitz HN. The gut microbiome and cardiovascular disease. *Cureus*. 2021;13:e14519.
36. 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;135:964-77.
37. Yuan X, Wang L, Bhat OM, Lohner H, Li PL. Differential effects of short chain fatty acids on endothelial Nlrp3 inflammasome activation and neointima formation: antioxidant action of butyrate. *Redox Biol*. 2018;16:21-31.
38. Chen G, He L, Dou X, Liu T. Association of trimethylamine-N-oxide levels with risk of cardiovascular disease and mortality among elderly subjects: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med*. 2022;12:39-54.
39. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest*. 2014;124:4162-5.
40. Bergstrom K, Xia L. The barrier and beyond: Roles of intestinal mucus and mucin-type o-glycosylation in resistance and tolerance defense strategies guiding host-microbe symbiosis. *Gut Microbes* Jan-Dec. 2022;14(1):2052699.
41. Ezeji JC, Sarikonda DK, Hopperton A, Erkkila HL, Cohen DE, Martinez SP, et al. Parabacteroides distasonis: Intriguing aerotolerant gut anaerobe with emerging antimicrobial

resistance and pathogenic and probiotic roles in human health. *Gut Microbes* Jan-Dec. 2021;13(1):1922241.

42. Tiwari S, Dwivedi M, Rathod S, Bahadur P. Immunomodulation and anticancer immunity: Reviewing the potential of probiotics and their delivery with macromolecular carriers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2022;39(2):97–120.

43. Troseid M, Andersen G, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. *EBioMedicine.* 2020;52:102649.

44. Atarashi K, Suda W, Luo C, Kawaguchi T, Motoo I, Narushima S, et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives T(H)1 cell induction and inflammation. *Science.* 2017;358(6361):359–65.

45. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M, et al. Critical role of the interaction gut microbiota - sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Front Physiol.* 2019;10:231.

46. Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, Laudisi F. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicines.* 2022;10(2):289.

47. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(16):1561–9.

48. Ren Z, Chen W, Getachew T, Mwacharo JM, Haile A, Sun W. Expression analysis of TLR signaling pathway genes under lipopolysaccharide-induced and *E. coli* F17-infected sheep intestinal epithelial cells. *Anim Biotechnol.* 2022;1–7.

49. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(14):2751–69.

50. An D, Hao F, Hu C, Kong W, Xu X, Cui MZ. Jnk1 mediates lipopolysaccharide-induced CD14 and SR-AI expression and macrophage foam cell formation. *Front Physiol.* 2017;8:1075.

51. Zhang X, Xue C, Xu Q, Zhang Y, Li H, Li F, et al. Caprylic acid suppresses inflammation via TLR4/NF- κ B signaling and improves atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nutr Metab (Lond).* 2019;16:40.

52. Zeng X, Guo R, Dong M, Zheng J, Lin H, Lu H. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression. *J Transl Med.* 2018;16(1):106.

53. Ma FX, Zhou B, Chen Z, Ren Q, Lu SH, Sawamura T, et al. Oxidized low density lipoprotein impairs endothelial progenitor cells by regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Lipid Res.* 2006;47(6):1227–37.

54. Subah PC. Estrogen protection, oxidized LDL, endothelial dysfunction and vasorelaxation in cardiovascular disease: New insights into a complex issue. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):6–7.

55. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep.* 2007;7(4):257–64.

56. Tian R, Liu H, Feng S, Wang H, Wang Y, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis in stable coronary artery disease combined with type 2 diabetes mellitus influences cardiovascular prognosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(5):1454–66.

57. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X, et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. *Physiol Genomics.* 2018;50(10):893–903.

58. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6(1):66.
59. Awoyemi A, Trøseid M, Arnesen H, Solheim S, Seljeflot I. Effects of dietary intervention and n-3 pufa supplementation on markers of gut related inflammation and their association with cardiovascular events in a high-risk population. *Atherosclerosis*. 2019;286:53–9.
60. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(4):531–41.
61. Taler SJ. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2018;378(7):636–44.
62. Li J, Yang X, Zhou X, Cai J. The role and mechanism of intestinal flora in blood pressure regulation and hypertension development. *Antioxid Redox Signal*. 2021;34(10):811–30.
63. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14.
64. Palmu J, Lahti L, Niiranen T. Targeting gut microbiota to treat hypertension: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1248.
65. Dan X, Mushi Z, Baili W, Han L, Enqi W, Huanhu Z, et al. Differential analysis of hypertension-associated intestinal microbiota. *Int J Med Sci*. 2019;16(6):872–81.
66. Magalhães NS, Savino W, Silva PMR, Martins MA, Carvalho VF. Gut microbiota dysbiosis is a crucial player for the poor outcomes for COVID-19 in elderly, diabetic and hypertensive patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:644751.
67. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585–9.
68. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I, Wilms E, Hörmann N, Jäckel S, et al. Gut microbiota promote angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003698.
69. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317–25.
70. Gui T, Shimokado A, Sun Y, Akasaka T, Muragaki Y. Diverse roles of macrophages in atherosclerosis: From inflammatory biology to biomarker discovery. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:693083.
71. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–33.
72. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
73. Jie Z, Xia H, Zhong SL, Feng Q, Li S, Liang S, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun*. 2017;8(1):845.
74. Bogiatzi C, Gloor G, Allen-Vercoe E, Reid G, Wong RG, Urquhart BL, et al. Metabolic products of the intestinal microbiome and extremes of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2018;273:91–7.
75. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, Chang SY, Ko HJ, Vallance BA. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol*. 2018;39(9):677–96.
76. Zhou A, Yuan Y, Yang M, Huang Y, Li X, Li S, et al. Crosstalk between the gut microbiota and epithelial cells under physiological and infectious conditions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:832672.

77. Karlsson FH, Fåk F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245.
78. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients.* 2020;12(10):2982.
79. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Gut microbiota and cardiovascular disease: Symbiosis versus dysbiosis. *Curr Med Chem.* 2022;29(23):4050–77.
80. Hatinguais R, Willment JA, Brown GD. Pamps of the fungal cell wall and mammalian prrs. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2020;425:187–223.
81. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(6):331–44.
82. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(18):e891–908.
83. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812–23.
84. Liu G, Li J, Li Y, Hu Y, Franke AA, Liang L, et al. Gut microbiota-derived metabolites and risk of coronary artery disease: A prospective study among US men and women. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):238–47.
85. Emoto T, Yamashita T, Kobayashi T, Sasaki N, Hirota Y, Hayashi T, et al. Characterization of gut microbiota profiles in coronary artery disease patients using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphism: gut microbiota could be a diagnostic marker of coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2017;32(1):39–46.
86. Liu Z, Li J, Liu H, Tang Y, Zhan Q, Lai W, et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019;284:121–8.
87. Fang C, Zuo K, Fu Y, Li J, Wang H, Xu L, et al. Dysbiosis of gut microbiota and metabolite phenylacetylglutamine in coronary artery disease patients with stent stenosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:832092.
88. Pasini E, Aquilani R, Testa C, Baiardi P, Angioletti S, Boschi F, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(3):220–7.
89. Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J.* 2022;ehac248.
90. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(3):137–54..
91. Abdolmaleki F, Farahani N, Gheibi Hayat SM, Pirro M, Bianconi V, Barreto GE, et al. The role of efferocytosis in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1645.
92. Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Zhang P, Sipula I, Dube JJ, et al. Depletion of liver kupffer cells prevents the development of diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance. *Diabetes.* 2010;59(2):347–57.
93. Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *The Lancet.* 1999;353(9167):1838–42.
94. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with

the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.

95. Zuo K, Li J, Li K, Hu C, Gao Y, Chen M, et al. Disordered gut microbiota and alterations in metabolic patterns are associated with atrial fibrillation. *Gigascience.* 2019;8(6):giz058.

96. Li N, Durgan DJ, Wehrens XHT. Gut microbiota: a key regulator of ageing-associated atrial fibrillation? *Cardiovasc Res.* 2022;118(3):657–9.

97. Gawalko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R, et al. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. *Cardiovasc Res.* 2021;cvab292.

98. Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. *Cardiovasc Res.* 2022;118(3):785–97.

99. Chen YY, Sun ZW, Jiang JP, Kang XD, Wang LL, Shen YL, et al. A-adrenoceptor-mediated enhanced inducibility of atrial fibrillation in a canine system inflammation model. *Mol Med Rep.* 2017;15(6):3767–74.

100. Yao C, Veleza T, Scott L Jr, Cao S, Li L, Chen G, et al. Enhanced cardiomyocyte NLRP3 inflammasome signaling promotes atrial fibrillation. *Circulation.* 2018;138(20):2227–42.

101. Al-Lahham SH, Roelofsen H, Priebe M, Weening D, Dijkstra M, Hoek A, et al. Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(5):401–7.

102. Thompson SV, Bailey MA, Taylor AM, Kaczmarek JL, Mysonhimer AR, Edwards CG, et al. Avocado consumption alters gastrointestinal bacteria abundance and microbial metabolite concentrations among adults with overweight or obesity: a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2021;151(4):753–62.

103. Vitek L. Bile acids in the treatment of cardiometabolic diseases. *Ann Hepatol.* 2017;(1):S43–S52.

104. Diotallevi C, Fava F, Gobetti M, Tuohy K. Healthy dietary patterns to reduce obesity-related metabolic disease: Polyphenol-microbiome interactions unifying health effects across geography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(6):437–44.

105. Ruocco C, Ragni M, Rossi F, Carullo P, Ghini V, Piscitelli F, et al. Manipulation of dietary amino acids prevents and reverses obesity in mice through multiple mechanisms that modulate energy homeostasis. *Diabetes.* 2020;69(11):2324–39.

106. Papadopoulou RT, Theodorou MR, leong CS, Ballantyne K, Marshall D, Verney A, et al. The acute effect of meal timing on the gut microbiome and the cardiometabolic health of the host: a crossover randomized control trial. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(5):322–33.

107. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: A precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut.* 2022;71(6):1214–26.

108. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, Neuman JC, Kasza I, Schmidt BA, et al. Decreased consumption of branched-chain amino acids improves metabolic health. *Cell Rep.* 2016;16(2):520–30.

109. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, Garcia-Rios A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean

diet and a low-fat diet (Cordioprev): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10338):1876–85.

110. Tabata T, Yamashita T, Hosomi K, Park J, Hayashi T, Yoshida N, et al. Gut microbial composition in patients with atrial fibrillation: effects of diet and drugs. *Heart Vessels*. 2021;36(1):105–14.

111. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(2):79–87.

112. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–21.

113. Martínez-González M, Toledo E, Arós F, Fiol M, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation*. 2014;130(1):18–26.

114. Zhang S, Zhuang X, Lin X, Zhong X, Zhou H, Sun X, et al. Low-carbohydrate diets and risk of incident atrial fibrillation: A prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011955.

115. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–35.

116. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705–15.

117. Rifai B, Ganguzza L, Slater J, Newman JD, Allen N, Fisher E, et al. The effect of a vegan versus AHA diet in coronary artery disease (EVADE CAD) trial: study design and rationale. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;8:90–8.

118. van de Luitgaarden IAT, van Oort S, Bouman EJ, Schoonmade LJ, Schrieks IC, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption in relation to cardiovascular diseases and mortality: A systematic review of mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol*. 2021;37(7):655–69.

119. Organ CL, Otsuka H, Bhushan S, Wang Z, Bradley J, Trivedi R, et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002314.

120. Wickman BE, Enkhmaa B, Ridberg R, Romero E, Cadeiras M, Meyers F, et al. Dietary management of heart failure: DASH diet and precision nutrition perspectives. *Nutrients*. 2021;13(12):4424.

121. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases—incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611–8.

122. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):851–7.

123. Kerley CP. Dietary patterns and components to prevent and treat heart failure: a comprehensive review of human studies. *Nutr Res Rev*. 2019;32(1):1–27.

124. Videja M, Sevostjanovs E, Upmale-Engela S, Liepinsh E, Konrade I, Dambrova M. Fasting-mimicking diet reduces trimethylamine N-oxide levels and improves serum biochemical parameters in healthy volunteers. *Nutrients*. 2022;14(5):1093.

125. Ali K.M., Wonnerth A., Huber K., Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol—Current therapies and future opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 167: 1177–1194.

126. Endo A. The Discovery and Development of HMG-CoA Reductase Inhibitors. *J Lipid Res.* 1992; 33: 1569–1582.
127. Tuteja S., Ferguson J.F. Gut Microbiome and Response to Cardiovascular Drugs. *Circ Genom Precis Med.* 2019; 12: 421–429.
128. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A., Siddiqui A.M., Khan I., Baothman O.A.S., Mehanna M.G., Kuerban A., Kaleemuddin M., Yasir M. Atorvastatin Treatment Modulates the Gut Microbiota of the Hypercholesterolemic Patients. *OMICS A J Integr Biol.* 2018; 22: 154–163.
129. Vieira-Silva S., Falony G., Belda E., Nielsen T., Aron-Wisnewsky J., Chakaroun R., Forslund S.K., Assmann K., Valles-Colomer M., Nguyen T.T.D., et al. Statin Therapy Is Associated with Lower Prevalence of Gut Microbiota Dysbiosis. *Nature.* 2020; 581: 310–315.
130. Thompson P.D., Panza G., Zaleski A., Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 2395–2410.
131. Repa J., Dietschy J.M., Turley S.D. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5, or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1864–1874.
132. Sudhop T., Lütjohann D., Kodal A., Igel M., Tribble D.L., Shah S., Perevozskaya I., von Bergmann K. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation.* 2002; 106: 1943–1948.
133. Jakulj L., van Dijk T.H., de Boer J.F., Kootte R.S., Schonewille M., Paalvast Y., Boer T., Bloks V.W., Boverhof R., Nieuwdorp M., et al. Transintestinal Cholesterol Transport Is Active in Mice and Humans and Controls Ezetimibe-Induced Fecal Neutral Sterol Excretion. *Cell Metab.* 2016; 24: 783–794.
134. Wang H.H., Portincasa P., Mendez–Sanchez N., Uribe M., Wang D.Q. Effect of Ezetimibe on the Prevention and Dissolution of Cholesterol Gallstones. *Gastroenterology.* 2008; 134: 2101–2110.
135. O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A., Muhlestein J.B., Yao L., Gupta S., Benner R.J., Fisher M.R., Cook T.D.; for the Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease Events. *JAMA.* 2003; 290: 1459–1466.
136. Andraws R., Berger J., Brown D.L. Effects of Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2005; 293: 2641–2647.
137. Algeri A., Tassi F., Ferrero I., Puglisi P.P. Different phenotypes for the lactose utilization system in *Kluyveromyces* and *Saccharomyces* species. *Antonie van Leeuwenhoek.* 1978; 44: 177–182.
138. Santisteban M., Qi Y., Zubcevic J., Kim S., Yang T., Shenoy V., Cole-Jeffrey C.T., Lobaton G., Stewart D.C., Rubiano A., et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res.* 2017; 120: 312–323.
139. Yan X., Jin J., Su X., Yin X., Gao J., Wang X., Zhang S., Bu P., Wang M., Zhang Y., et al. Intestinal Flora Modulates Blood Pressure by Regulating the Synthesis of Intestinal-Derived Corticosterone in High Salt-Induced Hypertension. *Circ Res.* 2020; 126: 839–853. [CrossRef] [PubMed]
140. Najmanová I., Pourová J., Vopršalová M., Pilarová V., Semecký V., Nováková L., Mladenka P. Flavonoid metabolite 3-(3-hydroxyphenyl)propionic acid formed by human microflora decreases arterial blood pressure in rats. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60: 981–991.
141. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 178.e1–178.e9.

142. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E., Olszewski M., Rainsford K.D., Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract from Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018; 154: 500–514.
143. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15: 569–589.
144. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60: 1577–1585.
145. Yu E.W., Gao L., Stastka P., Cheney M.C., Mahabamunuge J., Soto M.T., Ford C.B., Bryant J.A., Henn M.R., Hohmann E.L. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med*. 2020; 17: e1003051.
146. De Groot P., Scheithauer T., Bakker G.J., Prodan A., Levin E., Khan M.T., Herrema H., Ackermans M., Serlie M.J.M., De Brauw M., et al. Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut*. 2020; 69: 502–512.
147. Wang H., Lu Y., Yan Y., Tian S., Zheng D., Leng D., Wang C., Jiao J., Wang Z., Bai Y. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 9: 455.
148. Hu X.-F., Zhang W.-Y., Wen Q., Chen W.-J., Wang Z.-M., Chen J., Zhu F., Liu K., Cheng L.-X., Yang J., et al. Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition. *Pharmacol Res*. 2019; 139: 412–421.
149. Toral M., Robles-Vera I., de la Visitación N., Romero M., Yang T., Sánchez M., Gómez-Guzmán M., Jiménez R., Raizada M.K., Duarte J. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota—Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure. *Front Physiol*. 2019; 10: 231.
150. Smits L.P., Kootte R.S., Levin E., Prodan A., Fuentes S., Zoetendal E.G., Wang Z., Levison B.S., Cleophas M.C.P., Kemper E.M., et al. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7.
151. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J., Scott K., Stanton C., Swanson K.S., Cani P.D., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 491–502.
152. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506–514.
153. Khalili L., Alipour B., Jafarabadi M.A., Hassanililou T., Abbasi M.M., Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019; 11: 5.
154. Zeng Z., Yuan Q., Yu R., Zhang J., Ma H., Chen S. Ameliorative Effects of Probiotic *Lactobacillus paracasei* NL41 on Insulin Sensitivity, Oxidative Stress, and Beta-Cell Function in a Type 2 Diabetes Mellitus Rat Model. *Mol Nutr Food Res*. 2019; 63: e1900457.
155. Fiorentino T.V., Succurro E., Marini M.A., Pedace E., Andreozzi F., Perticone M., Sciacqua A., Perticone F., Sesti G. HDL cholesterol is an independent predictor of β -cell function decline and incident type 2 diabetes: A longitudinal study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36: e3289.

156. Bock P.M., Telo G.H., Ramalho R., Sbaraini M., Leivas G., Martins A.F., Schaan B.D. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2020; 64: 26–41.
 157. Gómez-Guzmán M., Toral M., Romero M., Jiménez R., Galindo P., Sánchez M., Zarzuelo M.J., Olivares M., Gálvez J., Duarte J. Antihypertensive effects of probiotics *Lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59: 2326–2336.
 158. Moludi J., Khedmatgozar H., Nachvak S.M., Abdollahzad H., Moradinazar M., Tabaei A.S. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2021; 1–10.
 159. Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N.M., et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019; 25: 1096–1103.
 160. Vlasov A.A., Shperling M.I., Terkin D.A., Bystrova O.V., Osipov G.A., Salikova S.P., Grinevich V.B. Effect of Prebiotic Complex on Gut Microbiota and Endotoxemia in Female Rats with Modeled Heart Failure. *Bull Exp Biol Med*. 2020; 168: 435–438.
 161. Wang H., Chen G., Li X., Zheng F., Zeng X. Yeast β -glucan, a potential prebiotic, showed a similar probiotic activity to inulin. *Food Funct*. 2020; 11: 10386–10396.
-
- Ao X, Liu Y, Yu W, Wang J. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9030563.
 2. Yan Q, Liu S, Sun Y, Chen C, Yang S, Lin M, Long J, Yao J, Lin Y, Yi F, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease. *J Transl Med*. 2023;21:519.
 3. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:8–15.
 4. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2007;87:245–313.
 5. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:42.
 6. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24:7898.
 7. Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells*. 2022;11:3843.
 8. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants*. 2023;12:281.
 9. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019;11:2090.
 10. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024;25:13–33.
 11. Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, Mota GAF, Okoshi K, Okoshi MP. The role of oxidative stress in the aging heart. *Antioxidants*. 2022;11:336.

12. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:7092151.
13. Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, Duburs G. 1,4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues-model compounds targeting oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1892412.
14. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2018;28:139–154.
15. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:689–709. Erratum in *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:652.
16. Lubrano V. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015;5:218.
17. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74.
18. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Nutrients*. 2020;12:1718.
19. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, Borriero P, Fossati C, D'Amico A, Cangemi R, Peruzzi M, Gobbi G, Ettore E, et al. Impairment between oxidant and antioxidant systems: short- and long-term implications for athletes' health. *Nutrients*. 2019;11:1353.
20. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, Martino F, Catasca E, Perri L, Violi F. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. *J Thromb Haemost*. 2012;10:125–132.
21. Aboul-Enein HY, Kruk I, Kładna A, Lichszeld K, Michalska T. Scavenging effects of phenolic compounds on reactive oxygen species. *Biopolymers*. 2007;86:222–230.
22. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res*. 2006;53:6–15.
23. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005;142:37.
24. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:354–363.
25. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G, Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. *Adv Nutr*. 2017;8:27–39.
26. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2013;8.
27. Chhabial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28:314–328.

28. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;235:9–20.
29. Shi R, Li ZH, Chen D, Wu QC, Zhou XL, Tie HT. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2018;41:871–878.
30. Uzun A, Yener U, Cicek OF, Yener O, Yalcinkaya A, Diken A, Ozkan T, Turkvatan A, Ulas M. Does vitamin C or its combination with vitamin E improve radial artery endothelium-dependent vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass surgery? *Cardiovasc J Afr*. 2013;24:255–259.
31. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *J Nutr*. 2012;142:587S–591S.
32. Lange KW, Nakamura Y, Gossiau AM, Li S. Are there serious adverse effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements? *J Food Bioact*. 2019;7.
33. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134:378–391.
34. Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Tsukuda S, Yokohama F, Sogo M, Nishibe T, Matsuo N, et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *Int J Cardiol*. 2017;228:173–179.
35. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:10–19.
36. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
37. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
38. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on atherogenic lipid/lipoprotein, apolipoprotein, and inflammatory parameters in patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein (from the ANCHOR Study). *Am J Cardiol*. 2019;124:696–701.
39. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1152–1160.e2.
40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:151–152.
41. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2013;68:125–131.
42. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2084.

43. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudeau JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:7–21.
44. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. *Nutrients*. 2018;10:1892.
45. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:1–15.
46. Parmenter BH, Croft KD, Hodgson JM, Dalgaard F, Bondonno CP, Lewis JR, Cassidy A, Scalbert A, Bondonno NP. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. *Food Funct*. 2020;11:6777–6806.
47. Tapas A, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop J Pharm Res*. 2008;7:1089–1099.
48. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:375–383.
49. Bhatt T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases review. *Nat Prod Bioprospect*. 2020;10:109–117.
50. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Kobus-Cisowska J, Kmiecik D. The role of carotenoids in the prevention and treatment of cardiovascular disease—current state of knowledge. *J Funct Foods*. 2017;38:45–65.
51. Toti E, Oliver Chen CY, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;1:1–20.
52. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029–1035.
53. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med*. 2010;170:256–261.
54. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:762–773.
55. Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Mansournia MA, Karamali F, Asemi Z. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2018;120:33–40.
56. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:1–43.
57. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019;9:256.
58. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:591–598.
59. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *BioFactors*. 2008;32:99–208.
60. Soni A, Verma M, Kaushal V, Ghalaut V. Coenzyme Q10 therapy in current clinical practice. *Int J Res Med Sci*. 2015;3:817.

61. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: a sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26:147–156.
62. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:268–275.
63. Jorat MV, Tabrizi R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Mottaghi R, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2018;17:230.
64. Tousoulis D, Bouras G, Antoniadou C, Marinou K, Miliou A, Papageorgiou N, Chatzis G, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2010;28:925–930.
65. Rodrigo R, Miranda-Merchak A, Grau RV, Bachler JP, Vergara L. Modulation of (Na,K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36:17–26.
66. Van Den Eynde MDG, Geleijnse JM, Scheijen JLJM, Hanssen NMJ, Dower JI, Afman LA, Stehouwer CDA, Hollman PCH, Schalkwijk CG. Quercetin, but not epicatechin, decreases plasma concentrations of methylglyoxal in adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with pure flavonoids. *J Nutr*. 2018;148:1911–1916.
67. Saarenhovi M, Salo P, Scheinin M, Lehto J, Lovró Z, Tiihonen K, Lehtinen MJ, Junnila J, Hasselwander O, Tarpila A, et al. The effect of an apple polyphenol extract rich in epicatechin and flavan-3-ol oligomers on brachial artery flow-mediated vasodilatory function in volunteers with elevated blood pressure. *Nutr J*. 2017;16.
68. Nesami NB, Mozaffari-Khosravi H, Najarzadeh A, Salehifar E. The effect of coenzyme Q10 supplementation on proinflammatory factors and adiponectin in mildly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85:156–164.
69. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, Nicholls MG, Scott RS, George PM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2012;25:261–270.
70. Cazeau RM, Huang H, Bauer JA, Hoffman RP. Effect of vitamins C and E on endothelial function in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2016;2016.
71. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2018;12:483–489.
72. Baumgartner S, Mensink RP, Haenen GR, Bast A, Binder CJ, Bekers O, Husche C, Lütjohann D, Plat J. The effects of Vitamin E or lipoic acid supplementation on oxysterols in subjects with elevated oxidative stress: a randomized trial. *Sci Rep*. 2017;7.
73. Raftaf M, Bazyun B, Sarabchian MA, Safaeiyan A, Gargari BP. Vitamin E improves serum paraoxonase-1 activity and some metabolic factors in patients with type 2 diabetes: no effects on nitrite/nitrate levels. *J Am Coll Nutr*. 2016;35:521–528.
74. Ceriello A, Novials A, Ortega Em, Canivell Si, Sala L, Pujadas G, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovese S. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4104–4108.

75. Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, Omrani GR, Shams M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab.* 2019;45:53–59.
76. Seyyedebrahimi SS, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol.* 2018;55:341–353.
77. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzo V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol.* 2018;55:331–340.
78. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2017;58:577–583.
79. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei Á, Halmai R, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr.* 2011;106:383–389.
80. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmailzadeh A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35:819–825.
81. Bahmani F, Kia M, Soleimani A, Mohammadi AA, Asemi Z. The effects of selenium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2016;116:1222–1228.
82. Farrokhian A, Bahmani F, Taghizadeh M, Mirhashemi SM, Aarabi M, Raygan F, Aghadavod E, Asemi Z. Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Horm Metab Res.* 2016;48:263–268.
83. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A clinical trial about a food supplement containing α -lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1802.
84. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374556/>
85. α -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535146/>
86. Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, Botelho PB, Castro N, Castro IA. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. *Atherosclerosis.* 2011;217:171–178.
87. Doeniyas-Barak K, Berman S, Abu-Hamad R, Golik A, Rahimi-Levene N, Efrati S. N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1139–1146.
88. Apostolidou C, Adamopoulos K, Iliadis S, Kourtidou-Papadeli C. Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67:541–552.
89. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, Taylor AW, Traber MG, Zimmermann MB. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized

liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr.* 2014;144:193–201.

90. Batista GMS, Rocha HNM, Storch AS, Garcia VP, Teixeira GF, Mentzinger J, Gomes EAC, Velasco LL, Nóbrega ACL, Rocha NG. Ascorbic acid inhibits vascular remodeling induced by mental stress in overweight/obese men. *Life Sci.* 2020;250:117554.

91. Ebrahimi-Mameghani M, Jamali H, Mahdavi R, Kakaei F, Abedi R, Kabir-Mamdooh B. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2016;57:331–342.

92. Most J, Warnke I, Boekschoten MV, Jocken JWE, de Groot P, Friedel A, Bendik I, Goossens GH, Blaak EE. The effects of polyphenol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression in overweight and obese humans. *Adipocyte.* 2018;7:190–196.

93. De Groote D, Van Belleghem K, Devire J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:15–24.

94. Wong RHX, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, Howe PRC. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens.* 2013;31:1819–1827.

95. Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:851–856.

96. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity.* 2011;19:1647–1653.

97. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, Gubili C, Peschos D, Daskalou T, Fikioris N, Simos YV, Kontargiris E, Gianakopoulos X, et al. Effects of α -lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *J Med Food.* 2018;21:1197–1203.

98. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis.* 2011;10:217.

99. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Short-term oral α -lipoic acid does not prevent lipid-induced dysregulation of glucose homeostasis in obese and overweight nondiabetic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301.

100. Mah E, Pei R, Guo Y, Ballard KD, Barker T, Rogers VE, Parker BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, et al. γ -Tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:1291–1299.

101. Mah E, Pei R, Guo Y, Masterjohn C, Ballard KD, Taylor BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, Bruno RS. Greater γ -tocopherol status during acute smoking abstinence with nicotine replacement therapy improved vascular endothelial function by decreasing 8-iso-15(S)-prostaglandin F₂ α . *Exp Biol Med.* 2015;240:527–533.

102. Guertin KA, Grant RK, Arnold KB, Burwell L, Hartline JA, Goodman PJ, Minasian LM, Lippman SM, Klein E, Cassano PA. Effect of long-term vitamin E and selenium supplementation on urine F₂-isoprostanes, a biomarker of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:349–356.

103. Sadeghi-Ardekani K, Haghighi M, Zarrin R. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on cigarette craving and oxidative stress index in heavy-smoker males: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol.* 2018;32:995–1002.
104. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villosi P, Durazzo M, Cavallo-Perin P, Cassader M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem.* 2013;20:1323–1331.
105. Tierney AC, Rumble CE, Billings LM, George ES. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11:1453–88.
106. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:L1005–28.
107. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:978–92.
108. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, Alcaraz MJ, Barbas C, Daiber A, Ghezzi P, León R, López MG, Oliva B, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach. *Pharmacol Rev.* 2018;70:348–83.
109. Meili-Butz S, Niemann T, Fasler-Kan E, Barbosa V, Butz N, John D, Brink M, Buser PT, Zaugg CE. Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits nuclear factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats. *Eur J Pharmacol.* 2008;586:251–8.
110. Kuang Y, Zhang Y, Xiao Z, Xu L, Wang P, Ma Q. Protective effect of dimethyl fumarate on oxidative damage and signaling in cardiomyocytes. *Mol Med Rep.* 2020;22:2783–90.
111. Luo M, Sun Q, Zhao H, Tao J, Yan D. The effects of dimethyl fumarate on atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse model with streptozotocin-induced hyperglycemia mediated by the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element (Nrf2/ARE) signaling pathway. *Med Sci Monit.* 2019;25:7966–75.
112. Sharma A, Rizky L, Stefanovic N, Tate M, Ritchie RH, Ward KW, de Haan JB. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator dh404 protects against diabetes-induced endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:33.
113. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2017;172:139–50.
114. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2013;15:435–42.
115. Landmesser U, Drexler H. Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? *Circulation.* 2002;106:173–5.
116. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:127–30.
117. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:699–705.
118. Zarrabi A, Eftekhari H, Casscells SW, Madjid M. The open-artery hypothesis revisited. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:345–52.

119. Baldus S, Müllerleile K, Chumley P, Steven D, Rudolph V, Lund GK, et al. Inhibition of xanthine oxidase improves myocardial contractility in patients with ischemic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med*. 2006;41:1282–8.
120. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: selectivity and mechanisms for target engagement. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:406–27.
121. Yu L, Yang G, Zhang X, Wang P, Weng X, Yang Y, et al. Megakaryocytic leukemia 1 bridges epigenetic activation of NADPH oxidase in macrophages to cardiac ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2018;138:2820–36.
122. Roth Flach RJ, Su C, Bollinger E, Cortes C, Robertson AW, Opsahl AC, et al. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition. *PLoS ONE*. 2019;14:e0214150.
123. Dao VT, Casas AI, Maghzal GJ, Seredenina T, Kaludercic N, Robledinos-Anton N, et al. Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:1113–29.
124. Tita C, Gilbert EM, Van Bakel AB, Grzybowski J, Haas GJ, Jarrah M, et al. A phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1321–32.
125. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral l-arginine and l-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*. 2019;11:1679.
126. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. *Gene Ther*. 2011;18:1104–10.
127. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012;4:143–59; Erratum in *EMBO Mol Med*. 2017;9:852.
128. Baumann V, Winkler J. miRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents. *Future Med Chem*. 2014;6:1967–84.
129. Guan Y, Song X, Sun W, Wang Y, Liu B. Effect of hypoxia-induced microRNA-210 expression on cardiovascular disease and the underlying mechanism. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4727283.
130. Wang L, Jia Q, Xinnong C, Xie Y, Yang Y, Zhang A, et al. Role of cardiac progenitor cell-derived exosome-mediated microRNA-210 in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23:7124–31.
131. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation*. 2010;122(Suppl 11):S124–31.
132. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2017;38:516–23.
133. Schulte C, Zeller T. MicroRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease-summing up the facts. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:17–36.
134. Cai B, Pan Z, Lu Y. The roles of microRNAs in heart diseases: a novel important regulator. *Curr Med Chem*. 2010;17:407–11.

135. Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, Fedele S, Todaro D, Ferraiuolo G, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4:109–18.
136. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol*. 2016;94:107–21.
137. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci*. 2010;119:87–95.
138. Li YQ, Zhang MF, Wen HY, Hu CL, Liu R, Wei HY, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics*. 2013;68:75–80.
139. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:2765–73.
140. Duan L, Xiong X, Liu Y, Wang J. miRNA-1: functional roles and dysregulation in heart disease. *Mol BioSyst*. 2014;10:2775–82.
141. Polyakova EA, Zarskii MI, Mikhaylov EN, Baranova EI, Galagudza MM, Shlyakhto EV. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2021;322:9–15.
142. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling. *Free Radic Biol Med*. 2013;64:69–77.
143. Li P, Yin YL, Guo T, Sun XY, Ma H, Zhu ML, et al. Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. *Circulation*. 2016;134:1752–65.
144. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *J Biomed Sci*. 2019;26:56.
145. Loyer X, Potteaux S, Vion AC, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou PE, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res*. 2014;114:434–43.
146. Wang Y, Huang Q, Liu J, Wang Y, Zheng G, Lin L, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:30539–51.
147. Wen Z, Huang W, Feng Y, Cai W, Wang Y, Wang X, et al. MicroRNA-377 regulates mesenchymal stem cell-induced angiogenesis in ischemic hearts by targeting VEGF. *PLoS ONE*. 2014;9:e104666.
148. Kim KS, Song CG, Kang PM. Targeting oxidative stress using nanoparticles as a theranostic strategy for cardiovascular diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30:733–46.
149. Lee D, Bae S, Hong D, Lim H, Yoon JH, Hwang O, et al. H₂O₂-responsive molecularly engineered polymer nanoparticles as ischemia/reperfusion-targeted nanotherapeutic agents. *Sci Rep*. 2013;3:2233.
150. Kang C, Gwon S, Song C, Kang PM, Park SC, Jeon J, et al. Fibrin-targeted and H₂O₂-responsive nanoparticles as a theranostic for thrombosed vessels. *ACS Nano*. 2017;11:6194–203.

151. Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, Martinez MD, Brown ME, Murthy N, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction. *Biomaterials*. 2013;34:7790–8.
152. Seshadri G, Sy JC, Brown M, Dikalov S, Yang SC, Murthy N, et al. The delivery of superoxide dismutase encapsulated in polyketal microparticles to rat myocardium and protection from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials*. 2010;31:1372–9.
153. Gray WD, Che P, Brown M, Ning X, Murthy N, Davis ME. N-acetylglucosamine conjugated to nanoparticles enhances myocyte uptake and improves delivery of a small molecule p38 inhibitor for post-infarct healing. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4:631–43.
154. Soumya RS, Vineetha VP, Raj PS, Raghu KG. Beneficial properties of selenium incorporated guar gum nanoparticles against ischemia/reperfusion in cardiomyoblasts (H9c2). *Met Integr Biometal Sci*. 2014;6:2134–47.
155. Wang Y, Li L, Zhao W, Dou Y, An H, Tao H, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. *ACS Nano*. 2018;12:8943–60.
156. Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:159–71.
157. Islam MMT, Shekhar HU. Antioxidant therapy in cardiovascular diseases: still a matter of debate. *Adv Cytol Pathol*. 2017;2:87–8.