

## ARTIGO DE REVISÃO

# Dieta, Aterosclerose e Complicações Aterotrombóticas [21]

J. MARTINS E SILVA E CARLOTA SALDANHA

Unidade de Biopatologia Vascular do Instituto de Medicina Molecular, e Instituto de Biopatologia Química da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (3):277-294

**RESUMO**

Tem sido frequentemente referido em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos que o tipo de dieta consumida e, em particular, a sua composição lipídica, além de se repercutir no metabolismo corporal pode interferir no desenvolvimento da aterosclerose e subsequentes complicações cardiovasculares.

A dieta do “tipo ocidental” (rica em lípidos saturados, açúcares simples e sal, e pobre em peixe, vegetais e fibra) tem sido associada a uma maior tendência pró-inflamatória, pró-oxidante e pró-trombótica e, por consequência, a um maior risco cardiovascular. Em contraste, a dieta do “tipo Mediterrânico” (à base de mais peixe e pouca carne, fibras, fruta, vegetais e azeite e vinho) parece justificar a menor incidência de doença cardiovascular (e de cancro) nas populações consumidoras. Em posição intermédia parecem encontrar-se os grupos populacionais que consomem dietas preferencialmente ricas em ácidos gordos poli-insaturados.

A actual carência de ensaios populacionais e clínicos randomizados e sob controlo rigoroso que relacionem as intervenções dietéticas com eventos cardiovasculares, primários ou secundários, poderá justificar algumas das divergências por vezes referidas. Também explicará a escassez de resultados esclarecedores sobre os mecanismos eventualmente dependentes da dieta utilizada no desenvolvimento da aterosclerose.

Na generalidade, admite-se que as características morfológicas e funcionais do endotélio vascular possam ser afectados pelos constituintes absorvidos da dieta. A exposição sustentada a determinados componentes adversos poderá constituir um risco de

**ABSTRACT****Diet, Atherosclerosis and Atherothrombotic Events**

Epidemiologic studies and clinical trials have shown that diet and, in particular, the consumption of fats, influence the body's metabolism and can affect the development of atherosclerosis and resulting cardiovascular repercussions.

A Western-type diet (high in saturated fats, simple sugars and salt, and low in fish, vegetables and fiber) has been associated with proinflammatory, pro-oxidative and prothrombotic tendencies and consequently higher cardiovascular risk. By contrast, a Mediterranean-type diet (with less meat and more fish, fiber, fruit, vegetables, olive oil and wine) appears to explain the lower tendency for cardiovascular disease (and cancer) in those who consume it. Between these two are population groups who prefer diets rich in polyunsaturated fatty acids.

The lack of randomized and rigorously controlled population and clinical trials relating types of diet to primary or secondary cardiovascular events may explain some of the disagreements surrounding this subject. It would also explain the lack of results that shed light on diet-dependent mechanisms that may affect the development of atherosclerosis. In general, it is accepted that the morphologic and functional characteristics of vascular endothelium are influenced by the components absorbed from the diet.

Prolonged exposure to certain harmful components in the diet may increase the risk of endothelial dysfunction, as shown by a decrease in antithrombotic, antioxidative, anti-

disfunção endotelial, evidenciado pela diminuição de mediadores anti-trombóticos, anti-oxidantes, anti-inflamatórios e vasodilatadores periféricos, que constitui também um primeiro passo para a instalação da aterosclerose.

Entre os principais mecanismos propostos destaca-se o efeito pró-inflamatório e pró-oxidante do excesso de colesterol na função endotelial, em contraste com o efeito aparentemente benéfico dos ácidos gordos mono-insaturados e os resultados mais contraditórios induzidos pelos ácidos gordos poli-insaturados.

**Palavras-Chave**

Ácidos gordos; Aterosclerose; Dieta; Endotélio

inflammatory and peripheral vasodilatory modulators, which represents the first step towards the onset of atherosclerosis. Among the main mechanisms involved in endothelial dysfunction are the proinflammatory and pro-oxidative effects of excess cholesterol, in contrast with the apparent benefit of monounsaturated fatty acids and the less consistent results obtained with polyunsaturated fatty acids.

**Key words**

Atherosclerosis; Diet; Endothelium; Fatty acids

## INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma situação reconhecida desde o século XVIII. Ainda que então fosse designada como arteriosclerose, não se sabia ainda a origem nem o seu significado patogénico; Edward Jenner suspeitou de que estaria relacionada com a formação de trombos intravasculares<sup>(1)</sup>.

Em 1912, James Henrick definiria o enfarte de miocárdio como uma entidade clínica resultante da obstrução súbita das artérias coronárias por trombos<sup>(2)</sup>; a aterosclerose coronária estaria na origem da obstrução trombótica, de que resulta a doença isquémica do miocárdio<sup>(3)</sup>.

Sucessivos estudos epidemiológicos têm sugerido que a dieta exerce uma significativa influência no risco de doença cardiovascular. Tendo em conta os resultados mais lentos alcançados pela intervenção dietética e a rapidez da terapêutica medicamentosa, os efeitos alegadamente protectores da dieta recomendada são com frequência preteridos em relação aos medicamentos. Porém, a maior eficácia e rapidez destes últimos não dispensa um regime alimentar adequado, independentemente da associação, compensação ou correcção de outros factores de natureza genética, psicossociais, estilos de vida e de risco diverso<sup>(4)</sup>.

## INTRODUCTION

Atherosclerosis has been recognized as a medical condition since the 18th century, although at that time it was known as arteriosclerosis and its cause and pathogenic significance were unknown; Edward Jenner suspected it was related to the formation of intravascular thrombi<sup>(1)</sup>.

In 1912, James Henrick defined myocardial infarction as a clinical entity resulting from the sudden obstruction of coronary arteries by thrombi<sup>(2)</sup>; coronary atherosclerosis was taken to be the cause of thrombotic obstruction, which resulted in myocardial ischemia<sup>(3)</sup>.

Successive epidemiologic studies have suggested that diet has a significant influence on the risk for cardiovascular disease. Given the slowness of the effects of diet modification and the rapid effects of medical therapy, the presumed protective effects of recommended diets are often neglected in favor of medication. However, the fact that the latter acts faster and more effectively does not mean that diet should be ignored, irrespective of the importance of other factors, including genetic, psychosocial, lifestyle, or other risk factors<sup>(4)</sup>.

## NATUREZA E EVOLUÇÃO DA ATEROSCLEROSE E MANIFESTAÇÕES CLÍNICA ASSOCIADAS

A cardiopatia isquémica, é a afecção cardíaca mais frequente e a principal causa de morte na sociedade industrializada e contemporânea<sup>(5)</sup>. Na generalidade dos casos aquela patologia tem origem na aterosclerose<sup>(6, 7)</sup>, a qual tende a agravar-se ao longo da vida se não houver correcção prévia dos factores de risco cardiovascular<sup>(5, 8)</sup>.

Por seu lado, a aterosclerose é uma doença ubíqua que se manifesta clinicamente numa fase tardia do seu desenvolvimento patogénico<sup>(9)</sup>, resultando de lesões do endotélio por acção local, repetitiva, de substâncias ou factores agressivos de natureza física, química e ou microbiana<sup>(10, 11)</sup>. Desses agentes lesivos o mais importante parece ser o excesso de colesterol, livre e associado a lipoproteínas de baixa densidade<sup>(12)</sup>, sendo estas depois modificadas por oxidação (LDL-ox) na superfície endotelial<sup>(13)</sup>.

O “*Seven Countries Study*”<sup>(14)</sup> e o “projecto Framingham”<sup>(15)</sup>, iniciados na década de 50, contribuíram muito significativamente para que a hipercolesterolemia fosse considerada um poderoso factor de risco da cardiopatia isquémica. Não subsistem hoje dúvidas de que a hipercolesterolemia e a LDL-ox favorecem a formação de depósitos de colesterol nas paredes das artérias<sup>(9, 16, 17)</sup> e induz a disfunção endotelial, originando a diminuição do NO derivado do endotélio<sup>(18, 19)</sup>, com subsequente perda de vasorrelaxamento e activação da síntese de substâncias pró-trombóticas proliferantes, oxidativas e inflamatórias com acção autócrina e ou parácrina<sup>(20-22)</sup>. A serem mantidas as causas iniciadoras da disfunção endotelial, esta tende a agravar-se sob a forma de lesões estruturais da íntima, conducentes à aterosclerose e a obstruções aterotrombóticas com localização variável<sup>(9, 23, 24)</sup>. Deste modo, o grau da disfunção endotelial poderá ser entendido como um factor predizente de eventos vasculares<sup>(25)</sup>.

Sucessivos estudos epidemiológicos têm confirmado a existência de correlação positiva entre a colesterolemia, a incidência de coronariopatia aterosclerótica e a mortalidade por complicações de causa aterosclerótica<sup>(5, 26)</sup>.

A significativa redução da mortalidade de causa cardiovascular registada nas últimas

## NATURE AND EVOLUTION OF ATHEROSCLEROSIS AND ASSOCIATED CLINICAL MANIFESTATIONS

Ischemic heart disease is the commonest heart condition and the main cause of death in contemporary industrialized societies<sup>(5)</sup>. In most cases, the disease results from atherosclerosis<sup>(6, 7)</sup>, which tends to worsen over the years if cardiovascular risk factors are not corrected<sup>(5, 8)</sup>.

Atherosclerosis itself is a pervasive disease that only becomes clinically manifest in the late stages of its development, and results from endothelial lesions caused by the repeated local action of aggressive physical, chemical or microbial substances or factors<sup>(10, 11)</sup>. The most important of these harmful agents appears to be excessive free cholesterol associated with low-density lipoproteins (LDL)<sup>(12)</sup>, which are then oxidized, producing ox-LDL at the endothelial surface<sup>(13)</sup>.

The Seven Countries Study and the Framingham project, which began in the 1950s, made important contributions to the realization that hypercholesterolemia is a powerful risk factor for ischemic heart disease. There is no longer any doubt that hypercholesterolemia and ox-LDL promote the formation of cholesterol deposits on arterial walls<sup>(9, 16, 17)</sup> and lead to endothelial dysfunction, reducing the production of endothelium-derived nitric oxide (NO), which is followed by decreased vasorelaxation and the synthesis of prothrombotic, proliferative, oxidative and inflammatory substances with auto-crine and/or paracrine action<sup>(20-22)</sup>. If the initial causes of endothelial dysfunction are not corrected, it will worsen, resulting in structural damage to the intima that leads to atherosclerosis and atherothrombotic obstructions in various locations<sup>(9, 23, 24)</sup>. The degree of endothelial dysfunction is thus predictive of vascular events<sup>(25)</sup>.

Successive epidemiologic studies have confirmed that there is a positive correlation between cholesterolemia, the incidence of atherosclerotic coronary disease, and mortality from atherosclerotic complications<sup>(5, 26)</sup>.

The significant fall in cardiovascular mortality seen in recent years is probably due to increasing knowledge derived from research and technological advances<sup>(27)</sup> that have enabled the development of new preventive and therapeutic measures, including those related to diet<sup>(17)</sup>.

décadas deverá ser atribuída à protecção conferida pelos novos e sucessivos conhecimentos, obtidos através da investigação e progresso tecnológico<sup>(27)</sup> e às medidas preventivas e ou terapêuticas entretanto instituídas, em que se inclui a dieta<sup>(17)</sup>.

Para a concretização destes últimos objectivos, a *National Cholesterol Education Programm* (NCEP) *Adult Treatment Parcel III* (ATP III) reconheceu como alvos estratégicos de acção terapêutica todas as lipoproteínas não-HDL, isto é, as que partilham em comum a apolipoproteína B e que, com destaque para a VLDL e, sobretudo, a LDL, têm acção aterogénica<sup>(28)</sup>.

Nesta base, foram definidas quatro categorias de risco, reguladoras do tipo de procedimentos terapêuticos mais adequados a cada situação, designadamente, a correcção dos estilos de vida (em que se inclui a dieta) e a redução medicamentosa da hiperlipidemia. A partir do momento em que a terapêutica com estatinas começou a ser utilizada com resultados credíveis, a dieta passou para plano secundário das medidas terapêuticas utilizadas na clínica, o que não implica que continue a ser a primeira opção nos doentes com baixo ou moderado risco do ATP III, qualquer que seja o seu valor de LDL<sup>(29)</sup>.

A medicação, seria reservada preferencialmente, depois de ser testada a correcção dietética, ou, associada de imediato à dieta em situações refractárias ou em indivíduos com elevado risco cardiovascular, em que se incluem os portadores de cardiopatia isquémica, diabetes *mellitus*, obesidade, síndrome metabólica, outras formas não-coronárias da doença aterosclerótica, ou com factores de risco acumulados<sup>(29, 30)</sup>.

O programa ATP III deu realce ao conceito de “terapêutica com dieta máxima”<sup>(30)</sup>, pelo qual se pretendem alcançar os valores mais reduzidos possíveis de LDL (no mínimo 25%) sem utilização de medicamentos<sup>(31)</sup>. Na realidade, aquele processo (que inclui também a modificação do estilo de vida) engloba a redução de peso (no mínimo 4,5Kg) e a diminuição do conteúdo da dieta em lípidos saturados (em cerca de 7% do total calórico) e colesterol (menos de 200 mg/dia). Adicionalmente, é recomendada a incorporação na dieta de fibras (5 a 10g/dia), de ésteres de esteróis ou esteróis de plantas (até 2 g/dia)<sup>(28, 31, 32)</sup>.

Entretanto, não deverá ser ignorada a hipótese

To this end, the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) defined as targets of therapy all non-HDL lipoproteins, i.e. those that contain apolipoprotein B and are atherogenic, particularly LDL and VLDL<sup>(28)</sup>. Four risk categories were defined to help determine the most appropriate treatment for each situation, particularly lifestyle modification (including diet) and lipid-lowering medication. As soon as statins were used with reliable results, diet was relegated to second-line treatment in clinical practice in favor of other therapies, and is therefore no longer the first option in patients with low or moderate risk according to the ATP III, irrespective of their LDL levels<sup>(29)</sup>.

Medication should be used only after attempts have been made to correct diet, or associated with diet in refractory cases and in individuals at high cardiovascular risk. These include those with ischemic heart disease, diabetes, obesity, metabolic syndrome, non-coronary forms of atherosclerotic disease, or multiple risk factors<sup>(29, 30)</sup>.

The ATP III program emphasizes the concept of maximal dietary therapy<sup>(30)</sup> in order to achieve the lowest possible LDL levels (reductions of at least 25%) without recourse to medication<sup>(31)</sup>. In practice, this concept, which also covers lifestyle modification, includes weight loss (of at least 4.5 kg) and restricting intake of saturated fats (to 7% of total calorie intake) and cholesterol (to slightly under 200 mg/day). It also recommends incorporating fiber (5 to 10 g/day) and plant stanols/sterols (up to 2 g/day) into the diet<sup>(28, 31, 32)</sup>.

However, it is worth noting that there are theories that exclude serum lipids, and indeed any kind of circulating substance, as factors that induce atherogenesis<sup>(33)</sup>. In support of this hypothesis is the absence of atherosclerotic lesions in veins, except in iatrogenic situations two to ten years after venous arterial grafting. Furthermore, atherosclerosis and associated complications have been experimentally induced in rabbits and sheep by hemodynamic stimuli in the presence of hypocholesterolemia<sup>(34)</sup> and in experimental arteriovenous fistulae and arterial sectors downstream of traumatic lesions in strictly herbivorous rabbits<sup>(35)</sup>. From this standpoint, hemodynamic stress on the vessel wall would be an important factor inducing atherosclerotic lesions and influencing their severity and location<sup>(11)</sup>.

que exclui os lípidos séricos, bem como qualquer outra substância em circulação, como factores indutores da aterogénese<sup>(33)</sup>. A favor desta proposta é referida a ausência de lesões ateroscleróticas nas veias, excepto as verificadas em situações iatrogénicas dois a dez anos depois de enxerto artério venoso. Adicionalmente, a aterosclerose experimental e as respectivas complicações patológicas em coelhos e ovinos podem ser induzidas por estímulos hemodinâmicos na presença de hipocolesterolemia<sup>(34)</sup>, em fístulas arteriovenosas experimentais ou em sectores arteriais a juzante de lesões traumáticas em coelhos estritamente herbívoros<sup>(35)</sup>. Nesta perspectiva, a tensão hemodinâmica sobre a parede vascular assumiria particular relevância como factor indutor das lesões ateroscleróticas, e da sua gravidade e localização<sup>(11)</sup>.

Em relatório do National Institute of Health foi reconhecida a impossibilidade de atribuir as lesões arteriais ou a doença aterosclerótica humana, exclusivamente e de modo independente, ao excesso de colesterol na dieta<sup>†</sup>.

## TIPOS DE DIETA E ATEROSCLEROSE

A ênfase no efeito da dieta na evolução da coronariopatia aterosclerótica proveio de observações epidemiológicas desenvolvidas em sete países e publicada por Keys e Cols em 1970<sup>(14)</sup>. Na sequência desses trabalhos foi evidenciada a correlação positiva entre o teor lipídico da dieta e a colesterolemia e, também, entre a colesterolemia e a mortalidade por doença coronária<sup>(6, 37, 38)</sup>. Num dos primeiros e mais sugestivos estudos que relacionam a dieta com a colesterolemia realizado em 1952 por Kinsell e Cols<sup>(39)</sup> foi demonstrado que a restrição de gordura animal e a sua substituição por gorduras vegetais origina a redução de colesterolemia.

A correcção ou melhoria de estilos de vida prejudiciais, designadamente pelo consumo de uma dieta que privilegia a diminuição da colesterolemia e de diversos outros parâmetros (tensão arterial, peso corporal e glicémia), estaria associada à diminuição da morbidade e mortalidade por doença cardiovascular<sup>(40)</sup>.

As dificuldades verificadas na confirmação daquelas interdependências, bem como no estudo dos mecanismos implicados, poderão explicar que, a par do reclamado efeito da hiperlipidemia

A report by the US National Institutes of Health acknowledged the impossibility of attributing arterial lesions and human atherosclerotic disease solely to excessive dietary cholesterol<sup>(36)</sup>.

## TYPES OF DIET AND ATHEROSCLEROSIS

The emphasis on the effect of diet on the evolution of atherosclerotic coronary disease sprang from epidemiologic observations performed by Keys et al. in seven countries and published in 1970<sup>(14)</sup>. A positive correlation was subsequently demonstrated between dietary fat and cholesterolemia, as well as between cholesterolemia and death from coronary disease<sup>(6, 37, 38)</sup>. An influential early study relating diet to blood cholesterol levels was published in 1952 by Kinsell et al.<sup>(39)</sup>, who showed that restricting intake of animal fats and replacing them with vegetable fats reduces cholesterolemia.

Modification of harmful habits, particularly by adopting a diet designed to lower cholesterol levels and other parameters such as blood pressure, weight and glycemia, would appear to be associated with reduced morbidity and mortality from cardiovascular disease<sup>(40)</sup>.

It has, however, been difficult to confirm this link and to determine the mechanisms involved, since as with the claimed effects of hyperlipidemia in general and hypercholesterolemia in particular in inducing atherosclerotic lesions, results of studies have often been inconclusive or contradictory. Concerning the possible effect of cholesterol reduction on atherosclerotic coronary disease, Ahrens, one of the first proponents of the theory that diet causes atherosclerotic cardiac lesions, surprisingly stated in an editorial in *The Lancet* in 1987 that there was no evidence that diet could alleviate atherosclerotic coronary disease<sup>(41)</sup>. It has been argued that the characteristics and dietary habits of different populations can account for the differences observed in cardiovascular risk factors.

In general terms, a Western-style diet, high in saturated fats and simple sugars and low in fiber, antioxidants and fish, has been associated with a high risk for atherosclerosis<sup>(42)</sup>. Excessive intake of saturated fatty acids has been linked to

(em geral) e da hipercolesterolemia (em particular) na indução de lesões ateroscleróticas, continuam a ser apresentados resultados pouco conclusivos ou contraditórios. A propósito do eventual efeito da redução da colesterolemia na aterosclerose coronária, Ahreus, um dos primeiros defensores da teoria da dieta como determinante das lesões ateroscleróticas no coração, afirmou, surpreendentemente, em editorial do *Lancet* de 1987, que não tinha provas de que a dieta pudesse corrigir a doença aterosclerótica coronária<sup>(41)</sup>. As características e hábitos alimentares de populações distintas têm constituído um dos argumentos justificativos das diferenças observadas nos respectivos factores de risco cardiovascular.

Numa perspectiva alargada, a dieta de “tipo Ocidental”, caracterizada por elevado teor em lípidos saturados e açúcares simples, reduzida quantidade de fibras e anti-oxidantes, e baixo consumo de peixe, está tradicionalmente associada a risco elevado de aterosclerose<sup>(42)</sup>. A ingestão de ácidos gordos saturados em quantidade excessiva está implicada na maior incidência de cardiopatia isquémica e mortalidade<sup>(43)</sup>.

A incidência da doença coronária aterosclerótica correlaciona-se melhor com a quantidade de ácidos gordos saturados que constituem a dieta do que com os ácidos gordos insaturados ou o total lipídico (*Quadro I*)<sup>(44)</sup>. Por sua vez, um dos estudos pioneiros realizado por Keys e Cols<sup>(45)</sup> em elevado número de indivíduos, evidenciou o efeito benéfico que os ácidos gordos mono-insaturados da dieta induzia nas repercussões clínicas de diversos factores de risco cardiovascular, designadamente na diabetes *mellitus*, obesidade e hipertensão. Estes resultados, sob protocolo semelhante, foram confirmados por diversos outros grupos<sup>(46-48)</sup>.

Foi verificado experimentalmente em macacos Rhesus que a ingestão de dieta hipercolesterolemica originava lesões graves de aterosclerose coronária (e por vezes enfarte do miocárdio), a par de níveis elevados de colesterolemia, sucedendo o inverso quando os animais eram alimentados com dieta hipolipídica e desprovida de colesterol; nestas condições foi observada a reversão das lesões ateroscleróticas, e diminuição significativa da oclusão coronária<sup>(49)</sup>. A dieta hipercolesterolemica administrada a coelhos, isoladamente

increased incidence of ischemic heart disease and mortality<sup>(43)</sup>.

The incidence of atherosclerotic coronary disease correlates more closely with the quantity of saturated fatty acids in the diet than with unsaturated or total fat intake (*Table I*)<sup>(44)</sup>. Furthermore, a pioneering study by Keys et al.<sup>(45)</sup> on a large sample showed that monounsaturated fats have clinical benefits on various cardiovascular risk factors, particularly diabetes, obesity and hypertension. Several other groups have confirmed these findings using similar protocols<sup>(46-48)</sup>.

It has been shown experimentally in rhesus monkeys that a high-cholesterol diet leads to severe atherosclerotic coronary lesions and even myocardial infarction as well as high blood cholesterol levels; conversely, when the animals were fed a low-fat, cholesterol-free diet the lesions regressed and coronary occlusion was significantly reduced<sup>(49)</sup>. A high-cholesterol diet, in isolation or with excess methionine, abolished endothelium-dependent vasorelaxation as well as inducing atherosclerosis<sup>(50)</sup>.

An association has also been demonstrated between the fat and carbohydrate content of diets and vascular risk factors<sup>(44, 51-53)</sup>. Slimming diets low in carbohydrates and high in protein<sup>(52)</sup> or fats<sup>(53)</sup> or low in fats and high in carbohydrates<sup>(51)</sup> may reduce weight and improve lipid profile, potentially reducing atherosclerosis and risk for coronary heart disease, but they also have significant drawbacks such as ketosis, nutritional imbalances, significant renal and liver damage, and (paradoxically) atherosclerotic coronary disease and obesity<sup>(54, 55)</sup>.

Caloric replacement of fats by carbohydrates led to less atherosclerotic coronary lesions than diet programs in which the fats were mono-or polyunsaturated<sup>(56)</sup>. Ingestion of high levels of saturated fat<sup>(57)</sup> appears to cause rapid alterations in endothelial function, including reduced vasodilation. Conversely, the vaso-dilation induced by a low-fat highcarbohydrate diet could be attributable to increased production of NO by the endothelium<sup>(58)</sup>. Lowering saturated fat intake significantly reduced atherosclerosis progression and intercellular adhesion molecule (ICAM) levels after two years<sup>(59)</sup>. In patients with documented coronary atherosclerosis, angiographic and clinical improvement was seen following a low-fat diet and lipid-lowering therapy<sup>(60)</sup>.

Quadro I  
 Nomenclatura de alguns ácidos gordos comuns

Cadeia de carbonos (total de átomos de carbono: número de duplas ligações e sua localização)	Fórmula molecular	Designação sistematizada	Designação comum
<b>Ácidos gordos saturados</b>			
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Ácido n-Hexadecanoico	Ácido palmítico
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Ácido n-Octadecanoico	Ácido esteárico
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Ácido n-Eicosanoico	Ácido araquínico
<b>Ácidos gordos mono-insaturados</b>			
16:1( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-9-Hexanodecenoico	Ácido palmitoleico
18:1( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-9-Octadecenoico	Ácido oleico
<b>Ácidos gordos poli-insaturados</b>			
18:2( $\Delta^{9,12}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-,cis-9,12-Octadecadienoico	Ácido linoleico (6 $\omega$ )
18:3( $\Delta^{9,12,15}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-,cis-,cis-9,12,15-Octadecatrienoico	Ácido $\alpha$ -linolénico (3 $\omega$ )
20:4( $\Delta^{5,8,12,14}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Ácido cis-,cis-,cis-,cis-5,8,11,14-Eicosotetraenoico	Ácido araquidónico (6 $\omega$ )
20:5( $\Delta^{3,5,11,14,17}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	Ácido cis-,cis-,cis-,cis-,cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaenoico	Ácido eicosapentaenoico (EPA; 3 $\omega$ )
22:6( $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_6\text{CH}_2\text{COOH}$	Ácido cis-,cis-,cis-,cis-,cis-,cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoico	Ácido docosahexaenoico (DHA; 3 $\omega$ )

Table I  
 Nomenclature of some common fatty acids

Carbon chain (number of carbon atoms: number and position of double bonds)	Molecular formula	Systematic name	Common name
<b>Saturated fatty acids</b>			
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	n-hexadecanoic acid	palmitic acid
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	n-octadecanoic acid	stearic acid
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	n-eicosanoic acid	arachidic acid
<b>Monounsaturated fatty acids</b>			
16:1( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	cis-9-hexanodecenoic acid	palmitoleic acid
18:1( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	cis-9-octadecenoic acid	oleic acid
<b>Polyunsaturated fatty acids</b>			
18:2( $\Delta^{9,12}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	cis-,cis-9,12-octadecadienoic acid	linoleic acid (omega-6)
18:3( $\Delta^{9,12,15}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	cis-,cis-,cis-9,12,15-octadecatrienoic acid	$\alpha$ -linolenic acid (omega-3)
20:4( $\Delta^{5,8,12,14}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	cis-,cis-,cis-,cis-5,8,11,14-eicosotetraenoic acid	arachidonic acid (omega-6)
20:5( $\Delta^{3,5,11,14,17}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	cis-,cis-,cis-,cis-,cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid	eicosapentaenoic acid (EPA; omega-3)
22:6( $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ )	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_6\text{CH}_2\text{COOH}$	cis-,cis-,cis-,cis-,cis-,cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid	docosahexaenoic acid (DHA; omega-3)

ou em associação com excesso de metionina, além de induzir aterosclerose abolia o relaxamento vascular endotélio-dependente<sup>(50)</sup>.

Também tem sido evidenciada uma associação entre a composição lipídica e glicídica da dieta e os factores de risco vascular<sup>(44, 51-53)</sup>. Em geral, as dietas mais utilizadas em regimes de emagrecimento - pobres em glícidos e ricas em proteínas<sup>(52)</sup> ou lípidos<sup>(53)</sup>, ou pobres em lípidos e ricas em hidratos de carbono<sup>(51)</sup> - poderão diminuir o peso e o perfil lipidémico, com potencial redução da aterosclerose e do risco de doença cardíaca coronária, mas acarretam também em inconvenientes não dispiciendos, tais como cetose, desequilíbrios nutricionais lesões renais e hepáticas relevantes e, paradoxalmente, doença coronária aterosclerótica e obesidade<sup>(54, 55)</sup>.

A substituição calórica dos lípidos por hidratos de carbono originava menos lesões ateroscleróticas coronárias do que os regimes dietéticos em que os lípidos eram mono ou poli insaturados<sup>(56)</sup>. Aparentemente a ingestão de uma dieta com elevado teor em lípidos saturados<sup>(57)</sup> induz muito rapidamente alterações nas funções endoteliais, com redução da resposta vasodilatadora. Pelo contrário, a vasodilatação induzida por dietas pobres em lípidos e ricas em glícidos, seria atribuível a uma maior formação de monóxido de azoto (NO) pelo endotélio<sup>(58)</sup>. A redução da quantidade de gorduras saturadas na dieta induziu, ao fim de dois anos, uma diminuição significativa na progressão da aterosclerose e nos níveis de moléculas de adesão intercelular (ICAM)<sup>(59)</sup>. Em doentes com sinais de aterosclerose coronária foi observada melhoria angiográfica e clínica daquelas lesões na sequência da dieta hipolipídica e terapêutica hipolipemiante<sup>(60)</sup>.

A restrição preferencial de glícidos ou lípidos saturados tem efeitos distintos no perfil do risco cardiovascular<sup>(61)</sup>. A dieta hipoglicídica e rica em gorduras (tipo Atkins)<sup>(62)</sup> tende a elevar os níveis de HDL-colesterol mas o seu benefício está por esclarecer, por insuficiência de ensaios relevantes<sup>(63)</sup>. Por sua vez, as dietas com elevado teor glicídico e baixa quantidade de lípidos reduzem ou não elevam os níveis de HDL, sendo também desconhecido se exercem efeitos benignos ou prejudiciais quanto à progressão da aterosclerose ou de eventos cardíacos<sup>(51, 64)</sup>.

A dieta vegetariana reduz em cerca de 1/4 o risco de mortalidade por doença cardíaca e em

Carbohydrate and fat restriction have different effects on cardiovascular risk<sup>(61)</sup>. Low-carbohydrate, high-fat diets such as the Atkins diet<sup>(62)</sup> tend to raise HDL cholesterol levels but their benefits are uncertain due to insufficient research<sup>(63)</sup>. Conversely, high-carbohydrate, low-fat diets reduce HDL levels, or at least do not raise them, but it is not known whether the effect on atherosclerosis progression or cardiac events is positive or even harmful<sup>(51, 64)</sup>.

A vegetarian diet reduces mortality from heart disease by a quarter, and cholesterolemia by a fifth, compared to a non-vegetarian diet<sup>(65, 66)</sup>. This beneficial effect is attributed to the higher levels of soluble fiber, unsaturated fats, phytosterols and vitamins C and B complex of such a diet<sup>(67, 68)</sup>.

Low-fat high-fiber diets reduce serum LDL cholesterol levels in individuals with normal or moderately elevated cholesterol<sup>(69)</sup>. In a group of 90 patients with angina or myocardial infarction randomized to three groups (diet I: balanced; diet II: low fat with added fiber and omega-3- and -6 fatty acids; diet III: as II but with added cholestyramine), with coronary angiogram at the beginning and at 39 months, a considerable improvement was seen in coronary permeability as well as a reduction in the total number of cardiovascular events. However, mortality did not differ between the subgroups<sup>(70)</sup>.

A diet rich in fish, with its polyunsaturated omega-3 fatty acids (also found in seeds and vegetable oils as well as in fish oils), is also associated with reductions in coronary risk factors and mortality from myocardial ischemia<sup>(71-74)</sup>. Inhabitants of Greenland, whose diet contains large quantities of omega-3 fatty acids, have a low incidence of cardiovascular disease<sup>(42)</sup>.

Polyunsaturated fatty acids appear to protect the endothelium through various mechanisms: for example, docosahexaenoic acid (22:6, n-3) inhibits expression of vascular cell adhesion molecule VCAM-1<sup>(75-77)</sup> and eicosapentaenoic acid (20:5, n-3) induces NO synthesis<sup>(77)</sup>. In vivo, the results have been conflicting<sup>(78, 79)</sup>.

Inflammatory markers derived from arachidonic acid (20:4, n-6), particularly prostaglandin E2 and leukotriene B4, have higher potential than omega-3 fatty acids, and so a higher proportion of the latter is recommended in the diet<sup>(79, 80)</sup>.

Two separate meta-analyses<sup>(80, 81)</sup> showed that replacing saturated by monounsaturated fatty acids is as effective as replacing them with



cerca de 1/5 a colesterolemia, em comparação a indivíduos com dieta completa<sup>(65,66)</sup>. Aquele efeito benéfico é atribuído à maior riqueza da dieta em fibras solúveis, gorduras insaturadas, fitoesteróis e vitaminas (C e complexo B)<sup>(67,68)</sup>.

Dietas hipolipídicas e enriquecidas com fibras reduzem os níveis séricos de LDL-colesterol em indivíduos com valores normais ou moderadamente elevados de colesterolemia<sup>(69)</sup>. Num grupo de noventa doentes (com angina ou que haviam tido um episódio de enfarte de miocárdio) randomizados em três subgrupos (dieta I: equilibrada; dieta II: hipolipídica com suplemento de fibras e ácidos gordos poli-insaturados 3- $\omega$  e 6- $\omega$ ; dieta III: igual à II, (mais colestiramina), com exame angiográfico das coronárias no início e ao fim de cerca de 39 meses, observou-se melhoria substancial da permeabilidade do trajecto coronário, a par com a redução do total de eventos cardiovasculares; a mortalidade, porém, não diferia entre aqueles subgrupos estudados<sup>(70)</sup>.

O enriquecimento da dieta com peixe (rico em ácidos gordos poli-insaturados 3- $\omega$ , que também existe em sementes e nos óleos vegetais ou de peixe) está igualmente associado à diminuição dos factores de risco coronário e da mortalidade por isquémia do miocárdio<sup>(71-74)</sup>. Os naturais da Gronelândia, que privilegiam dietas com grande quantidade de ácidos gordos poli-insaturados 3- $\omega$ , evidenciam menor incidência de patologia cardiovascular<sup>(42)</sup>.

Os ácidos gordos poli-insaturados parecem exercer um efeito endotélio-protector por diversos mecanismos: o ácido docosohexaenóico (22:6,n-3) inibe a expressão do factor de adesão monocitária ao endotélio vascular VCAM-1<sup>(75-77)</sup>; o ácido eicosapentaenóico (20:5,n-3) induz a síntese de NO<sup>(77)</sup>. *In vivo*, os resultados observados são contraditórios<sup>(78,79)</sup>.

Por sua vez os mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidónico<sup>(20:4,n-6)</sup>, designadamente a prostaglandina E2 e o leucotrieno B4, têm potencial mais elevado do que os ácidos gordos 3- $\omega$ , pelo que é recomendável o predomínio destes últimos na dieta<sup>(79,80)</sup>.

De acordo com os resultados de duas meta-análises independentes, a substituição dos ácidos saturados na dieta por ácidos gordos mono-insaturados demonstrou que estes últimos tinham eficácia equivalente aos 6- $\omega$ , ao reduzirem a colesterolemia total e os níveis de

omega-6 fatty acids in terms of reducing total and LDL cholesterol, and the benefits of the Mediterranean diet have been attributed mainly to monounsaturated fatty acids<sup>(82)</sup>.

The Mediterranean diet, also known as the Cretan diet, is based on olive oil, bread, cereals, fruit and vegetables, with moderate consumption of wine and a higher proportion of fish than meat, especially red meat. Besides moderate to large quantities of cheese, it is associated with lower incidence of ischemic heart disease and low cardiac mortality<sup>(14,33)</sup>. Significantly, it contains monounsaturated and polyunsaturated rather than saturated fats<sup>(83)</sup>.

The Lyon Diet Heart Study<sup>(85)</sup>, in patients recovering from myocardial infarction, was the first to confirm that the benefits of the Mediterranean diet are due not only to its low saturated fat and linoleic acid content but also to the quantities of vegetables and oleic (18:1) and  $\alpha$ -linolenic (18:3, n-3) acid, both found in olive oil<sup>(84,85)</sup>. Besides lipophilic substances and a high proportion of monounsaturated fatty acids, olive oil also contains small amounts (1-2%) of other compounds such as  $\alpha$ -tocopherol and phenols with powerful antioxidant, anti-inflammatory and lipid-lowering properties<sup>(86)</sup>.

Oleic acid levels do not by themselves explain the effects of olive oil-rich diets<sup>(87)</sup>. While sunflower oil, which is rich in oleic acid, does not reduce hypertension<sup>(88)</sup>, olive oil has confirmed blood pressure lowering action<sup>(89)</sup>. This may be explained by the different postprandial lipoprotein composition of the two oils, vascular incorporation, and the resulting formation of eicosanoids and use by cells<sup>(90)</sup>. LDL cholesterol in rats<sup>(91)</sup> and normolipidemic humans<sup>(92)</sup> fed on an olive oil-rich diet was more resistant to oxidation than those fed on other oils, even those rich in oleic acid.

Olive oil contains a higher proportion of triacylglycerol and dioleoyl-palmitoyl-glycerol than sunflower oil, as well as a greater variety of constituents of its residual phenolic fraction (1-2% of total non-saponifiable compounds). This may be linked to its antioxidant, anti-inflammatory and lipid-lowering effects<sup>(86)</sup>.

It has been demonstrated<sup>(93)</sup> that LDL molecules isolated from healthy individuals who regularly consumed olive oil had a higher oleic acid content (inversely proportional to oxidation and induction of monocyte adhesion) than those

LDL-colesterol<sup>(80, 81)</sup>, atribuindo os benefícios da dieta Mediterrânica essencialmente aos ácidos gordos mono-insaturados<sup>(82)</sup>.

A dieta Mediterrânica (também referida como “Mediterrânea-Cretense”), à base de azeite de oliveira, pão, cereais, fruta e vegetais, vinho (moderadamente) mais peixe que (alguma) carne (preferencialmente não vermelha), apesar de conter queijo em proporção média ou elevada, está efectivamente associada a uma menor incidência de cardiopatia isquémica e baixa mortalidade por doença cardíaca<sup>(14, 38)</sup>. É importante salientar que as gorduras saturadas são (naquele tipo de dieta) substituídas por mono- ou poli-insaturadas<sup>(83)</sup>.

O estudo Lyon Diet Heart<sup>(85)</sup> em doentes que recuperavam de enfarte de miocárdio, foi o primeiro ensaio clínico a confirmar que o efeito benéfico da dieta “Mediterrânica-Cretense” se devia não só ao baixo conteúdo de ácidos gordos saturados e ácido linoleico como, em particular, à elevada composição em vegetais e gorduras do tipo do ácido oleico (18:1) e  $\alpha$ -linolénico (18:3, n-3), comuns no azeite de oliveira<sup>(84, 85)</sup>. Além de conter substâncias lipofílicas e ser uma fonte abundante de ácidos gordos mono-insaturados, o azeite de oliveira tem diversos constituintes menores (1-2%), tais como o  $\alpha$ -tocoferol e compostos fenólicos, que se caracterizam por elevada capacidade anti-oxidante, anti-inflamatória e, também, hipolipemiante<sup>(86)</sup>.

O conteúdo em ácido oleico não explicaria por si só a importância de dietas ricas em azeite<sup>(87)</sup>. Por ex., enquanto o óleo de girassol (muito rico naquele ácido gordo), não reduz a hipertensão arterial<sup>(88)</sup>, o azeite tem acção hipotensora confirmada<sup>(89)</sup>. Na origem deste comportamento estaria a diferença de composição das lipoproteínas pós-prandiais referentes a cada um daqueles óleos, e sua incorporação vascular subsequente formação de eicosanóides, e respectiva utilização pelas células<sup>(90)</sup>. As lipoproteínas LDL de ratos<sup>(91)</sup> ou de humanos normolipidémicos<sup>(92)</sup> alimentados com azeite eram mais resistentes à oxidação do que alimentados com outros óleos, embora ricos em ácido oleico.

Quando ao conteúdo, o azeite contém maior proporção de triacilglicerol e dioleoil-palmitoil-glicerol do que o óleo de girassol, além de uma maior diversidade de constituintes agregados

with a different diet. Furthermore, after the latter population had taken a food supplement enriched in oleic or linoleic acid for eight weeks, their LDL molecules had a higher proportion of these fatty acids and also showed less monocyte adhesion. The general conclusion was that the greater the amount of oleic or linoleic acid in the diet, the less likely LDL was to oxidize and to have a proinflammatory effect.

Compared to diets rich in polyunsaturated fats, those with monounsaturated fatty acids reduce susceptibility to LDL oxidation in normocholesterolemic or hypercholesterolemic individuals<sup>(94)</sup>. Such diets produce similar effects to high carbohydrate diets<sup>(95)</sup>. It should be noted that the unsaturated fatty acids analyzed in these studies have a *cis* configuration (*Fig. 1*); *trans* fatty acids, produced industrially by partial hydrogenation of vegetable oils, are present in semi-solid fats used in the manufacture of margarine, pastry products, frozen foods and other processed items. It has been estimated that over 2% of total calorie intake in the developed world comes from foods containing *trans* fatty acids<sup>(96)</sup>. Although products using hydrogenated vegetable oils have certain advantages in terms of preservation and taste, they appear to be associated with marked dyslipidemia<sup>(97)</sup>, thrombogenesis<sup>(98)</sup> and higher than expected risk for ischemic heart disease<sup>(99)</sup>.

*Trans* fatty acids are proinflammatory and induce endothelial dysfunction<sup>(100)</sup>, which may explain the relationship between their consumption and incorporation into cell membranes and/or cells and the risk for ischemic heart disease, sudden death, and possibly diabetes<sup>(98, 101)</sup>. Individuals with coronary atherosclerosis show raised levels of *trans* 18:1 fatty acids in subcutaneous fat<sup>(102)</sup>.

Although these findings appear promising, there is still disagreement concerning the effect of lipid composition and the optimal combination of different types of dietary fat<sup>(98, 103)</sup> in terms of atherosclerotic risk and associated complications<sup>(103, 104)</sup>.

There is also some controversy about the Mediterranean diet. It has been shown that the diet, or some of its components, improves lipid profile<sup>(105)</sup> and endothelial function<sup>(106)</sup> and lowers blood pressure<sup>(107)</sup> in patients with various cardiovascular risk factors. It has also been found to reduce endothelial dysfunction and markers of

numa fracção fenólica residual (1-2% do total, de compostos não saponificáveis), a qual poderá estar relacionada com os efeitos anti-oxidantes, inflamatórios e lipolipemiantes que, entre outros, têm sido atribuídos ao azeite<sup>(86)</sup>.

Foi demonstrado<sup>(93)</sup> que moléculas de LDL extraídas de indivíduos normais que consumiam habitualmente azeite tinham maior conteúdo em ácido oleico, apresentando correlação inversa com a sua oxidação e indução da adesão monocitária, em comparação com as moléculas de LDL extraídas de indivíduos normais com diferentes hábitos alimentares. Entretanto, depois desta última população ter consumido durante oito semanas um suplemento alimentar enriquecido com ácido oleico ou linoleico, não só as respectivas moléculas de LDL tinham maior conteúdo dos ácidos gordos fornecidos como também evidenciavam adesão monocitária reduzida. No conjunto, foi concluído que quanto maior fosse a quantidade de ácido oleico (ou linoleico) alimentar menor seria a tendência para

vascular inflammation in patients with the metabolic syndrome<sup>(108, 109)</sup>, as well as reducing insulin resistance<sup>(110)</sup>. One possible explanation for the effects of unsaturated fatty acids is that they decrease ICAM expression, which would reduce leukocyte adhesion to dysfunctional endothelium<sup>(59)</sup>. However, in a study on a hundred patients with ischemic heart disease who followed a Mediterranean diet for one year, no changes were seen in serum inflammatory (C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, and fasting insulin) and metabolic (cholesterol and triglycerides) biomarkers<sup>(111)</sup>.

The effects of two diets - one based on Swedish eating habits and the other on the Mediterranean diet, with twice the fiber, 4 to 9 times more antioxidants, 3 times the quantity of omega-3 fatty acids, and supplemented with sterol esters as found in margarine - were tested on a group of healthy volunteers. The Mediterranean diet reduced plasma LDL cholesterol, triacylglycerols and apolipoprotein B. However, no changes were seen in endothelial function, reactivity of resistance vessels, arterial distensibility, oxidative stress indicators or fibrinolysis, which may be due to the characteristics of the study population (young healthy volunteers) and the short duration of the study, among other causes<sup>(112)</sup>.

In fact, in longer studies of between 6 weeks and 12 months in older populations following a Mediterranean diet and with higher cardiovascular risk<sup>(113)</sup>, including patients with hypercholesterolemia<sup>(105)</sup>, diabetes<sup>(110)</sup> or recent infarction<sup>(114)</sup>, improvements in endothelial function were seen. Patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease medicated with fluvastatin showed considerable improvement in brachial vasoreactivity after a diet containing olive oil and walnuts<sup>(114)</sup>.

Nuts, including walnuts, almonds, hazelnuts and pistachios, which are also part of the Mediterranean diet, contain high proportions of fiber, phytosterols, antioxidants and folic acid. Walnuts also contain large quantities of polyunsaturated fatty acids, particularly  $\alpha$ -linoleic and omega-3, and are therefore considered to have antiatherogenic<sup>(115)</sup> and blood pressure lowering<sup>(116)</sup> effects, as well as reducing the incidence of cardiovascular disease<sup>(106, 117)</sup>. Phytosterols, non-cholesterol sterols of plant origin, also reduce serum cholesterol, an effect

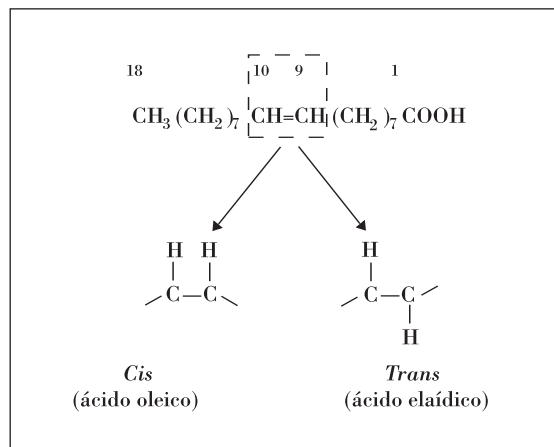


Fig. 1 Os ácidos oleico e eláidico são ácidos gordos mono-insaturados com esqueleto de 18 carbonos (numerado desde o carbono C1 do grupo carboxílico até ao C18 do grupo metilo terminal). A dupla ligação ocorre entre C9 e C10. Os dois compostos diferem na posição estrutural do átomo de hidrogénio que se une a cada um daqueles carbonos no mesmo lado (*cis*) no ácido oleico, ou em lados opostos (*trans*), no ácido eláidico. A dupla ligação *cis* reorienta a molécula, de modo a conferir-lhe maior capacidade de interacção com moléculas adjacentes, enquanto dupla ligação *trans* “lineariza” a molécula, assemelhando-a à dos ácidos gordos saturados.

Fig. 1 Oleic and elaidic acids are monounsaturated fatty acids with an 18-carbon backbone numbered from C1 in the carboxyl group to C18 in the terminal methyl group. The double bond is between C9 and C10. The two compounds differ in the position of the hydrogen atom that binds to one of the carbon atoms on the same side (*cis*) in oleic acid or on the other side (*trans*) in elaidic acid. The *cis* double bond gives the molecule greater ability to interact with adjacent molecules, while the *trans* double bond straightens the molecule, making it similar to a saturated fatty acid.

a oxidação das moléculas de LDL e para desencadeamento das respectivas propriedades pró-inflamatórias.

Comparativamente às dietas enriquecidas com ácidos gordos poli-insaturados, as dietas com ácidos gordos mono-insaturados, quando consumidas por indivíduos normo- ou hipercolesterolémicos, reduzem a susceptibilidade à oxidação das LDL<sup>(94)</sup>. As dietas enriquecidas com ácidos gordos mono-insaturados produzem efeitos semelhantes aos das dietas predominantemente glicídicas<sup>(95)</sup>. É importante referir que os ácidos gordos insaturados referidos nos estudos anteriores têm a configuração estrutural *cis* (Fig.1). No caso dos ácidos gordos *trans*, produzidos industrialmente por hidrogenação parcial dos óleos vegetais, incorporam gorduras semi-sólidas utilizadas no fabrico da margarina, produtos de pastelaria, alimentos congelados prontos a cozinhar e outros processos de fabrico alimentar. Calcula-se que mais de 2% do total calórico da dieta consumida nos países industrializados seja representado por produtos alimentares contendo ácidos gordos *trans*<sup>(96)</sup>. Ainda que os produtos de óleos vegetais hidrogenados apresentem diversas vantagens (conservação, paladar agradável), o seu consumo aparece associado a valores de acentuada dislipidémia<sup>(97)</sup>, trombogénese<sup>(98)</sup> e risco de cardiopatia isquémica que excede os valores inicialmente previstos<sup>(99)</sup>.

Os ácidos gordos *trans* são pró-inflamatórios e induzem a disfunção endotelial<sup>(100)</sup>, o que poderá justificar a interacção entre o seu consumo, a incorporação membranar e ou intracelular e o risco de cardiopatia isquémica, morte súbita e, eventualmente também, a diabetes<sup>(98, 101)</sup>. Indivíduos com aterosclerose coronária evidenciavam aumento do conteúdo dos ácidos gordos 18:1 *trans* no tecido adiposo subcutâneo<sup>(102)</sup>.

Apesar dos resultados apresentados serem sugestivos, subsistem controvérsias na interpretação da possível interferência da composição lipídica e na definição da mistura óptima de diferentes tipos de ácidos gordos da dieta<sup>(98, 103)</sup> relativamente ao risco aterosclerótico e respectivas complicações clínicas<sup>(103, 104)</sup>.

As controvérsias são extensíveis também à dieta “tipo Mediterrânica” naquela dieta insaturada. Tem sido efectivamente demonstrado que, no todo, ou por alguns dos seus componentes, melhora o lipidograma<sup>(105)</sup>, a função

originalmente observada em animais<sup>(118)</sup> e depois confirmada em humanos<sup>(119)</sup>. Plant sterols and their derivatives, stanols, act in the small intestine, where very little (at most 5%) of what is consumed is absorbed but instead blocks the absorption of dietary cholesterol, reducing total and LDL cholesterol in the circulation<sup>(120)</sup>. When administered in a maximum dose of 2-3 g/day, plant sterols and stanols help reduce atherosclerotic risk<sup>(120)</sup>. Recent work by our group has shown that low-fat milk enriched with phytosterols reduced serum total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic patients after 30 days<sup>(121)</sup>. The same protocol in Wistar rats showed a marked fall in LDL cholesterol levels, together with increased membrane fluidity and erythrocyte deformability<sup>(122)</sup>.

However, in a study of 139 patients with recent myocardial infarction but no other history of vascular disease, it was found that serum lipid levels and dietary lipid content (total and saturated fat) had little effect on their atherogenic index<sup>(123)</sup>. Randomized trials of Mediterranean-type diets, although showing marked regression of atherosclerotic coronary lesions, did not significantly reduce cholesterol levels<sup>(85, 104)</sup>. These observations fit with the finding that patients who followed a Mediterranean-type diet after myocardial infarction had fewer cardiovascular events independently of cholesterolemia<sup>(84, 113, 124)</sup>.

Patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease who followed different low-fat diets in conjunction with simvastatin therapy for one year showed more rapid improvement in endothelial function than those treated with simvastatin only<sup>(114)</sup>. A similar group who underwent diet modification or simvastatin therapy for only 3 months showed no improvement in endothelial function, even though simvastatin significantly reduced total and LDL cholesterol<sup>(125)</sup>. The difference between these results and those of the previous study may be attributable to the insufficient length of time for the diet or medication to have an effect.

It has recently been proposed that a Mediterranean-type diet should be included in a “poly-portfolio” for secondary prevention of ischemic heart disease and stroke<sup>(126)</sup>.

endotelial<sup>(106)</sup> e reduz a tensão arterial<sup>(107)</sup> em doentes com diversos factores de risco cardiovascular. Em doentes com síndrome metabólico verificou-se que também reduzia a disfunção endotelial e dos níveis de marcadores de inflamação vascular<sup>(108,109)</sup>, diminuindo ainda a resistência à insulina<sup>(110)</sup>. Uma das hipóteses sugeridas para o efeito dos ácidos gordos insaturados é a de uma menor expressão da ICAM, o que diminuiria a adesividade leucocitária ao endotélio disfuncional<sup>(59)</sup>. Pelo contrário, num estudo que abrangeu cerca de uma centena de doentes com cardiopatia isquémica, que consumiram “dieta Mediterrânica” durante um ano, não foram observadas modificações nos biomarcadores séricos ou inflamatórios (proteína C reactiva, fibrinogénio, homocisteína, insulina em jejum) e metabólicos (colesterol e triglicéridos)<sup>(111)</sup>.

Num grupo de voluntários normais foram comparados os efeitos de dois tipos de dieta, uma inspirada nos hábitos suecos de alimentação e outra de “tipo Mediterrânico” (que, em comparação, continha cerca do dobro da quantidade de fibras, 4 a 9 vezes mais anti-oxidantes, 3 vezes mais a quantidade de ácidos gordos 3-ómega, e suplementada com ésteres de esterois constituintes da margarina). A dieta do “tipo Mediterrânico” reduziu em cerca de 20% os níveis plasmáticos de LDL-colesterol, triacilglicéris e apolipoproteína B. Em contrapartida, não foram observadas alterações nas funções endoteliais, reactividade dos vasos de resistência, na distensibilidade arterial, nos indicadores de *stress* oxidativo e da fibrinólise, o que poderia ser atribuível às características da amostra estudada (jovens saudáveis) e à duração reduzida do estudo, entre outras causas<sup>(112)</sup>.

De facto, em observações mais prolongadas (entre 6 semanas a 12 meses) realizadas em populações que consumiram a dieta de “tipo Mediterrânico”, que apresentavam níveis superiores de risco cardiovascular e idade mais avançada<sup>(113)</sup>, e que incluíam doentes com hipercolesterolemia<sup>(105)</sup>, diabetes mellitus<sup>(110)</sup>, ou que haviam tido enfarte recente<sup>(114)</sup>, foi evidenciada melhoria da função endotelial. Doentes (hipercolesterolémicos e com cardiopatia isquémica) e medicados com uma flustatina, evidenciaram grande melhoria no teste de reactividade braquial após sujeitos a dieta que

## GENERAL CONCLUSIONS

In general, it can be stated that the influence of diet on prevention and treatment of atherosclerotic coronary disease is still controversial. However, there is sufficient evidence - epidemiologic, clinical, and experimental - to accept that the lipid content of diet can influence the development of atherosclerosis.

Normalization of lipid profile by Mediterranean-type diets, or by frequent consumption of some of their traditional constituents, may be associated with a reduction of the inflammatory and pro-oxidant state that characterizes endothelial dysfunction, thereby helping to stabilize or reduce atherosclerotic lesions and their main cardiovascular complications.

## ACKNOWLEDGEMENT

Our thanks to Sra. D. Emília Alves for her careful typing of the text.

continha azeite e as nozes<sup>(114)</sup>.

Os frutos secos (p.ex., nozes, amêndoa, avelãs, pistachios) também frequentemente associadas à “Dieta Mediterrânica”, contêm elevada proporção de fibra, fitoesteróis, anti-oxidantes e ácido fólico; as nozes diferem dos restantes por conterem grande quantidade de ácidos gordos poli-insaturados (designadamente  $\alpha$ -linoleico e ómega n-3). Pela referida composição, têm sido atribuídas às nozes propriedades anti-aterogénicas<sup>(115)</sup>, hipotensoras<sup>(116)</sup> e também um efeito redutor na incidência de doença cardiovascular<sup>(106, 117)</sup>. Por seu lado, os fitoesteróis (esteróis não-colesterol de origem vegetal) reduzem a colesterolemia sérica, como foi observado inicialmente em animais<sup>(118)</sup> e confirmado em humanos<sup>(119)</sup>. Quer os fitoesteróis quer os seus derivados estanois actuam a nível do intestino delgado além de não serem virtualmente absorvidos (no máximo até 5% da fracção presente na dieta), bloqueiam a absorção do colesterol da dieta, com subsequente redução da colesterolemia total e dos níveis de LDL-colesterol em circulação<sup>(120)</sup>. Em consequência, quando administrada na dose máxima de 2-3 g/dia, os fitoesteróis/esteróis contribuem para a redução do risco aterosclerótico<sup>(120)</sup>. Trabalhos recentes do nosso grupo demonstraram que a administração de leite magro enriquecido com fitoesteróis reduziu, ao fim de 30 dias os níveis de colesterol e LDL-colesterol sérico em doentes hipercolesterolémicos<sup>(121)</sup>. Em ratos Wistar sujeitos a idêntico protocolo verificou-se uma redução acentuada dos níveis de LDL-colesterol, associada a maior fluidez da membrana e aumento da deformabilidade eritrocitária<sup>(122)</sup>.

Por sua vez, em 139 doentes que haviam tido o primeiro enfarte de miocárdio recentemente, sem outros antecedentes de doença vascular, foi constatado que a concentração dos lipídios no soro, bem como a composição lipídica da dieta (gordura total e ácidos gordos saturados) tinham pouco significado no índice aterogénico<sup>(123)</sup>. Também em ensaios randomizados com dietas do “tipo Mediterrânico”, verificou-se uma relevante redução das lesões ateroscleróticas em doentes coronários, sem que tivesse havido diminuição relevante da colesterolemia<sup>(85 104)</sup>. Estas observações concordam com a redução de eventos cardiovasculares independentemente da colesterolemia<sup>(884)</sup>, em doentes que haviam sofrido enfarte de miocárdio e, desde então,

seguiram uma dieta do “tipo Mediterrânico”<sup>(113, 124)</sup>.

Em doentes com isquémia do miocárdio e hipercolesterolemia que, durante um ano, consumiram uma da dieta hipolipídica (de diversos tipos) em conjunto com terapêutica com sinvastatina, foi constatado uma melhoria mais rápida da função endotelial do que nos doentes tratados somente com aquele medicamento<sup>(114)</sup>. Entretanto um outro grupo semelhante de doentes que receberam dieta ou tratamento com sinvastatina somente durante 3 meses, não foi constatada qualquer melhoria na função endotelial, apesar da redução significativa (somente com a estatina) dos níveis de LDL-colesterol e colesterolemia<sup>(125)</sup>. As diferenças destes últimos resultados relativamente aos do primeiro grupo poderão ser atribuídas ao insuficiente período de acção da dieta e do medicamento.

Mais recentemente, a dieta do “tipo Mediterrânico” foi incluída num “poly-portfolio” proposto para a prevenção secundária da cardiopatia isquémica e acidentes isquémicos cerebrais<sup>(126)</sup>.

## CONCLUSÕES GERAIS

No seu conjunto, poderá afirmar-se que a influência da dieta na prevenção e no tratamento da doença coronária aterosclerótica continua a ser um tema controverso. Porém, há provas suficientes (epidemiológicas, clínicas e experimentais) para aceitar que a composição lipídica da dieta poderá influenciar o desenvolvimento da aterosclerose.

A normalização do perfil lipídico por dietas do “tipo Mediterrânico”, ou pelo consumo frequente de alguns dos seus constituintes tradicionais, parece estar associada à diminuição do estado inflamatório e pré-oxidante que caracteriza a disfunção endotelial, deste modo contribuindo para a estabilização ou redução das lesões ateroscleróticas e das suas principais consequências cardiovasculares.

## AGRADECIMENTO

O nosso reconhecimento à Sra. D. Emília Alves pelo cuidadosa preparação dactilográfica do texto.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

J. MARTINS E SILVA

Unidade de Biopatologia Vascular

Instituto de Medicina Molecular

Faculdade de Medicina de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz

1649-028 LISBOA

e-mail: jsilva@fm.ul.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

- 1 - Parry C.H. - "An Inquiry into the Symptoms and Causes of Syncope Anginosa, commonly called Angina Pectoris", Bath: Cruttwell, 1799
- 2 - Herrick J.B. - Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *J. Am. Med. Assoc.* 1912; 59:2015-2019.
- 3 - Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. - The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N. Engl. J. Med.* 1992; 326:242-250.
- 4 - Hamer M., Steptoe A. - Influence of specific nutrients on progression of atherosclerosis, vascular function, haemostasis and inflammation in coronary heart disease patients: a systematic review. *Br J Nutr.* 2006; 95:849-859.
- 5 - Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V.J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z.J., Legal K., O'Donnell C., Kittner S., Lloyd-Jones D., Goff D.C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S., Wilson M., Wolf P.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006; 113:e85-e151.
- 6 - Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. - Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986; 256:2823-2828.
- 7 - Hansson G.K. - Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1685-1695.
- 8 - Corti R., Fuster V., Badimon J.J. - Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41:7S-14S.
- 9 - Ross R. - The pathogenesis of atherosclerosis—an update. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314:488-500.
- 10 - Harrison D.G., Freiman P.C., Armstrong M.L., Marcus M.L., Heistad D.D. - Alterations of vascular reactivity in atherosclerosis. *Circ. Res.* 1987; 61:II74-II80.
- 11 - Gimbrone M.A. Jr. - Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 1999; 82:722-726.
- 12 - Reddy K.G., Nair R.N., Sheehan H.M., Hodgson J.M. - Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23:833-843.
- 13 - Tanner F.C., Noll G., Boulanger C.M., Luscher T.F. - Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation.* 1991; 83:2012-2020.
- 14 - Keys A. - Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41 (Suppl. I):1-211.
- 15 - Dawber T.R., Meadors G.F., Moore F.E. Jr - Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Public Health* 1951; 41:279-281.
- 16 - Lee R.T., Libby P. - The unstable atheroma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17:1859-1867
- 17 - Hingorani A.D. - Diet, the endothelium and atherosclerosis. *Clin. Sci.* 2004; 106:447-448.
- 18 - Blair A., Shaul P.W., Yuhanna I.S., Conrad P.A., Smart E.J. - Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J. Biol. Chem.* 1999; 274:32512-32519.
- 19 - Feron O., Dessy C., Moniotte S., Desager J.P., Balligand J.L. - Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase. *J. Clin. Invest.* 1999; 103:897-905.
- 20 - Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L. - Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924.
- 21 - Vallance P., Chan N. - Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart.* 2001; 85:342-350.
- 22 - Galle J., Hansen-Hagge T., Wanner C., Seibold S. - Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis.* 2006; 185:219-226.
- 23 - Kinlay S., Selwyn A.P., Libby P., Ganz P. - Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32:S62-S66.
- 24 - Selwyn A.P., Kinlay S, Libby P., Ganz P. - Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation.* 1997; 95:5-7.
- 25 - Stampfer M.J., Sacks F.M., Salvini S., Willett W.C., Hennekens C.H. - A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325:373-381.
- 26 - Stamler J. - The marked decline in coronary heart disease mortality rates in the United States, 1968-1981: summary of findings and possible explanations. *Cardiology.* 1985; 72:11-22.
- 27 - Mehta N.J., Khan I.A. - Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex. Heart Inst. J.* 2002; 29:164-171.
- 28 - National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in

- Adults (Adult Treatment Panel III) - Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.
- 29 - Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., Brewer H.B. Jr, Clark L.T., Hunninghake D.B., Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Stone N.J.; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program - Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2004; 24:e149-e161.
- 30 - Grundy S.M. - Stanol esters as a component of maximal dietary therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol*. 2005; 96:47D-50D.
- 31 - Kendall C.W., Jenkins D.J. - A dietary portfolio: maximal reduction of low-density lipoprotein cholesterol with diet. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2004; 6:492-498.
- 32 - Jenkins D.J., Kendall C.W., Faulkner D.A., Nguyen T., Kemp T., Marchie A., Wong J.M., de Souza R., Emam A., Vidgen E., Trautwein E.A., Lapsley K.G., Holmes C., Josse R.G., Leiter L.A., Connelly P.W., Singer W. - Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006; 83:582-591.
- 33 - Stehbens W.E. - Atherosclerosis and degenerative diseases of blood vessels. In: "Vascular Pathology", W.C. Stehbens, J.T. Lie (eds), London: Chapman & Hall, 1995: 175-269.
- 34 - Stehbens W.E. - The experimental and iatrogenic production of atherosclerosis. In: "Recent Progress in Cardiovascular Mechanics: From Basic Research to Clinical Application", S. Hosada, T. Yagunima, M. Sugarwara, M.G. Taylor, C.G. Caro (eds), London: Gordon & Breach 1994: 253-268.
- 35 - Jones G.T., Stehbens W.E. - The ultrastructure of arteries proximal to chronic experimental carotid-jugular fistulae in rabbits. *Pathology*. 1995; 27:36-42.
- 36 - Report of the Working Group on Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arteriosclerosis*. NIH Publication NO 82-2035, 1981; 2.
- 37 - Connor W.E. - Dietary cholesterol and the pathogenesis of atherosclerosis. *Geriatrics*. 1961; 16:407-415.
- 38 - Menotti A., Keys A., Blackburn H., Kromhout D., Karvonen M., Nissinen A., Pekkanen J., Punsar S., Fidanza F., Giampaoli S., Seccarecchia F., Buzina R., Mohacek I., Nedeljkovic S., Aravanis C., Dontas A., Toshima H., Lanti M. - Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J. Cardiovasc. Risk*. 1996; 3:69-75.
- 39 - Kinsell L.W., Partridge J., Boling L., Margen S., Michaels G. - Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1952; 12:909-913.
- 40 - McCarron D.A., Oparil S., Chait A., Haynes R.B., Kris-Etherton P., Stern J.S., Resnick L.M., Clark S., Morris C.D., Hatton D.C., Metz J.A., McMahan M., Holcomb S., Snyder G.W., Pi-Sunyer F.X. - Nutritional management of cardiovascular risk factors. A randomized clinical trial. *Arch. Intern. Med*. 1997; 157:169-177.
- 41 - Ahrens E.H. Jr. - The diet-heart question in 1985: has it really been settled? *Lancet* 1985; 1:1085-1087.
- 42 - Bang H.O., Dyerberg J., Sinclair H.M. - The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am. J. Clin. Nutr*. 1980; 33:2657-2661.
- 43 - Hooper L., Summerbell C.D., Higgins J.P., Thompson R.L., Capps N.E., Smith G.D., Riemersma R.A., Ebrahim S. - Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322:757-763.
- 44 - Kris-Etherton P.M., Yu S. - Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr*. 1997; 65:1628S-1644S.
- 45 - Keys A., Anderson J.T., Grande F. - Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet*. 1957; 273:959-66.
- 46 - Ros E. - Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr*. 2003; 78:617S-625S.
- 47 - Martinez-Gonzalez M.A., Sanchez-Villegas A. - The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur. J. Epidemiol*. 2004; 19:9-13.
- 48 - Appel L.J., Sacks F.M., Carey V.J., Obarzanek E., Swain J.F., Miller E.R. 3rd, Conlin P.R., Erlinger T.P., Rosner B.A., Laranjo N.M., Charleston J., McCarron P., Bishop L.M., OmniHeart Collaborative Research Group. - Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005; 294:2455-2464.
- 49 - Armstrong M.L., Warner E.D., Connor W.E. - Regression of coronary atheromatosis in rhesus monkeys. *Circ. Res*. 1970; 27:59-67.
- 50 - Zulli A., Widdop R.E., Hare D.L., Buxton B.F., Black M.J. - High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23:1358-1363.
- 51 - Connor W.E., Connor S.L. - Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? The case for a low-fat, high-carbohydrate diet. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337:562-563.
- 52 - Kappagoda C.T., Hyson D.A., Amsterdam E.A. - Low-carbohydrate-high-protein diets: is there a place for them in clinical cardiology? *J Am. Coll. Cardiol*. 2004; 43:725-730.
- 53 - Westman E.C., Yancy W.S. Jr., Olsen M.K., Dudley T., Guyton J.R. - Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int. J. Cardiol*. 2006; 110:212-216.
- 54 - Katan M.B., Grundy S.M., Willett W.C. - Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? Beyond low-fat diets. *N. Engl. J. Med*. 1997; 337:563-566.
- 55 - Weinberg S.L. - The diet-heart hypothesis: a critique. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 43:731-733.
- 56 - Blair A., Shaul P.W., Yuhanna I.S., Conrad P.A., Smart E.J. - Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J. Biol.Chem*. 1999; 274:32512-32519.
- 57 - Vogel R.A., Corretti M.C., Plotnick G.D. - Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am. J. Cardiol*. 1997; 79:350-354
- 58 - Scherrer U., Randin D., Vollenweider P., Vollenweider L., Nicod P. - Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J. Clin. Invest*. 1994; 94:2511-2515.
- 59 - Bemelmans W.J., Lefrandt J.D., Feskens E.J., Broer J., Tervaert J.W., May J.F., Smit A.J. - Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1. *Atherosclerosis*. 2002; 163:113-120.
- 60 - Popma J.J., Sawyer M., Selwyn A.P., Kinlay S. - Lipid-lowering therapy after coronary revascularization. *Am. J. Cardiol*. 2000; 86:18H-28H.
- 61 - Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L., Selker H.P., Schaefer E.J. - Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293:43-53.
- 62 - Atkins R. - Dr Atkins' new diet revolution, Vermillion: South Dakota 1999.



- 63 - Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., McGuckin B.G., Brill C., Mohammed B.S., Szapary P.O., Rader D.J., Edman J.S., Klein S. - A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348:2082-2090.
- 64 - Brinton E.A., Eisenberg S., Breslow J.L. - A low-fat diet decreases high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels by decreasing HDL apolipoprotein transport rates. *J. Clin. Invest.* 1990; 85:144-151.
- 65 - Key T.J., Fraser G.E., Throgood M., Appleby P.N., Beral V., Reeves G., Burr M.L., Chang-Claude J., Frentzel-Beyme R., Kuzma J.W., Mann J., McPherson K. - Mortality in vegetarians and non-vegetarians: a collaborative analysis of 8300 deaths among 76,000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutr.* 1998; 1:33-41.
- 66 - Key TJ, Appleby PN, Rosell MS - Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc. Nutr. Soc.* 2006; 65:35-41.
- 67 - Pereira M.A., O'Reilly E., Augustsson K., Fraser G.E., Goldbourt U., Heitmann B.L., Hallmans G., Knekt P., Liu S., Pietinen P., Spiegelman D., Stevens J., Virtamo J., Willett W.C., Ascherio A. - Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164:370-376.
- 68 - Gylling H, Miettinen TA. - The effect of plant stanol- and sterol-enriched foods on lipid metabolism, serum lipids and coronary heart disease. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42:254-263.
- 69 - Sandstrom B., Marckmann P., Bindsvlev N. - An eight-month controlled study of a low-fat high-fibre diet: effects on blood lipids and blood pressure in healthy young subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1992; 46:95-109.
- 70 - Watts G.F., Lewis B., Brunt J.N., Lewis E.S., Coltart D.J., Smith L.D., Mann J.I., Swan A.V. - Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet.* 1992; 339:563-569.
- 71 - Erkkila A.T., Lichtenstein A.H., Mozaffarian D., Herrington D.M. - Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80:626-632.
- 72 - He K., Song Y., Davioglou M.L., Liu K., Van Horn L., Dyer A.R., Greenland P. - Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004; 109:2705-2711.
- 73 - De Lorgeril M., Salen P. - Use and misuse of dietary fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease. *Reprod. Nutr. Dev.* 2004; 44:283-288.
- 74 - Harper C.R., Jacobson T.A. - Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96:1521-1529.
- 75 - Weber C., Erl W., Pietsch A., Danesch U., Weber P.C. - Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15:622-628
- 76 - De Caterina R., Cybulsky M.I., Clinton S.K., Gimbrone M.A. Jr, Libby P. - The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14:1829-1836.
- 77 - Khalfoun B., Thibault G., Bardos P., Lebranchu Y. - Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human lymphocyte-endothelial cell adhesion. *Transplantation* 1996; 62:1649-1657.
- 78 - Abe Y., El-Masri B., Kimball K.T., Pownall H., Reilly C.F., Osmundsen K., Smith C.W., Ballantyne C.M. - Soluble cell adhesion molecules in hypertriglyceridemia and potential significance on monocyte adhesion. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18:723-731.
- 79 - Johansen O., Seljeflot I., Hostmark A.T., Arnesen H. - The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:1681-1686.
- 80 - Mensink R.P., Katan M.B. - Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12:911-919.
- 81 - Gardner C.D., Kraemer H.C. - Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15:1917-1927.
- 82 - Hu F.B., Willett W.C. - Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 2002; 288:2569-2578.
- 83 - Trichopoulou A., Bamia C., Trichopoulos D. - Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165:929-935.
- 84 - de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Guidollet J., Touboul P., Delaye J. - Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994; 343:1454-1459
- 85 - De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Monjaud I., Delaye J., Mamelle U. - Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
- 86 - Perona J.S., Cabello-Moruno R., Ruiz-Gutierrez V. - The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J. Nutr. Biochem.* 2006; 17:429-445.
- 87 - Truswell A.S., Choudhury N. - Monounsaturated oils do not all have the same effect on plasma cholesterol. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1998; 52:312-315.
- 88 - Ruiz-Gutierrez V., Muriana F.J., Guerrero A., Cert A.M., Villar J. - Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J. Hypertens.* 1996; 14:1483-1490.
- 89 - Psaltopoulou T., Naska A., Orfanos P., Trichopoulos D., Mountokalakis T., Trichopoulou A. - Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80:1012-1018.
- 90 - Abia R., Pacheco Y.M., Perona J.S., Montero E., Muriana F.J., Ruiz-Gutierrez V. - The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men. *J. Nutr.* 2001; 131:59-65.
- 91 - Scaccini C., Nardini M., D'Aquino M., Gentili V., Di Felice M., Tomassi G. - Effect of dietary oils on lipid peroxidation and on antioxidant parameters of rat plasma and lipoprotein fractions. *J. Lipid Res.* 1992; 33:627-633.
- 92 - Nicolaiew N., Lemort N., Adorni L., Berra B., Montorfano G., Rapelli S., Cortesi N., Jacotot B. - Comparison between extra virgin olive oil and oleic acid rich sunflower oil: effects on postprandial lipemia and LDL susceptibility to oxidation. *Ann. Nutr. Metab.* 1998; 42:251-260.
- 93 - Tsimikas S., Philis-Tsimikas A., Alexopoulos S., Sigari F., Lee C., Reaven P.D. - LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:122-130.
- 94 - Reaven P.D., Grasse B.J., Tribble D.L. - Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14:557-566.

- 95 - Berry E.M., Eisenberg S., Friedlander Y., Harats D., Kaufmann N.A., Norman Y., Stein Y. - Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins--the Jerusalem Nutrition Study. II. Monounsaturated fatty acids vs carbohydrates. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 56:394-403.
- 96 - Allison D.B., Egan S.K., Barraji L.M., Caughman C., Infante M., Heimbach J.T. - Estimated intakes of trans fatty and other fatty acids in the US population. *J. Am. Diet. Assoc.* 1999; 99:166-174.
- 97 - Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., Katan M.B. - Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77:1146-1155.
- 98 - Hu F.B., Manson J.E., Willett W.C. - Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20:5-19.
- 99 - Mozaffarian D., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Willett W.C. - Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354:1601-1613.
- 100 - Lopez-Garcia E., Schulze M.B., Meigs J.B., Manson J.E., Rifai N., Stampfer M.J., Willett W.C., Hu F.B. - Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J. Nutr.* 2005; 135:562-566.
- 101 - Mozaffarian D. - Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atheroscler.* 2006; 7:29-32.
- 102 - Dlouhy P., Tvrzicka E., Stankova B., Vecka M., Zak A., Straka Z., Fanta J., Pachel J., Kubisova D., Rambouskova J., Bilkova D., Andel M. - Higher content of 18:1 trans fatty acids in subcutaneous fat of persons with coronarographically documented atherosclerosis of the coronary arteries. *Ann. Nutr. Metab.* 2003; 47:302-305.
- 103 - Basu A., Devaraj S., Jialal I. - Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26:995-1001.
- 104 - Thijsen M.A., Mensink R.P. - Fatty acids and atherosclerotic risk. *Handb Exp. Pharmacol.* 2005; 170:165-194.
- 105 - Fuentes F., Lopez-Miranda J., Sanchez E., Sanchez F., Paez J., Paz-Rojas E., Marin C., Gomez P., Jimenez-Perez J., Ordovas J.M., Perez-Jimenez F. - Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134:1115-1119.
- 106 - Zambon D., Sabate J., Munoz S., Campero B., Casals E., Merlos M., Laguna J.C., Ros E. - Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132:538-546.
- 107 - Perona J.S., Canizares J., Montero E., Sanchez-Dominguez J.M., Catala A., Ruiz-Gutierrez V. - Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin. Nutr.* 2004; 23:1113-1121.
- 108 - Esposito K., Marfella R., Ciotola M., Di Palo C., Giugliano F., Giugliano G., D'Armiento M., D'Andrea F., Giugliano D. - Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004; 292:1440-1446.
- 109 - Estruch R., Martinez-Gonzalez M.A., Corella D., Salas-Salvado J., Ruiz-Gutierrez V., Covas M.I., Fiol M., Gomez-Gracia E., Lopez-Sabater M.C., Vinyoles E., Aros F., Conde M., Lahoz C., Lapetra J., Saez G., Ros E.; PREDIMED Study Investigators. - Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145:1-11.
- 110 - Ryan M., McInerney D., Owens D., Collins P., Johnson A., Tomkin G.H. - Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *Q.J.M.* 2000; 93:85-91.
- 111 - Michalsen A., Lehmann N., Pithan C., Knoblauch N.T., Moebus S., Kannenberg F., Binder L., Budde T., Dobos G.J. - Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60:478-485.
- 112 - Ambring A, Friberg P, Axelsen M, Laffrenzen M, Taskinen MR, Basu S, Johansson M. - Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin. Sci.* 2004; 106:519-525.
- 113 - Singh N., Graves J., Taylor P.D., MacAlloster R.J., Singer D.R. - Effects of a "healthy" diet and of acute and long-term vitamin C on vascular function in healthy older subjects. *Cardiovasc. Res.* 2002; 56:118-125.
- 114 - Sondergaard E., Moller J.E., Egstrup K. - Effect of dietary intervention and lipid-lowering treatment on brachial vasoreactivity in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am. Heart J.* 2003; 145:E19.
- 115 - Harris W.S. - Alpha-linolenic acid: a gift from the land? *Circulation* 2005; 111:2872-2874.
- 116 - Djousse L, Arnett DK, Pankow JS, Hopkins PN, Province MA, Ellison RC. - Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension.* 2005; 45:368-373.
- 117 - Ros E., Nunez I., Perez-Heras A., Serra M., Gilabert R., Casals E., Deulofeu R. - A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004; 109:1609-1614.
- 118 - Peterson D.W. - Effect of soybean sterols in the diet on plasma and liver cholesterol in chicks. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1951; 78:143-147.
- 119 - Pollak O.J. - Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953; 7:702-706.
- 120 - Katan M.B., Grundy S.M., Jones P., Law M., Miettinen T., Paoletti R.; Stresa Workshop Participants - Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78:965-978.
- 121 - Gonçalves S., Maria A.V., Silva A.S., Martins-Silva J., Saldanha C. - Phytosterols in milk as a depressor of plasma cholesterol levels: experimental evidence with hypercholesterolemic Portuguese subjects. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006; 35:251-255.
- 122 - Silva A.S., Saldanha C., Martins-Silva J. - Effects of low-fat milk enriched with phytosterols on plasma cholesterol concentrations and hemorheological parameters of Wistar rats. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006; 35:245-250.
- 123 - Serrano-Martinez M., Martinez-Losa E., Prado-Santamaria M., Brugarolas-Brufau C., Fernandez-Jarne E., Martinez-Gonzalez M.A. - To what extent are the effects of diet on coronary heart disease lipid-mediated? *Int. J. Cardiol.* 2004; 95:35-38.
- 124 - De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Mamelle N., Monjaud I., Toublou P., Delaye J. - Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutrients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28:1103-1108.
- 125 - Jensen L.O., Thyssen P., Pedersen K.E., Haghfelt T. - Short- and long-term influence of diet and simvastatin on brachial artery endothelial function. *Int. J. Cardiol.* 2006; 107:101-106.
- 126 - Robinson J.G., Maheshwari N. - A "poly-portfolio" for secondary prevention: a strategy to reduce subsequent events by up to 97% over five years. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95:373-378.