

Parte II - Problemas nutricionais brasileiros

21 - Fatores da dieta nas doenças cardiovasculares

Suely Godoy Agostinho Gimeno
Sandra Roberta Gouvea Ferreira

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GIMENO, SGA., and FERREIRA, SRG. Fatores da dieta nas doenças cardiovasculares. In: KAC, G., SICHIERI, R., and GIGANTE, DP., orgs. *Epidemiologia nutricional* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ/Atheneu, 2007, pp. 371-387. ISBN 978-85-7541-320-3. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Fatores da Dieta nas Doenças Cardiovasculares

Suely Godoy Agostinho Gimeno e Sandra Roberta Gouvea Ferreira

A partir da segunda metade do século XX, observaram-se importantes mudanças socioeconômicas e tecnológicas em todo o mundo, com conseqüentes modificações na esperança de vida ao nascer e no estilo de vida; além disso, criou-se uma capacidade sem precedentes de utilizar a ciência para prolongar e melhorar as condições de vida. Nessa transição, a mudança de saúde mais perversa foi a epidemia de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e, entre elas, contribuem para a maior parte dos casos de morte ou incapacidade as Doenças Cardiovasculares (DCV), os cânceres e o Diabetes *Mellitus* (DM) (WHO/FAO, 2003). Mudanças nos hábitos alimentares – caracterizados por dietas com alta densidade energética, elevado consumo de gorduras e do sal de cozinha, deficientes em carboidratos complexos e micronutrientes – e no estilo de vida – caracterizado pelo sedentarismo – contribuem para a atual epidemia de excesso de peso, observada em diversas populações, independentemente do seu grau de desenvolvimento (ver capítulo 25, “Transição nutricional: conceito e características”).

As Doenças Cardiovasculares

A doença aterosclerótica é a principal causa de morte em várias regiões do mundo, sendo particularmente mais prevalente nos países desenvolvidos (Cines et al., 1998). É um processo inflamatório difuso da parede arterial que começa na infância e evolui silenciosamente durante a vida adulta, quando surge mais ou menos precocemente, na dependência da presença de uma série de fatores de risco. Suas manifestações clínicas mais freqüentes e relevantes são a coronariopatia, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) e a doença arterial periférica. Do ponto de vista anatomopatológico, o estreitamento do lúmen arterial inicia-se por acúmulo de lípidos (células espumosas) no endotélio de artérias de grande e médio calibres, a partir do qual se desenvolve processo inflamatório crônico, progressivo, com formação do ateroma, sujeito à erosão e fenômenos tromboembólicos. Anormalidades também nas camadas média e adventícia dessas artérias contribuem para agravar o estreitamento luminal (Cines et al., 1998).

A aterosclerose apresenta etiologia multifatorial; alguns de seus principais fatores predisponentes são o fumo, o DM, a hipercolesterolemia, a Hipertensão Arterial (HA) e a inatividade física (Ross, 1999). Mais recentemente, outros fatores de risco foram incorporados, tais como a obesidade visceral, a Resistência à Insulina (RI), a inflamação subclínica e a hiperhomocisteinemia. Essas anormalidades, de naturezas diversas, podem comprometer a função endotelial, perpetuando a lesão por meio de mecanismo fisiopatogênico comum (Cines et al.,

1998; Ross, 1999). Dessa forma, o estresse oxidativo, a inflamação e o estado pró-trombótico estarão presentes na arteriopatia aterosclerótica instalada, independentemente do seu principal fator desencadeante.

Segundo Yokoyama (2004), o elo entre o estresse oxidativo e o processo aterogênico estabeleceu-se com base nas evidências de oxidação da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) como etapa-chave na formação das células espumosas. As LDL transportam o colesterol dos locais de onde ele é absorvido (intestino) e formado (fígado) para os demais territórios, onde será utilizado para reparar membranas, produzir esteróides e cumprir outras funções. Essa lipoproteína é a principal transportadora do colesterol sérico (70% circulam ligados a ela) e fornecedora deste lipídio para os tecidos extra-hepáticos, por meio da sua ligação ao receptor de LDL na membrana plasmática. Sua remoção (*clearance*) da circulação ocorre por meio da ligação ao seu receptor específico, principalmente nos hepatócitos (75%).

São conhecidos subtipos de LDL, que variam em tamanho, densidade e conteúdo lipídico; com o aumento de sua densidade, observa-se diminuição do diâmetro da partícula. As partículas pequenas e densas são reconhecidas mais aterogênicas do que as maiores e, na literatura, documentaram-se associações entre a concentração sérica de LDL pequenas e densas e o risco de DCV. Tais partículas, quando comparadas às demais, se infiltram mais facilmente na parede arterial e são mais suscetíveis à oxidação (Engler & Engler, 2006). O estresse oxidativo constitui-se em importante mecanismo modificador das LDL, o que compromete sua remoção da circulação e aumenta seu potencial de agressão ao endotélio.

Em concentrações normais, a LDL penetra e sai da camada íntima, mas, em quantidades excessivas, esta lipoproteína se fixa à parede arterial, podendo sofrer oxidação. *In vitro*, a incubação da LDL com células endoteliais e musculares lisas induz modificação oxidativa da LDL e geração de radicais livres (Parthasarathy et al., 1999).

Devido à presença de antioxidantes no plasma, a LDL circulante é habitualmente pouco oxidada. Além disso, LDL modificadas em circulação seriam rapidamente removidas por células dos sinusóides hepáticos que contêm grande quantidade de receptores. Contudo, pode haver algum grau de peroxidação lipídica no plasma, e mínimas quantidades de LDL oxidada podem desencadear rápidas modificações oxidativas e subsequente entrada na camada íntima arterial. *In vivo*, a questão decisiva sobre a oxidação ou não da LDL está relacionada ao balanço entre a magnitude do processo pró-oxidante e a capacidade de defesa contra tais mecanismos. Experimentos em laboratório revelam que substâncias com propriedades antioxidantes tais como a vitamina E têm a capacidade de reduzir a formação de radicais livres pelas LDL modificadas (Ross, 1999; Chilson & Steinberg, 2000). Porém, ainda não é possível afirmar que, em seres humanos, a suplementação com tais substâncias teria um papel protetor sobre o sistema cardiovascular.

Diversos fatores de risco cardiovascular encontram-se comumente agrupados sob o denominador comum da RI. O reconhecimento da freqüente associação de obesidade visceral, intolerância à glicose, HA e dislipidemia (partículas pequenas e densas de LDL, hipertrigliceridemia, níveis baixos de HDL-colesterol) levou à descrição da atualmente denominada Síndrome Metabólica (SM), tendo a RI como principal fator etiopatogênico (ver capítulo 22, “Aspectos epidemiológicos e nutricionais da síndrome metabólica”).

A Epidemia das Doenças Cardiovasculares

As DCV são responsáveis por 30% das mortes em todo o mundo e afetam todos os estratos sociais. Nos Estados Unidos, no ano de 1998, as DCV foram responsáveis por 34% das mortes entre as mulheres e 28,2% entre os homens. Tal cenário também ocorre em países em desenvolvimento, onde as taxas de mortalidade e de morbidade, entre as mulheres, apresentam um incremento continuado, destacando-se, em particular, o aumento no número de casos de HA, AVC e Doença Coronariana (DC) (WHO/FAO, 2003).

No Brasil, dados do Datasus, órgão do Ministério da Saúde (www.datasus.gov.br), mostram que do total de internações ocorridas em todo o país no mês de março de 2006, 9,9% foram por doenças do aparelho circu-

latório; entre aqueles com idade acima de 40 anos, esse valor foi de 22,3% para o sexo masculino e de 22,1% para o feminino. Com relação à mortalidade, do total de óbitos observados no ano de 2003, 27,3% foram decorrentes de doenças do aparelho circulatório, com distribuição semelhante entre os sexos.

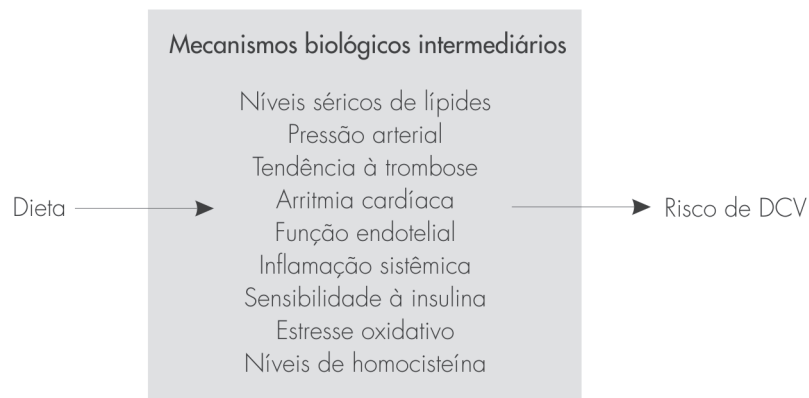
Em países em desenvolvimento, onde a transição epidemiológica avançou, há evidências de reversão do gradiente social, com indivíduos pobres sendo bastante vulneráveis às DCV. Além do aumento na incidência, a ocorrência da doença em idades cada vez menores também contribui para essa epidemia (WHO/FAO, 2003).

O perfil das DCV varia entre os países em desenvolvimento. Aqueles em estágios iniciais da transição têm maior número de casos de cardiopatia reumática, cardiomiopatias infecciosas e nutricionais. A HA surge como problema de saúde pública naqueles países em fase intermediária, contribuindo para a ocorrência de casos de AVC hemorrágico e doença cardíaca hipertensiva, podendo o consumo do sal de cozinha favorecer esse quadro. Em localidades com avançada transição epidemiológica, esses casos são substituídos pelo AVC isquêmico e DC, mais relacionados ao consumo elevado de gorduras e aos níveis aumentados das lipoproteínas séricas, os quais contribuem para a ocorrência da doença aterotrombótica (WHO/FAO, 2003).

Nutrição como Fator de Risco para as Doenças Cardiovasculares

A relação entre a dieta e a DC é investigada há mais de um século. De acordo com revisão da literatura feita por Hu e Willett (2002), Ignatowshi, em 1908, produziu aterosclerose em coelhos por meio de uma dieta rica em colesterol e gordura saturada. Nos anos 50, estudos experimentais mostraram que, em humanos, tanto as gorduras saturadas quanto, em menor extensão, o colesterol dietético aumentavam as concentrações séricas de colesterol. Além disso, estudos epidemiológicos encontraram que concentrações séricas elevadas de colesterol prediziam o risco de DC. Hoje, sabe-se que vários dos clássicos fatores de risco cardiovascular (lipoproteínas séricas, pressão arterial e adiposidade corporal) são influenciados pela dieta habitual (Bertoli et al., 2006) e que os efeitos do hábito alimentar sobre as DCV são mediados por múltiplas vias biológicas, não apenas as concentrações séricas do colesterol (Figura 1).

Figura 1 – Mecanismos pelos quais a dieta pode influenciar o risco de DCV



Fonte: adaptado de Hu & Willett (2002).

O grau de adiposidade corporal, resultado do balanço energético, apresenta uma influência importante no risco de DCV. Os mecanismos pelos quais a obesidade eleva esse risco incluem a RI, hiperglicemia, HA, redução da fração HDL e aumento da LDL do colesterol (Willett, 1998).

Na pesquisa sobre o papel dos diferentes fatores nutricionais no desenvolvimento das DCV, vários aspectos metodológicos devem ser considerados nos estudos e na interpretação dos achados referentes a fatores na dieta:

a) o tipo de estudo (experimental, metabólico, epidemiológico ou ensaio clínico); b) o tipo de variável resposta ou desfecho (morbidade, mortalidade ou variáveis intermediárias, como, por exemplo, a hipertensão arterial); c) problemas na aferição da exposição (dieta), que incluem a ausência de padrão-ouro para a determinação do consumo habitual de alimentos, o uso de tabelas de composição de alimentos, o desconhecimento tanto do tempo necessário para que a exposição possa provocar a doença quanto do tipo de relação que pode existir entre essas variáveis (ou seja, linear, em J, ou em U); d) o fato de a dieta não saudável com frequência ocorrer juntamente com outros comportamentos também não saudáveis; e) o fato de os efeitos da dieta sobre o risco cardiovascular dependerem das alterações tanto do peso corporal quanto dos lípides séricos, da pressão arterial e de fatores inflamatórios e trombóticos. Esses aspectos remetem à questão de quando e como ajustar essas variáveis (variações intermediárias) na avaliação do efeito da dieta sobre as DCV (Willett, 1998).

Nutrientes e Doenças Cardiovasculares

Nas últimas décadas, diversos pesquisadores em todo o mundo investigam o papel da dieta habitual na prevenção das DCV, particularmente no que diz respeito ao consumo de gorduras, carboidratos, fibras, álcool e antioxidantes. Assim, neste capítulo, será dado maior destaque a esses componentes dietéticos.

Gorduras Dietéticas

A maior parte das gorduras naturais é composta por 98 a 99% de triglicérides, e a grande maioria destes é de cadeias longas; o restante inclui traços de mono e diglicérides, ácidos graxos livres, fosfolípídeos e material não saponificável que contém esteróides. Os triglicérides são compostos por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio. Os ácidos graxos podem ter de quatro a trinta átomos de carbono e constituem a parte principal dos triglicérides; podem ser agrupados em saturados (AGS), monoinsaturados (AGM) e poliinsaturados (AGP). O grau de saturação pelo hidrogênio é definido como o número de duplas ligações entre os átomos de carbono na cadeia.

Os AGS não contêm duplas ligações e, geralmente, o comprimento de suas cadeias varia de 12 a 18 átomos de carbono; os mais comuns na dieta são o ácido palmítico, o esteárico, o mirístico e o láurico. Suas principais fontes incluem os laticínios, as carnes de vaca, de cordeiro, de porco e de frango.

Sabe-se que a composição lipídica da membrana celular é regulada pela composição de ácidos graxos da dieta (Haag & Dippenaar, 2005). Os AGS aumentam a concentração da LDL plasmática pela diminuição do catabolismo da LDL; este efeito é mediado tanto pela expressão diminuída do RNAm do receptor LDL quanto pela menor fluidez da membrana (Schaefer, 2002). Além disso, como sugerido por Sooinio e colaboradores (2003), o consumo elevado de alimentos ricos em gorduras saturadas pode induzir a RI, piorando o controle glicêmico.

As relações entre as gorduras da dieta e as DCV, particularmente a DC, são muito investigadas, com associações fortes e consistentes geradas por um vasto corpo de evidências vindas de estudos com animais, epidemiológicos, ensaios clínicos e estudos metabólicos realizados em diferentes populações.

Inicialmente, considerou-se a relação entre as gorduras da dieta como mediada principalmente pelo seu efeito sobre os lípides séricos. De acordo com essa hipótese, o consumo elevado de AGS e colesterol e diminuído de AGP reduz os níveis sanguíneos de colesterol, importante fator causal da placa aterosclerótica (Willett, 1998; WHO/FAO, 2003). Mais recentemente, investigaram-se também os efeitos da gordura dietética sobre a função endotelial e trombose, bem como as relações deste nutriente com a adiposidade corporal e as vias de inflamação.

Em diferentes populações, comprova-se a associação entre as DCV e as concentrações sanguíneas do colesterol total e da sua fração LDL. Identificou-se também a ação protetora da HDL, e a razão entre o colesterol total e a fração HDL surgiu como um forte preditor do risco de DCV. Os níveis sanguíneos de triglicérides também se

mostraram associados diretamente ao risco de doença aterosclerótica e a fenômenos tromboembólicos, embora esta associação não seja tão consistente como a verificada com a colesterolemia. Os efeitos das diferentes gorduras dietéticas sobre o perfil lipídico do plasma constituem o evento-chave na via causal que relaciona a dieta às DCV.

As concentrações de colesterol total no sangue e nos tecidos são influenciadas tanto pela síntese endógena como pela dieta. Laticínios e carnes são as suas principais fontes. O ovo é rico em colesterol, mas, diferentemente dos outros alimentos de origem animal, não fornece AGS. O colesterol da dieta eleva os níveis dessa substância no sangue, porém seu efeito sobre a razão colesterol total/HDL, apesar de desfavorável, é pequeno. Evidências de estudos observacionais que relacionam o colesterol da dieta com as DCV são contraditórias. O limite superior recomendado para a ingestão diária de colesterol é de 300 mg; contudo, como não se trata de nutriente essencial (é sintetizado pelo organismo), sua ingestão deve ser a menor possível.

Em estudos epidemiológicos, tanto o teor total de gorduras da dieta, o consumo excessivo de AGS e de colesterol quanto a baixa ingestão de AGP associam-se consistentemente com maiores taxas de morbi-mortalidade por DCV (McGee et al., 1984; Kushi, Lew & Stare, 1985; Joossens, Geboers & Kesteloot, 1989; Ascherio et al., 1994; Tell et al., 1994; Albert et al., 1998) ou com o melhor perfil metabólico dos indivíduos (Apple et al., 2005; Howard et al., 2006; Nordmann et al., 2006). Estudos com animais ou de intervenção dietética também confirmaram esses achados (Dayton et al., 1968, Frantz Jr. et al., 1989, Watts et al., 1992; De Lorgeril et al., 1994).

Os AGS e os AGM podem ser sintetizados pelo organismo. Os AGP são subdivididos em n-6 e n-3, derivados, respectivamente, dos ácidos linoléico (AL) e α -linolênico (AAL), os quais são essenciais (Lai et al., 2006).

Os AGS, como um grupo, elevam os níveis séricos do colesterol total e da fração LDL. Os ácidos mirístico e láurico têm maior efeito sobre essa elevação que o palmítico, porém tal poder torna-se muito maior quando estes são ingeridos em combinação com o colesterol da dieta. Aparentemente, o ácido esteárico não eleva o colesterol no sangue e é rapidamente convertido, *in vivo*, em ácido oléico.

Estudos metabólicos mostram que os AGS da dieta induzem a uma marcada elevação das frações HDL e LDL. Mudanças na razão colesterol total/HDL nem sempre são acompanhadas de alterações no colesterol total. Na dieta, a substituição de AGS por AGP diminui essa razão, mas quando a troca é feita por carboidratos este efeito não é observado. Uma vez que a substituição de AGS por carboidratos reduz proporcionalmente as frações LDL e HDL, esta tem pouco efeito sobre a razão LDL/HDL; considerando também o aumento que provoca nos níveis séricos de triglicérides, essa mudança na dieta tem pouco efeito sobre o risco de DC. Quando os AGM ou os AGP substituem os AGS, a LDL diminui e a HDL pouco se altera. Mais que isso, a substituição de AGS por AGP pode melhorar a sensibilidade à insulina e o DM tipo 2 (WHO/FAO, 2003; Hu & Willett, 2002).

Uma dieta com baixo teor de gorduras e rica em carboidratos, quando comparada com outra rica em AGM, causa uma pequena queda no HDL, diminuindo a razão colesterol total/HDL. Os AGP são mais efetivos nesse aspecto do que os AGM, e nenhum deles eleva os níveis séricos dos triglicérides.

Gorduras ricas em ácido láurico (frutas tropicais) aumentam significativamente os níveis do colesterol sérico, mas, devido ao seu efeito específico sobre a HDL, a razão entre essas lipoproteínas não se altera. Destaca-se que esses efeitos podem variar com a idade dos indivíduos.

Os ácidos graxos trans são isômeros geométricos de AGM, que assumem configuração semelhante à dos AGS. A hidrogenação parcial (processo no qual são criados os ácidos graxos trans) também remove ácidos graxos essenciais como o AL e o AAL.

Estudos metabólicos mostraram que os trans são mais aterogênicos que os AGS, pois, além de aumentarem os níveis séricos da LDL, diminuem os da fração HDL. Assim, a razão LDL/HDL é maior entre indivíduos que consomem dietas com esses ácidos graxos do que entre aqueles com dieta contendo AGS ou ácido oléico. A maioria dos ácidos graxos trans da dieta vem de óleos industrializados, mas os laticínios e carnes de ruminantes também contêm este nutriente. Sua eliminação da dieta constitui estratégia importante para a prevenção das DCV (Hu & Willett, 2002; WHO/FAO, 2003).

O único AGM da dieta importante, do ponto de vista nutricional, é o ácido oléico, abundante nos óleos de canola, azeite de oliva e nas frutas oleaginosas. As evidências epidemiológicas que relacionam os AGM às DCV são originadas de estudos com a dieta mediterrânea, entre outros. Os AGM reduzem os níveis séricos de glicose e triglicérides em indivíduos com DM tipo 2 e podem diminuir a susceptibilidade da LDL à oxidação.

O ácido araquidônico é um importante AGP n-6. Os ácidos eicosapentanoico (EPA) e o docosaexanoico (DHA) são importantes AGP n-3. Eicosanóides, derivados do ácido araquidônico, têm propriedades metabólicas opostas às das DHA; assim, a dieta deve ser balanceada em AGP n-6 e n-3.

Um aspecto que diferencia o peixe e outros animais marinhos dos terrestres é a presença de EPA e DHA em seus lípidos. Em dietas vegetarianas, é necessária a inclusão de soja e folhas verdes para atender às necessidades de AGP n-3.

Os efeitos biológicos dos AGP n-3 variam em um amplo espectro e incluem melhora do perfil lipídico do plasma, pressão arterial, função cardíaca, função endotelial, ação antiplaquetária e antiinflamatória. O DHA parece ser mais responsável pelos efeitos benéficos do peixe e óleo de peixe sobre os lípidos séricos, a pressão arterial, o débito cardíaco e o controle glicêmico, ao passo que o EPA e DHA diminuem a agregação plaquetária (WHO/FAO, 2003; Engler & Engler, 2006; Hooper et al., 2006).

Estudos mostraram que o consumo de duas ou mais porções de peixe por semana (4 g de ácidos graxos n-3) pode reduzir em 30% o risco de DCV, pois, apesar de elevar os níveis séricos tanto da HDL quanto da LDL, o aumento da LDL, aparentemente, se dá às custas de partículas maiores, menos aterogênicas (Engler & Engler, 2006).

O AAL (ácido graxo ômega-3 encontrado nos óleos de canola e soja) pode, em humanos, ser convertido para EPA e DHA e, assim, contribuir para a prevenção das DC (Hu & Willett, 2002).

A definição das proporções adequadas de AGS, AGM e AGP em relação ao Valor Calórico Total da dieta (VCT) é importante em função de sua forte relação com as DCV, especialmente a DC; contudo, aparentemente, o tipo de gordura é mais importante que a quantidade (a dieta mediterrânea fornece teor de gorduras $\geq 30\%$ do VCT e os indivíduos que a consomem têm menor risco para esse grupo de doenças que os demais).

A redução dos AGS é recomendada por diversas sociedades científicas e órgãos de saúde, mas qual componente deve ser o seu substituto é matéria controversa. Tanto os AGM quanto os AGP melhoram o perfil lipídico, embora os AGP sejam mais efetivos. As recomendações dietéticas americanas indicam que os AGS representem de 7 a 8% do VCT; os AGM, de 13 a 15%; os AGP, de 7 a 10% do VCT, e que as gorduras totais não ultrapassem 30% do VCT (WHO/FAO, 2003). A prevenção (primária ou secundária) das DCV pode ser realizada por meio da redução de alimentos fontes de AGS e da eliminação dos ácidos graxos trans da dieta, com aumento do consumo de alimentos fontes de AGM e AGP e a redução do colesterol.

Carboidratos e Energia

A relação entre os carboidratos e as DCV parece ser mediada por mecanismos indiretos, incluindo sua contribuição para o VCT da dieta e seu efeito sobre o excesso de peso e distribuição da adiposidade corporal, sua influência sobre as concentrações sanguíneas de lípidos, particularmente os triglicérides, e o controle glicêmico (WHO/FAO, 2003; Nordmann et al., 2006).

Dietas com alto teor de carboidratos parecem reduzir os níveis séricos de HDL e aumentar os da LDL pequenas e densas, com impacto adverso sobre a saúde cardiovascular. Tal perfil de lipoproteínas favorece ainda a elevação dos triglicérides plasmáticos. Contudo, não há evidências claras de que o risco cardiovascular seja alterado, de forma independente, pelo teor de carboidratos da dieta, pois a diminuição deste nutriente implica, em contrapartida, o aumento do consumo de lípidos ou proteínas (WHO/FAO, 2003).

O Índice Glicêmico (IG) da dieta pode ser um indicador da influência dos carboidratos no controle glicêmico (dieta com elevado IG piora o controle e está associada com mudanças nos lípides séricos). Alimentos com baixa capacidade de gelatinização do amido (grãos mais compactos), tais como o macarrão, e alto conteúdo de fibras viscosas (por exemplo, cevada, aveia e centeio) têm digestão mais lenta e, assim, menor IG. A carga glicêmica (IG x teor de carboidratos do alimento) é utilizada para representar tanto a qualidade quanto a quantidade do carboidrato consumido e associa-se aos níveis séricos elevados de triglicérides e diminuídos de HDL. Até o momento, os alimentos com baixo IG que podem ser recomendados são as verduras, os legumes e as leguminosas (Hu & Willett, 2002; WHO/FAO, 2003).

Fibra Dietética

São denominadas fibras dietéticas uma mistura heterogênea de polissacarídeos e lignina que não pode ser degradada por enzimas endógenas de animais vertebrados. Podem ser solúveis em água (pectinas, gomas, mucilagens e algumas hemiceluloses) ou insolúveis (celulose e outras hemiceluloses). As fibras solúveis que têm propriedade de formar gel podem ser também chamadas de viscosas (Erkkilä & Lichtenstein, 2006).

Há evidências de que dietas ricas em fibras alimentares podem prevenir o aparecimento do DM e, possivelmente, de suas complicações (WHO/FAO, 2003). Seu efeito pode ser mediado pela digestão e absorção lenta dos carboidratos, o que leva à redução da demanda de insulina. Frutas, verduras, legumes, grãos e cereais integrais são as principais fontes de fibras na dieta.

Resultados de estudos experimentais com animais e de intervenção clínica mostram que a ingestão elevada de fibras viscosas pode reduzir as concentrações séricas de LDL; Wu e colaboradores (2002) atribuem esse fato à sua solubilidade e sua capacidade de se ligar ao ácido biliar e inibir a síntese de colesterol, provavelmente após fermentação no cólon intestinal.

A maioria das fibras solúveis diminui as concentrações séricas de colesterol total e LDL sem afetar as de HDL. O consumo de fibras, quando comparado ao de outros componentes da dieta, é melhor preditor do ganho de peso, dos níveis séricos de insulina, triglicérides, HDL, LDL e fibrinogênio; contudo, esse resultado pode ocorrer devido ao efeito exercido por outros determinantes da saúde cardiovascular. Recomenda-se, atualmente, de 25 a 30 gramas de ingestão diária de fibras (Erkkilä & Lichtenstein, 2006).

Antioxidantes

Oxidantes são produtos do metabolismo aeróbio normal e de resposta inflamatória; constituem um grupo diverso tanto do ponto de vista químico quanto de comportamento e, até o momento, não se sabe ao certo quais deles seriam importantes para o desenvolvimento de diversas DCNT. De forma semelhante, os antioxidantes formam um grupo de componentes com diferentes propriedades; eles atuam inibindo a formação de oxidantes ou, quando estes se formam, interrompem sua ação e reparam o dano resultante.

Uma estratégia possível para prevenir a DCV seria a de utilizar antioxidantes que atuassem ou inibindo a oxidação da LDL ou modificando a suscetibilidade ou a resistência desta lipoproteína aos oxidantes (Tribble, 1999). Porém, até o momento, os resultados de intervenções nessa linha em seres humanos não são muito animadores. Recentemente, Bleys e colaboradores (2006) mostraram, após a realização de metanálise que incluiu diversos estudos do tipo ensaio clínico com alocação aleatória dos indivíduos, que a suplementação de antioxidantes (vitaminas C, E, β -caroteno ou selênio) não alterou o curso da progressão da aterosclerose em humanos.

A oxidação da LDL por radicais livres é resultado de uma captação anormal da LDL por macrófagos na parede das artérias, que acelera o processo aterosclerótico. Antioxidantes dietéticos, tais como as vitaminas C

(ácido ascórbico), E (α -tocoferol) e o β -caroteno (provitamina A), podem retirar diretamente os radicais livres (quelantes). Tais mecanismos sugerem que a ingestão aumentada ou a suplementação com esses nutrientes poderia proteger contra lesões vasculares. Essas evidências provêm especialmente de resultados de estudos observacionais, mas os achados de ensaios clínicos com suplementos são desapontadores (WHO/FAO, 2003).

O sistema de defesa antioxidante inclui componentes tanto endógenos como exógenos que atuam sobre as lipoproteínas e, em nível molecular, protegendo a membrana celular e o DNA contra o efeito danoso dos radicais livres. Antioxidantes endógenos são enzimas naturalmente presentes no organismo, e os exógenos entram no organismo pela dieta (Rauma & Mykkanen, 2000).

O papel de componentes dietéticos, tais como a vitamina C, E e o β -caroteno, recebem atenção especial no que diz respeito à prevenção das DCV. O enriquecimento *in vitro* da LDL com vitamina E aumenta a resistência desta lipoproteína à oxidação, mas o mesmo não se observa para o β -caroteno (Tribble, 1999; Ricciarelli, Zingg & Azzi, 2001).

Resultados de diferentes estudos epidemiológicos mostram associações entre a diminuição de morbidade e mortalidade por DCV e a ingestão (ou o nível sérico) de antioxidantes, tais como as vitaminas C e E. Na maior parte das vezes, a ingestão de antioxidantes (via alimentação ou suplementação medicamentosa) esteve associada a menor risco de desenvolver a doença (Gale et al., 1995; Klipstein-Grobusch et al., 1999; Tribble, 1999; Hirvonen et al., 2000; Liu et al., 2000, 2001; Johnsen et al., 2003; Chattopadhyay & Bandyopadhyay, 2006).

A vitamina C é um agente redutor (doador de elétrons) e quelante de radicais livres; a vitamina E pode se concentrar no interior da camada fosfolipídica da membrana celular e reagir com radicais peróxido lipídico e superóxido, interrompendo, assim, a cadeia de reações de peroxidação lipídica, prevenindo o dano ao tecido (Mooradian et al., 1994; Wen et al., 1996). Após revisão do tema, Ness e Powles (1997) afirmaram que, embora os achados nulos possam estar subrelatados na literatura, os resultados dos estudos publicados são consistentes com um forte efeito protetor do consumo freqüente de frutas e vegetais para o AVC e um efeito moderado para a DC. Os autores sugerem que investigações sejam realizadas também em termos de alimentos, e não apenas de nutrientes.

Dados do *Nurses Health Study*, no qual mais de 85 mil mulheres foram acompanhadas por um período de até oito anos, revelaram, mesmo após o ajuste simultâneo para a idade e o hábito de fumar, menor risco de desenvolver DCV entre aquelas com maior consumo de vitamina E, quando comparadas às demais (Stampfer et al., 1993). Rimm e colaboradores (1993) encontraram resultados semelhantes com base na coorte do *Health Professionals Follow-up Study*, com seguimento de mais de 39 mil homens por cerca de 14 anos. Os autores também relataram – apenas entre os indivíduos fumantes ou ex-fumantes – efeito protetor estatisticamente significativo do β -caroteno. Esses achados foram consistentes com os observados em outros estudos que também relataram existência de associação entre o menor risco de DCV e o consumo de β -caroteno ou outros carotenóides, particularmente em fumantes (Gey et al., 1993; Knekt et al., 1994; Morris, Kritchvsky & Davis, 1994; Gaziano et al., 1995; Kushi et al., 1996; Tavani et al., 1997; Kritchevsky et al., 1998). Nenhum desses estudos encontrou relação entre o consumo de vitamina C e a redução do risco de DCV. Posteriormente, Ascherio e colaboradores (1999), também utilizando dados da coorte do *Health Professionals Follow-up Study*, não encontraram relação entre o consumo de vitamina E, C e de vários carotenóides e a ocorrência de AVC entre homens americanos.

Embora estudos epidemiológicos observacionais embasem os benefícios à saúde dos antioxidantes (Enstrom, Kanim & Kelvin, 1992; Will, Ford & Bowman, 1998; Ford et al., 1999, 2003), os resultados dos estudos do tipo ensaio clínico que utilizaram terapia com antioxidantes são controversos. Contudo, até o presente momento, realizaram-se poucas pesquisas desse tipo com grande número de indivíduos; o maior deles foi o *ATBC Study* (Tornwall et al., 2004), em que, apesar de o principal objetivo ter sido avaliar o efeito de vitaminas antioxidantes sobre o câncer de pulmão, os pesquisadores também relataram seus efeitos sobre a DCV; tanto para o câncer de pulmão como para as DC, os autores não observaram redução no risco, após vários anos de acompanhamento.

Mais do que isso, tanto para a vitamina E como para o β -caroteno, ocorreu um aumento na chance de morrer por AVC hemorrágico e por câncer de pulmão, respectivamente.

Hennekens e colaboradores (1996), após 12 anos de acompanhamento de indivíduos recebendo suplementação com o β -caroteno, não observaram efeito desta vitamina sobre a incidência de câncer e de DCV. Lonn e colaboradores (2002) não observaram benefícios sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares e de nefropatia após 4,5 anos de utilização de suplementação com 400 UI (Unidades Internacionais) por dia de vitamina E em indivíduos com alto risco para DCV, quando comparados aos que utilizaram placebo; Hodis e colaboradores (2002) observaram resultados semelhantes. Apenas um ensaio clínico mostrou redução no risco de DCV após suplementação com vitamina E (Stephens et al., 1996).

Apesar de a vitamina E aumentar a resistência da LDL à oxidação e diminuir a citotoxicidade da LDL oxidada, uma dificuldade em relacionar seu efeito à aterosclerose pode estar no fato de que esta doença envolve não apenas a formação da placa, mas também sua ruptura com trombose (Diaz et al., 1997). Chisolm e Steinberg (2000) sugerem ainda que talvez seja necessário o uso de antioxidantes mais potentes com diferentes distribuições nos tecidos. Além disso, é provável que o início da suplementação com antioxidantes deva ocorrer precocemente, antes do início das lesões, e por longos períodos. Jha e colaboradores (1995) chamam a atenção para o fato de que, ao passo que os estudos epidemiológicos focalizaram o hábito alimentar por vários anos ou até mesmo por décadas, os ensaios clínicos utilizam a suplementação com vitaminas por um período mais curto.

Os resultados de estudos de prevenção secundária são mais consistentes em apontar benefícios das vitaminas antioxidantes (Wen et al., 1996; Antoniades et al., 2004; Kinlay et al., 2004). Stephens e colaboradores (1996) testaram os efeitos de altas doses de α -tocoferol (400 ou 800 UI por dia) sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com coronariopatia diagnosticada por cinecoronariografia e encontraram associação inversa entre as concentrações dessa vitamina e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio e todos os eventos cardiovasculares em conjunto, mas não se observou impacto na mortalidade.

O possível efeito protetor da vitamina C contra a HA é abordado no capítulo 23 deste livro, “Fatores nutricionais e hipertensão arterial”.

Explicações para os resultados discordantes entre os diferentes estudos incluem ausência do controle do efeito de confusão exercido por outros fatores; interação (entre antioxidantes ou com outros nutrientes); isômeros com atividades diferentes no alimento e no suplemento; dissociação temporal entre os níveis sanguíneos de antioxidantes lipossolúveis quando ingeridos com gorduras na refeição e os níveis verificados quando da administração em pílula uma vez ao dia.

Folato

Folato é o termo genérico usado para componentes que têm estrutura e função semelhantes às do ácido fólico. Os mamíferos não têm a enzima necessária para sintetizar o folato e, assim, dependem inteiramente da dieta para obtê-lo. Boas fontes deste nutriente incluem os vegetais de folhas verdes, os legumes, os cogumelos e o fígado. Os alimentos crus, quando comparados aos cozidos, têm maior quantidade de folato devido ao processo de hidrólise desta vitamina durante a cocção. Nos alimentos, o folato está presente sob a forma de poliglutamato, e sua biodisponibilidade é de aproximadamente 50% daquela observada para a forma sintética, o monoglutamato (Moat et al., 2004).

O folato facilita a transferência de unidades de carbono em diversas reações biossintéticas, tais como a síntese de purinas e pirimidina, a regeneração de metionina e o metabolismo de aminoácidos. A ingestão adequada de folato é vital para a divisão e para a homeostase celular, para a produção do DNA e a regulação do metabolismo (Moat et al., 2004).

A relação entre o folato e as DCV é explorada devido ao seu efeito sobre a homocisteína, considerada fator de risco independente para DC e, provavelmente, AVC, mas os resultados de estudos publicados são controversos (Bleys et al., 2006). O ácido fólico é necessário para a metilação da homocisteína para metionina. Níveis séricos diminuídos de folato estão associados com concentração aumentada de homocisteína; a suplementação com folato reduz esses níveis (WHO/FAO, 2003).

A homocisteína é um aminoácido sulfidril formado durante a conversão de metionina para cistina, que pode ser tóxica para o endotélio; é pró-trombótica, estimula a produção de colágeno e diminui a disponibilidade de óxido nítrico. Resultados de estudos populacionais mostram que, em geral, seus níveis séricos são maiores entre indivíduos do sexo masculino, apresentam correlação positiva com a idade, com os níveis séricos de albumina, de creatinina e de ácido úrico, e negativa com as concentrações sanguíneas de folato e vitaminas B₆ (piridoxina) e B₁₂. Aparentemente, a concentração de homocisteína é afetada pelo hábito de fumar e pelo consumo de café e de bebidas à base de cola (Lussier-Cacan et al., 1996; Giles et al., 1999; Rasmussen et al., 2000; Jacques et al., 2001).

Em estudos populacionais, os valores plasmáticos de homocisteína são inversamente associados aos níveis plasmáticos de folato, mesmo entre os valores considerados normais. Situação semelhante é observada em relação à quantidade de folato ingerida pelos indivíduos. Entretanto, as associações entre as concentrações de homocisteína e os valores das vitaminas B₆ e B₁₂ são fracas.

O folato pode reduzir os níveis séricos de homocisteína de forma eficiente, mas o mesmo não é observado em relação às vitaminas B₆ e B₁₂. Há evidências de que a riboflavina (vitaminas B₂) é também um determinante das concentrações de homocisteína (Hustad et al., 2000; Moat et al., 2004). Baró e colaboradores (2003) observaram que, após suplementação com leite enriquecido com AGP, ácido oléico, ácido fólico e vitaminas E e B₆, houve redução dos níveis séricos de homocisteína e melhora do perfil de risco cardiovascular.

A primeira evidência de que concentrações elevadas de homocisteína aumentavam o risco de DCV datam de 1969, com estudo realizado por McCully. A hiperhomocisteinemia pode ser consequência de deficiência de folato, de vitamina B₁₂ ou de enzimas envolvidas na via de remetilação desse aminoácido. Sabe-se que concentrações elevadas de homocisteína induzem à formação de PH e de LDL oxidada e podem ser citotóxicas para as células endoteliais. O tratamento com ácido fólico pode favorecer a reversão desse quadro (Cines et al., 1998; Ross, 1999; Spencer et al., 2004).

Alguns autores afirmam que a elevação dos níveis sanguíneos de homocisteína pode ser consequência da aterosclerose, considerando que a função renal comprometida pela doença na artéria renal contribui para a elevação dos níveis de homocisteína. De qualquer forma, se a hiperhomocisteinemia atua na promoção da trombose, a intervenção com folato torna-se atraente. Evidências recentes sugerem que a elevação da homocisteinemia resulta em disfunção endotelial, efeito que pode ser revertido com suplementação oral de folato. Sugeriu-se, ainda, que o folato poder ter efeito antioxidante. Em um ensaio clínico feito com cinquenta indivíduos com DC, Doshi e colaboradores (2004) observaram, após a administração por seis semanas de 5 mg por dia de ácido fólico (ou vitamina B₉), aumento na biodisponibilidade do óxido nítrico, mas não encontraram relação com outros marcadores da função endotelial (fator Van Willebrand, selectina-E e trombomodulina). Moat e colaboradores (2004) concordam que altas doses de ácido fólico poderiam amenizar a disfunção endotelial em indivíduos assintomáticos e com hiperhomocisteinemia.

Em suma, as evidências acumuladas sugerem que o ácido fólico pode: a) prevenir a disfunção endotelial; b) reduzir a concentração plasmática de homocisteína; c) ser quelante de radicais superóxido, d) inibir a oxidação da LDL; e) tanto estabilizar quimicamente a tetraidrobiopterina quanto regenerar esse co-fator de sua forma inativa (BH₂).

Outros

Flavonóides e Outros Fitoquímicos

Flavonóides são antioxidantes polifenólicos que estão presentes em diversos alimentos de origem vegetal (chá, maçã e alho, por exemplo). Dados de diversos estudos indicam a existência de associação inversa entre o teor de flavonóides da dieta e o risco de DCV e, provavelmente, de AVC, contudo não se deve descartar o eventual efeito de confusão por outros fatores, que pode explicar a discordância entre os resultados encontrados na literatura.

Frutas e vegetais também contêm outros fitoquímicos que podem ter propriedades protetoras (fitoestrógenos, sulfido), entretanto, até o momento, não está claro seu papel em relação às DCV.

Alguns Minerais

A elevação da pressão arterial é o principal fator de risco para as DCV, especialmente AVC. Dos muitos fatores de risco dietéticos associados à HA, o papel de minerais, tais como o sódio, o potássio, o cálcio e o magnésio, merece destaque (ver capítulo 23, “Fatores nutricionais e hipertensão arterial”).

Diversos autores sugerem que vários outros minerais, entre eles o selênio, o cobre, o zinco e o magnésio, podem atuar como protetores contra as DCV, dada sua atuação como co-fatores de enzimas com atividade antioxidante, como, por exemplo, a glutadiona peroxidase e o superóxido dismutase (Mooradian et al., 1994; Willett, 1998; Tribble, 1999).

Alimentos e Doenças Cardiovasculares

Investigações que adotaram a abordagem alimento (ou grupo de alimentos) *versus* aparecimento de DCV mostraram que o consumo elevado de frutas e outros vegetais promovem benefícios à saúde, particularmente em relação à sua capacidade de diminuir os níveis de pressão arterial (WHO/FAO, 2003). Joshipura e colaboradores (1999), utilizando dados do *Nurses Health Study* e do *Health Professionals Follow-up Study* observaram, após seguimento médio de 8 e 14 anos, respectivamente, que o maior consumo de frutas (em especial as cítricas) e outros vegetais (verduras cruas e de folhas verdes) associou-se ao menor risco de AVC isquêmico. Atribuiu-se tal fato ao elevado conteúdo de potássio, folato, fibras, flavonóides e vitaminas desses alimentos.

Outros efeitos positivos quanto à diminuição do risco cardiovascular registrados na literatura estão relacionados a: 1) a substituição de carne vermelha por frango ou peixe (Hu & Willett, 2002); 2) o consumo aumentado de frutas oleaginosas – fonte de fibras, AGM e AGP que reduzem os níveis séricos de LDL (Hu & Willett, 2002) e 3) a ingestão de soja e derivados (alimento rico em isoflavonas – estrógeno vegetal), que diminui o colesterol total e a fração LDL sem alterar os níveis séricos de HDL e de triglicérides).

Sabe-se que o consumo elevado de álcool é importante fator de risco para a saúde, porém sua ingestão em pequenas quantidades pode ser benéfica, especialmente na prevenção das DCV (Fuchs et al., 2004; Tolstrup et al., 2006). Rumpler e colaboradores (1999) destacam que o consumo moderado de álcool, assim como dietas com baixo teor de gorduras, particularmente em AGS, pode reduzir a incidência de DCV. Segundo os autores, esse impacto se deve, em grande parte, aos seus efeitos sobre os lípidos e as lipoproteínas séricas; ao passo que dietas pobres em gorduras podem reduzir os níveis sanguíneos de colesterol total e da fração LDL, o consumo de álcool pode tanto reduzir os níveis de LDL quanto aumentar os de HDL.

Considera-se o consumo moderado de álcool, definido por Hu, Manson e Willet (2001) como a ingestão de cerca uma dose de bebida alcoólica ao dia, fator de proteção para o DM. Os resultados de um estudo de coorte, realizado com 84.941 mulheres acompanhadas por 16 anos, mostraram que o excesso de peso no início

do seguimento foi o preditor mais importante para o DM; além dele, foram também importantes a ausência do consumo de álcool, o sedentarismo, o tabagismo, a dieta rica em lípides e pobre em fibras (Hu, Manson & Willett, 2001).

Padrões Alimentares e Doenças Cardiovasculares

A dieta mediterrânea, em diferentes estudos, associa-se ao menor risco cardiovascular. Baseia-se em menor consumo de carnes e derivados, elevado consumo de legumes, cereais, frutas e outros vegetais, moderado consumo de álcool e laticínios, sendo o óleo de oliva, conhecido por ter elevada razão entre AGM e AGS, utilizado no preparo dos alimentos (Engler & Engler, 2006). Resultados semelhantes são também relatados para a dieta vegetariana e para a dieta típica japonesa (consumo reduzido de açúcar e gorduras e elevado de soja e peixe, porém também elevado em sal de cozinha) (WHO/FAO, 2003).

Em contrapartida, a dieta tipicamente ocidental, caracterizada pelo alto consumo de carnes vermelhas e processadas, frituras, açúcares e grãos refinados, está associada ao maior risco cardiovascular, independentemente de outros fatores de risco (estilo de vida) (Hu & Willett, 2002).

Considerando o fato de que a prevenção das DCV, baseada em mudanças no estilo de vida, não é factível em um curto intervalo de tempo, Wald e Law (2003) aventaram hipoteticamente uma estratégia de prevenção das DCV baseada na chamada polipílula, que, composta por seis substâncias (estatina, aspirina, ácido fólico, mais a combinação de três drogas redutoras da pressão arterial), seria capaz de reduzir cerca de 80% dos casos dessas doenças. Em contraponto, Franco e colaboradores (2004) propuseram a polirrefeição, com efeito semelhante ao da polipílula, composta pela ingestão diária de 114 g de peixes de águas profundas (ricos em ácidos graxos ômega-3), 150 ml de vinho, 100 g de chocolate, 400 g de frutas e outros vegetais, 68 g de frutas oleaginosas e 2,7 gramas de alho. Porém, Lennie (2006) comenta que a proposta da polirrefeição para se contrapor à polipílula, apesar de atraente, ignora o fato de que o efeito do consumo de determinados alimentos não pode ser considerado isoladamente, pois a dieta habitual consiste em um conjunto de elementos que atuam de forma sinérgica.

Considerações Finais

Como mostraram Hu e Willett (2002), numerosos aspectos do tema dieta e DCV permanecem sem esclarecimento. Desses aspectos, alguns dos principais são: a) qual a quantidade adequada de AGM e AGP (pois uma dieta rica em AGP pode aumentar o risco de câncer); b) qual a proporção ideal entre ácidos graxos ômega-3 e 6; c) qual a quantidade e o tipo de proteína na dieta, pois sabe-se que a ingestão elevada de proteínas (24% *vs* 15%) diminui significativamente o risco cardiovascular e, para evitar o aumento de AGS, as principais fontes de proteína na dieta devem ser as frutas oleaginosas, leguminosas, frango e peixes; d) apesar de promissor, permanece incerto o papel dos fitoquímicos e antioxidantes na prevenção da DCV; e) o papel de minerais, tais como o selênio, cálcio, magnésio e zinco, no risco cardiovascular permanece inconclusivo. A maioria dos estudos que aborda o tema é do tipo ecológico ou caso-controle. São necessários mais estudos do tipo coorte ou ensaios clínicos com desfechos clínicos.

Sabe-se que pelo menos três estratégias são efetivas na redução do risco cardiovascular: a) substituir AGS e trans por AGM ou AGP; b) aumentar o consumo de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3 (peixes ou vegetais); c) dieta rica em frutas, vegetais, frutas oleaginosas, cereais integrais, com consumo reduzido de carboidratos refinados.

Além disso, a obesidade é uma importante condição pela qual a dieta interfere no risco cardiovascular. Entretanto, a relação entre a dieta, especialmente a gordura dietética, e a obesidade permanece controversa.

Embora a redução de calorias seja recomendada para a perda de peso, não existem evidências oriundas de ensaios clínicos de longa duração sobre este benefício *per se*. O excesso de calorias (quer proveniente de gorduras, quer de carboidratos) induz ao ganho de peso, que agrava o risco cardiovascular por diversos mecanismos. É possível que uma dieta hipocalórica, com teor moderado de gorduras, restringindo as saturadas e trans, que permita maior variedade para a escolha dos alimentos, propicie maior adesão e traga mais benefícios a longo prazo do que uma dieta hipogordurosa ou aquelas muito restritas em carboidratos.

Referências

- ALBERT, C. M. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama*, 279: 23-29, 1998.
- ANTONIADES, C. et al. Vascular endothelium and inflammatory process in patients with combined type 2 diabetes *mellitus* and coronary atherosclerosis: the effect of vitamin C. *Diabetic Medicine*, 21: 552-558, 2004.
- APPLE, L. J. et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart Randomized Trial. *Jama*, 294: 2.455-2.464, 2005.
- ASCHERIO, A. et al. Acute myocardial infarction/antiplatelet and thrombolytic therapy: *trans* fatty acid intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 89: 94-101, 1994.
- ASCHERIO, A. et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in United States. *Annals of Internal Medicine*, 130: 963-970, 1999.
- BARÓ, L. et al. n-3 Fatty acids plus oleic and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clinical Nutrition*, 22: 175-182, 2003.
- BERTOLI, S. et al. Nutritional status and dietary patterns in disabled people. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 16: 100-112, 2006.
- BLEYS, J. et al. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89: 880-887, 2006.
- CHATTOPADHYAY, A. & BANDYOPADHAY, D. Vitamin E in prevention of ischemic heart disease. *Pharmacology Report*, 58: 179-187, 2006.
- CHISOLM, G. M. & STEINBERG, D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radical Biology and Medicine*, 28: 1.815-1.826, 2000.
- CINES, D. B. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*, 91: 3.527-3.561, 1998.
- DAYTON, S. et al. Controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerosis complications. *The Lancet*, 2: 1.060-1.062, 1968.
- DE LORGERIL, M. et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *The Lancet*, 343: 1.454-1.459, 1994.
- DIAZ, M. N. et al. Mechanism of disease: antioxidants and atherosclerotic heart disease. *New England Journal of Medicine*, 337: 408-416, 1997.

- DOSHI, S. N. et al. Short-term high-dose folic acid does not alter markers of endothelial cell damage in patients with coronary heart disease. *International Journal of Cardiology*, 94: 203-207, 2004.
- ENGLER, M. M. & ENGLER, M. B. Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 21: 17-24, 2006.
- ENSTROM, J. E.; KANIM, L. E. & KELVIN, M. A. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology*, 3: 194-202, 1992.
- ERKKILA, A. T. & LICHTENSTEIN, A. H. Fiber and cardiovascular disease risk: how strong is the evidence? *Journal of Cardiovascular Nursing*, 21: 3-8, 2006.
- FORD, E. S. et al. Diabetes *mellitus* and serum carotenoids: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, 149: 168-176, 1999.
- FORD, E. S. et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, 52: 2.346-2.352, 2003.
- FRANCO, O. H. et al. The polymeal: more nature, safer, and probably tastier (than polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *British Medical Journal*, 329: 1.447-1.450, 2004.
- FRANTZ JR. I. D. et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk: the Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*, 9: 129-135, 1989.
- FUCHS, F. D. et al. Association between alcoholic beverage consumption and incidence of coronary heart disease in whites and blacks. *American Journal of Epidemiology*, 160: 466-474, 2004.
- GALE, C. R. et al. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *British Medical Journal*, 310: 1.563-1.566, 1995.
- GAZIANO, J. M. et al. A prospective study of consumption of carotenoids in fruits and vegetables and decreased cardiovascular mortality in the elderly. *Annals of Epidemiology*, 5: 255-260, 1995.
- GEY, K. F. et al. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *American Journal of Clinical Nutrition*, 57: 787-795, 1993.
- GILES, W. H. et al. Distribution and correlates of elevated total homocysteine: the stroke prevention in young women study. *Annals of Epidemiology*, 9: 307-313, 1999.
- HAAG, M. & DIPPENAAR, N. G. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Medical Science Monitor*, 11: RA359-367, 2005.
- HENNEKENS, C. H. et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 334: 1.145-1.149, 1996.
- HIRVONEN T. et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke*, 31: 2.301-2.306, 2000.
- HODIS, H. N. et al. Alpha-tocopherol supplementation in health individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis. *Circulation*, 106: 1.453-1.459, 2002.
- HOOPER, L. et al. Risk and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review. *British Medical Journal*, 332: 752-760, 2006.

- HOWARD, B. V. et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *Jama*, 295: 655-665, 2006.
- HU, F. B. & WILLETT, W. C. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *Jama*, 288: 2.569-2.578, 2002.
- HU, F. B.; MANSON, J. E. & WILLETT, W. C. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 20: 5-19, 2001.
- HUSTAD, S. et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clinical Chemistry*, 46: 1.065-1.071, 2000.
- JACQUES, P. F. et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73: 613-621, 2001.
- JHA, P. et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Annals of Internal Medicine*, 123: 860-872, 1995.
- JOHNSEN, S. P. et al. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78: 57-64, 2003.
- JOOSSENS, J. V.; GEBOERS, J. & KESTELOOT, H. Nutrition and cardiovascular mortality in Belgium. *Acta Cardiologica*, 44: 157-169, 1989.
- JOSHIPURA, K. J. et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *Jama*, 282: 1.233-1.239, 1999.
- KINLAY, S. et al. Long-term effect of combined vitamin E and C on coronary and peripheral endothelial function. *Journal of the American College of Cardiology*, 43: 626-634, 2004.
- KLIPSTEIN-GROBUSCH, K. et al. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69: 261-266, 1999.
- KNEKT, P. et al. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *American Journal of Epidemiology*, 139: 1.180-1.190, 1994.
- KRITCHEVSKY, S. B. et al. Provitamin A carotenoid intake and carotid artery plaques: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68: 726-733, 1998.
- KUSHI, L. H.; LEW, R. A. & STARE, R. J. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *New England Journal of Medicine*, 312: 811-820, 1985.
- KUSHI, L. H. et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 334: 1.156-1.162, 1996.
- LAI, C. Q. et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 113: 2.062-2.070, 2006.
- LENNIE, T. A. Current perspectives in nutrition and cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 21: 1-2, 2006.
- LIU, S. et al. Fruits and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72: 922-928, 2000.

- LIU, S. et al. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *International Journal of Epidemiology*, 30: 130-135, 2001.
- LONN, E. et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes. Results of the Hope Study and Micro-Hope Substudy. *Diabetes Care*, 25: 1.919-1.927, 2002.
- LUSSIER-CACAN, S. et al. Plasma total homocysteine in biological traits. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64: 587-593, 1996.
- MCCULLY, K. S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *American Journal of Pathology*, 56: 111-128, 1969.
- MCGEE, D. L. et al. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *American Journal of Epidemiology*, 119: 667-677, 1984.
- MOAT, S. J. et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *Journal of Nutrition Biochemistry*, 15: 64-79, 2004.
- MOORADIAN, A. D. et al. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care*, 17: 464-479, 1994.
- MORRIS, D. L.; KRITCHVSKY, S. B. & DAVIS, L. E. Serum carotenoids and coronary heart disease: the lipid research clinics coronary primary prevention trial and follow-up study. *Jama*, 272: 1.439-1.441, 1994.
- NESS, A. R. & POWLES, J. W. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *International Journal of Epidemiology*, 26: 1-13, 1997.
- NORDMANN, A. J. et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 166: 285-293, 2006.
- PARTHASARATHY, S. et al. Oxidants and antioxidants in atherogenesis: an appraisal. *Journal of Lipid Research*, 40: 2.143-2.157, 1999.
- RASMUSSEN, L. B. et al. Folate intake, lifestyle factors, and homocysteine concentrations in younger and older women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72: 1.156-1.163, 2000.
- RAUMA, A. L. & MYKKANEN, H. Antioxidant status in vegetarians versus omnivores. *Nutrition*, 16: 111-119, 2000.
- RICCIARELLI, R.; ZINGG, J. M. & AZZI, A. Vitamin E: protective role of a Janus molecule. *The FASEB Journal*, 15: 2.314-2.325, 2001.
- RIMM, E. B. et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New England Journal of Medicine*, 328: 1.450-1.456, 1993.
- ROSS, R. Mechanisms of disease: atherosclerosis: an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340: 115-126, 1999.
- RUMPLER, W. V. et al. Changes in women's plasma lipid and lipoprotein concentrations due to moderate consumption of alcohol are affected by dietary fat level. *Journal of Nutrition*, 129: 1.713-1.717, 1999.
- SCHAEFER, E. J. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75: 191-212, 2002.
- SOINIO, M. et al. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26: 619-624, 2003.

- SPENCER, C. G. C. et al. Lip GYH. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in high risk hypertensive: a sub study of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. *International Journal of Cardiology*, 94: 293-300, 2004.
- STAMPFER, M. J. et al. Vitamin E consumption and the risk of cardiovascular disease in women. *New England Journal of Medicine*, 328: 1.444-1.449, 1993.
- STEPHENS, N. G. et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *The Lancet*, 347: 781-786, 1996.
- TAVANI, A. et al. Beta-carotene intake and risk of non-fatal acute myocardial infarction in women. *European Journal of Epidemiology*, 13: 631-637, 1997.
- TELL, G. S. et al. Dietary fat intake and carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (Aric) Study. *American Journal of Epidemiology*, 139: 979-989, 1994.
- TOLSTRUP, J. et al. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. *British Medical Journal*, 332: 1.244-1.248, 2006.
- TORNWALL, M. E. et al. Effect of α -tocopherol and β -carotene supplementation on coronary heart disease during 6-year post-trial in the ATBS study. *European Heart Journal*, 25: 1.171-1.178, 2004.
- TRIBBLE, D. L. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E and beta-carotene. *Circulation*, 99: 591-595, 1999.
- WALD, N. J. & LAW, M. R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *British Medical Journal*, 326: 1.419, 2003.
- WATTS, G. F. et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (Stars). *The Lancet*, 339: 563-569, 1992.
- WEN, Y. et al. Lipid peroxidation and antioxidant vitamins C and E in hypertensive patients. *Ireland Journal of Medicine*, 165: 210-212, 1996.
- WILL, J. C.; FORD, E. S. & BOWMAN, B. A. Serum vitamin C concentrations and diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Clinical Nutrition*, 70: 49-52, 1998.
- WILLET W. *Diet and Coronary Heart Disease in Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1998.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). Joint WHO/FAO Expert Consultation. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Geneva: WHO/FAO, 2003. (WHO Technical Report Series, 916)
- WU, T. et al. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology*, 155: 65-71, 2002.
- YOKOYAMA, M. Oxidant stress and atherosclerosis. *Current Opinion on Pharmacology*, 4: 110-115, 2004.