

OS BENEFÍCIOS DA DIETA MEDITERRÂNEA NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Ariana dos Santos Godoi ¹; João Felipe Mota²

1 Graduanda do curso de nutrição da Universidade São Francisco (USF), Campus Bragança Paulista.

2 Nutricionista, Doutorando em Fisiologia da Nutrição, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. Professor da Universidade São Francisco, Bragança Paulista/ SP.

Endereço para correspondência:

Ariana dos Santos. Rua Estevan Alves de Oliveira, 109. Condomínio Rosário de Fátima. Bragança Paulista/ SP. CEP: 12900-000. Tel: (11) 3404-7330.
ariana_godoi@hotmail.com

Contribuição substancial dos autores:

Ariana dos Santos Godoi: responsável pela condução da pesquisa, pela aplicação dos questionários, pelas análises dos dados e redação do manuscrito.

João Felipe Mota: orientador e responsável pelo projeto de pesquisa, responsável pela revisão das análises e colaboração na redação final do trabalho.

Resumo

As doenças cardiovasculares têm crescido alarmantemente e um dos fatores associados seria a má alimentação. Por outro lado, muitos estudos têm observado que certos alimentos podem prevenir ou tratar as doenças cardiovasculares. O objetivo dessa revisão foi verificar os efeitos da dieta mediterrânea nas doenças cardiovasculares. Para isso foram selecionados artigos no período de 2004 a 2008, nas seguintes bases de dados da *Pubmed*, *Scielo* e *Bireme*. A dieta mediterrânea foi primeiramente descrita na década de 1960 por Angel Keys, onde o mesmo observou que a população da Grécia apresentava incidência de doença coronariana 10 vezes menor do que nos outros países. Diversos estudos mostram que esta dieta possui impacto na saúde cardiovascular, promovendo efeitos favoráveis nas dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial entre outros fatores que desencadeiam as doenças cardiovasculares. Por ser rica em alimentos integrais, óleos vegetais, carnes brancas e moderado consumo de álcool (vinho), estudos epidemiológicos e de intervenção relatam efeitos protetores da dieta mediterrânea contra os processos inflamatórios e as complicações metabólicas que resultam nas doenças cardiovasculares.

Termos de indexação: Dieta Mediterrânea, Doenças Cardiovasculares, Inflamação, Antioxidantes.

Abstract

The cardiovascular diseases have grown alarmingly in the past years and one of its main causes is an unhealthy diet. On the other hand many studies have been observed that eating the right types of foods can prevent and even treat these illnesses. The objective of this study was to observe and verify the impact of the mediterranean diet in people's health. For this we selected articles from 2004 through 2008 in the following databases: *Pubmed, Scielo and Bireme*. The mediterranean diet was first described in the decade of 1960 by Angel Keys after noticing that the population of Greece had 10 times less heart diseases than other countries. Many studies show that mediterranean foods have a positive impact in the cardiovascular health, promoting favorable effects in the dyslipidemias, diabetes *mellitus* type 2, and hypertension among others. Because it is rich in whole grains, vegetal oils, white meats and moderate alcohol consumption (wine), many epidemiologic and intervention studies, it has been discovered that the right combination of mediterranean diet have positive effects on inflammatory processes and metabolic dysfunctions which are some of the main causes cardiovascular diseases.

Indexing terms: Diet, Mediterranean, Cardiovascular Diseases, Inflammation, Antioxidants.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares han crecido alarmantemente y uno de los asociados de los factores sería la mala alimentación. Por otra parte, muchos estudios han observado que ciertos alimentos pueden prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares. El objetivo de esta revisión era verificar el efecto de la dieta mediterránea en las enfermedades cardiovasculares. Para este los artículos en el período de 2004 habían sido seleccionados el 2008, en las bases de datos siguientes de *Pubmed*, *SciELO* y *Bireme*. La dieta mediterránea primero fue descrita en la década de 1960 para las llaves del ángel, donde igual él observó que la población de Grecia presentó a incidencia de poca enfermedad del coronaria 10 veces de lo que en los otros países. Los estudios diversos demuestran que los possesss de esta dieta afectan en la salud cardiovascular, promoviendo efecto favorable en los dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensãõ rterial entre otros factores ese unchain las enfermedades cardiovasculares. Para ser ricos en alimentos integrales, los aceites vegetal, las carnes blancas y la consumición moderada del alcohol (vino), los epidemiólogos de los estudios y de la intervención dicen al efecto protector de la dieta mediterránea contra los procesos inflamatorios y las complicaciones metabólicas que dan lugar a las enfermedades cardiovasculares.

Introdução

Atualmente, as doenças crônicas não transmissíveis são as maiores causas de mortes no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, estas doenças são responsáveis por 60% das mortes mundiais, com maior destaque para as doenças cardiovasculares. Em 2005, estimasse que estas doenças provocaram a morte de 17,5 milhões de habitantes no mundo¹ e aproximadamente 902 mil no Brasil².

Além da obesidade, outros fatores de riscos estão envolvidos com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares como diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólica, hipertensão arterial e dislipidemias. Estas complicações são resultados da falta de atividade física, tabagismo e dieta de má qualidade³⁻⁴.

O hábito alimentar característico desta população que se alimenta com dieta de má qualidade é rica em gorduras saturadas e carboidratos simples com baixo consumo de fibras, o que caracteriza a dieta ocidental⁴.

O termo dieta mediterrânea se refere à dieta tradicional dos mais de quinze países que cercam o mar mediterrâneo, não sendo uma dieta padrão única, visto que são de diferentes culturas, religiões e hábitos alimentares⁵. Porém, tem em comum o consumo de frutas, verduras, oleaginosas, grãos, peixes, óleo de oliva e o vinho tinto que acompanha as refeições⁶.

Os primeiros relatos da relação entre a dieta mediterrânea e as doenças cardiovasculares foram na década de 60 com os estudos de Angels Keys⁷ e “Lyon Diet Study”⁸. A partir deste momento, diversos estudos mostram que o consumo de verduras, frutas, legumes, oleaginosas, grãos integrais, azeite de oliva e peixes associado à moderada ingestão de álcool (vinho tinto) traz benefícios a saúde. Os benefícios seriam a redução da pressão arterial, das concentrações de colesterol total e LDL-c, da prevalência de diabetes *mellitus* do tipo 2 e das doenças cardiovasculares³⁻

⁶. Portanto, o objetivo dessa revisão foi verificar os efeitos da dieta mediterrânea nas doenças cardiovasculares, com base nas últimas evidências científicas.

Metodologia

O método para levantamento bibliográfico consistiu na pesquisa de periódicos, no período de 2004 a julho/2008, nas seguintes bases de dados: Pubmed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, Brasil). As seguintes palavras-chave foram cruzadas nos idiomas português e inglês: dieta mediterrânea, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

Resultados

Durante anos, muitos estudos evidenciaram a relação entre dieta e doenças cardiovasculares, especificamente entre os nutrientes e as concentrações plasmáticas de lipídeos, pressão arterial e doenças coronarianas ^{1,4}.

A dieta mediterrânea foi primeiramente descrita na década de 1960 por Angel Keys. O pesquisador estudou, durante 25 anos, 12.763 homens com idade entre 40 e 59 anos provenientes de sete países (Estados Unidos, Japão, Finlândia, Holanda, Itália, Grécia e antiga Iugoslávia). O estudo revelou que a população da Grécia apresentava incidência de doença coronariana 10 vezes menor que nos outros países ⁷.

De acordo com Pitsavos et al (2004)⁵, não existe uma dieta mediterrânea única, pois mais de 15 países fazem parte do Mediterrâneo e possuem culturas, religiões e hábitos alimentares diferentes. Todavia, o padrão alimentar destes países consiste em grande variedade de verduras, frutas, legumes, oleaginosas, grãos integrais, azeite de oliva, peixes, moderado consumo de álcool (vinho tinto) e baixo consumo de carnes

vermelhas, embutidos e enlatados. Embora a quantidade de gordura total consumida seja elevada (30 a 40% da ingestão diária de energia), a dieta mediterrânea tem impacto positivo tanto nas doenças cardiovasculares como no diabetes e hipertensão.^{4,5,9}

O primeiro estudo documentado sobre o efeito da dieta mediterrânea foi o de “Lyon Diet Study”. Participaram deste estudo, pacientes com idade inferior a 70 anos, sobreviventes do primeiro infarto agudo do miocárdio. Os indivíduos foram divididos em grupos, sendo que um deles recebeu dieta baseada nos padrões alimentares do mediterrâneo (frutas, verduras, grãos integrais, frango e peixe). O outro grupo não recebeu recomendações específicas. Após 27 meses, os pesquisadores observaram redução de 76% de infarto não fatal e óbito por doenças coronarianas no grupo que consumiu a dieta mediterrânea. Dessa forma, o estudo concluiu que a dieta mediterrânea pode diminuir os fatores de riscos e a morte por doenças cardiovasculares⁸.

Por conter alimentos de diferentes grupos, os benefícios da dieta mediterrânea podem ser melhores interpretados se os discutirmos de forma individualizada, associando-a aos compostos específicos encontrados nos alimentos que a compõe.

Frutas, verduras e legumes.

Dados epidemiológicos mostram que o elevado consumo de frutas e verduras contribui para a diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares quando comparado com indivíduos que consomem menores quantidades. De fato, as frutas e os vegetais podem reduzir o risco de doenças coronarianas, devido à benéfica combinação dos micronutrientes e antioxidantes, como a vitamina C, vitamina E, carotenóides, flavonóides, vitamina B6 e B12 e as fibras¹⁰⁻¹¹.

Recentemente, um estudo de coorte realizado na Espanha durante 6,5 anos com 41.358 indivíduos, entre 30-69 anos, mostrou que há redução da mortalidade com a

maior ingestão de frutas frescas e vegetais. Os autores concluem que os achados se devem à elevada ingestão de vitamina C, provitamina A (carotenóides) e licopeno. O efeito da vitamina C e da provitamina A (carotenóides) pode ser explicado pela ação antioxidativa no sangue, enquanto que a do licopeno seria por diminuir a resistência á insulina e marcadores inflamatórios. Não foi relatada associação com a vitamina E ¹².

O estudo de Annie Lapointe et al (2005) mostra a associação entre a vitamina C e a diminuição das concentrações de LDL oxidadas. O mesmo efeito também foi evidenciado com os flavonóides e as vitaminas B6 e B12. O estudo sugere que a diminuição das concentrações da LDL oxidadas esta associada ao efeito protetor da dieta mediterrânea nas doenças cardiovasculares já que previne a aterosclerose ¹¹.

Outros efeitos importantes seriam das fibras. As fibras provenientes, tanto das frutas, vegetais como dos cereais, produzem maior saciedade, aumentando o tempo de digestão e absorção, sendo eficaz para a manutenção ou diminuição do peso. Estes efeitos previnem a obesidade e reduzem a glicemia pós-prandial e a hiperinsulinêmica ¹³⁻¹⁵.

Em outro estudo, comparando os efeitos da fibra solúvel com a insolúvel, foi verificado que as fibras solúveis diminuem as concentrações de triacilgliceróis em 6,7% (P<0,02), a razão entre ApoB 100 para ApoA-I em 4,7% (P<0,02), além de aumentarem ApoA-I 4,3% (P<0.01) e as concentrações de HDL-c em 6,7% (P=0,006). Dessa maneira, os autores concluíram que as fibras solúveis possuem maiores benefícios sobre as lipoproteínas do que as insolúveis, reduzindo os fatores de riscos para as doenças cardiovasculares ¹⁶.

Cereais Integrais

A maior ingestão de cereais integrais diminui o risco de diabetes e doenças cardiovasculares, tendo efeito imediato no controle da glicemia, nos lipídeos plasmáticos e no processo inflamatório ¹⁷. Um estudo *cross-sectional* mostrou que o consumo de grandes quantidades de cereais integrais melhora a sensibilidade insulínica e diminuem as concentrações do triacilglicerol, colesterol total e LDL-c ¹⁸.

Os cereais integrais são fontes de vitaminas do tipo E e do complexo B, minerais como magnésio, ferro, zinco, selênio, manganês, potássio, fósforo, ácidos graxos essenciais, fibras e antioxidantes como os flavonóides que contribuem com redução do risco para diabetes e doenças cardiovasculares ¹⁹.

As fibras contidas nos cereais ajudam a diminuir a absorção dos macronutrientes, reduzindo a glicemia pós-prandial, as concentrações de insulina e conseqüentemente o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 ^{20,21}. Outros efeitos positivos na sensibilidade insulínica também estariam relacionados com a vitamina E e o magnésio ²².

Jensen (2006) em estudo *cross-sectional* com 938 indivíduos saudáveis, observou que o consumo médio de 22,3g/d de cereais integrais diminuiu significativamente as concentrações de homocisteína (17%, P<0,01), insulina (14%, P<0,02), peptídeo C (14%, P<0,03), leptina (11%, P=0,03) e lipídios. Não houve redução significativa dos marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, fibrinogênio e interleucina-6). Os resultados mostram que dieta rica em cereais integrais diminui o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças do coração¹⁸.

Oleaginosas

As oleaginosas (nozes, amêndoas, pistaches e castanhas), componente típico da dieta mediterrânea, são ricas em calorias e gorduras, favorecendo o balanço energético positivo, não sendo eficazes para a perda de peso, porém apresentam efeitos benéficos nas doenças cardiovasculares²³. Estes efeitos seriam em decorrência dos ácidos graxos poliinsaturados (n-3 e n-6) e monoinsaturados (n-9), os quais possuem efeito protetor nas doenças cardiovasculares, diminuindo as concentrações da LDL-c e aumentando da HDL-c²⁴.

Ferruci et al (2006) estudaram a relação entre ácido α -linolênico (n-3) e os marcadores inflamatórios em 1.123 indivíduos de 20 a 98 anos. O ácido α -linolênico apresentou associação inversa com os marcadores pró-inflamatórios (IL-6, IL-1, TNF- α , PCR) e positiva com os antiinflamatórios (IL-10, TGF- α). Os autores concluíram que o ácido α -linolênico é benéfico em pacientes com doenças inflamatórias²⁵.

Espósito et al (2004) mostraram que a resistência à insulina e o diabetes *mellitus* tipo 2 são causados pelo consumo em excesso de energia, particularmente das gorduras saturadas e açúcares simples, aumentando o tecido adiposo²⁶. Assim, dietas tradicionais como de baixas calorias e pouca gordura tem sido prescritas para esses pacientes. Entretanto, alguns estudos observaram que o consumo freqüente de oleaginosas reduz significativamente a resistência à insulina²⁷⁻²⁹. Estes efeitos podem estar associados ao magnésio, nutriente encontrado em grandes quantidades nas oleaginosas³⁰.

As oleaginosas também possuem atividade vasomotora, diminuindo a pressão arterial³¹. O consumo de oleaginosas, fonte em ácido α -linolênico (1g/dia), independentemente da restrição de sódio, mostrou diminuição significativa da pressão

arterial semelhante aos indivíduos que adotaram a dieta DASH (*Dietary Approach Stop Hypertension*)²⁷.

Peixes

Os peixes são uns dos principais componentes de uma dieta saudável, muitos estudos epidemiológicos indicam a ingestão de peixes na prevenção de doenças cardíacas³². Alguns estudos afirmam que esse efeito benéfico é devido aos ácidos graxos n-3, cujo principal componente é o ácido ecosapentanóico (EPA) e o ácido docosahexanóico (DHA). O EPA e o DHA apresentam funções antiinflamatórias, diminuindo os riscos de aterosclerose e mortes por doenças cardiovasculares³³.

Chrysohoou (2008) em estudo randomizado com 1514 homens e 1528 mulheres, com idade entre 18 a 89 anos, durante um ano na região de Ática na Grécia, comparou os indivíduos que consumiam acima de 300g de peixe por semana com os que não consumiam ou consumiam em menor quantidade. Foi observada relação inversa entre o consumo de peixes e as concentrações de triacilglicerol, de glicose, IMC e pressão arterial sistólica. Os autores concluíram que o elevado consumo de peixe diminuiu 29% a razão de doenças cardíacas³⁴.

Azeite

O óleo de oliva é o principal componente da dieta mediterrânea, sendo excelente fonte de ácido graxo monoinsaturado oléico e polifenóis. Os óleos de oliva extra-virgem contem maiores quantidades de α -tocoferol e componentes fenólicos, com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias^{35,36}.

A fim de se observar os efeitos do consumo de óleo de oliva foi realizado estudo randomizado com 772 indivíduos com idade entre 55 a 80 anos, portadores de

um ou mais fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os participantes foram divididos em três grupos que receberam diferentes tipos de dieta. O grupo 1 (n=257) recebeu dieta padrão, não sendo típica mediterrânea e com baixa quantidade de gordura, o grupo 2 (n=257) com dieta típica mediterrânea, ingerindo um litro por semana de óleo de oliva e o grupo 3 (n=258) também com dieta típica mediterrânea, ingerindo 30g/dia de oleaginosas. Os indivíduos foram analisados e avaliados durante três meses e 99,6% dos participantes que receberam as duas dietas mediterrâneas tiveram maiores benefícios que a dieta padrão. Os grupos que receberam óleo de oliva ou oleaginosas apresentaram redução pressão arterial e das concentrações de glicose, colesterol total e aumento das de HDL-c. Além disso, a dieta mediterrânea com óleo de oliva reduziu os níveis proteína C reativa ($P<0,05$) quando comparado com a dieta padrão²⁷. Diversos outros estudos também mostram que o aumento do consumo de azeite de oliva diminui a pressão arterial sanguínea³⁷⁻³⁹.

Vinho

Muitos estudos epidemiológicos mostram o efeito protetor do consumo moderado de álcool nas doenças isquêmicas do coração^{40,41}. O consumo moderado de álcool é típico na dieta mediterrânea, geralmente acompanhando as refeições. Hoje, sabe-se que o consumo de vinho tinto diminui a pressão sanguínea e a rigidez arterial⁴².

Um estudo com 35 mulheres saudáveis, no período de 4 semanas, observou que o consumo de 20g de etanol/dia na forma de vinho branco ou tinto aumentou as concentrações de HDL-c e reduziu os marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, IL-6, CD40L). Os autores sugerem que tais efeitos estariam relacionados com as altas concentrações de polifenóis, componentes antioxidantes, que o vinho possui. Estes antioxidantes são observados em maior parte no vinho tinto (1947 mg/L de polifenol,

12,8mg/L de resveratrol, 164,85 mg/L antocianina) do que no vinho branco (308 mg/L polifenóis, 1,3 mg/L resveratrol). Dessa forma, os efeitos seriam mais positivos com o consumo de vinho tinto quando comparado ao vinho branco⁴³.

Um estudo (duplo-cego, *cross-over*) teve o propósito de examinar a resposta hemodinâmica das diferentes combinações entre vinhos e óleo de oliva e seus antioxidantes. Para isso foram estudados 15 indivíduos. O grupo de intervenção se alimentou de sopa de vegetais acrescida de 50g de óleo de oliva refinado ou 50g de óleo de oliva verde, duas fatias de pão branco e 250 ml de vinho branco ou vermelho, ambos com 12% de álcool.

Foram feitas as seguintes combinações RO para o grupo que recebeu vinho tinto e óleo de oliva refinado, RG para o grupo que recebeu vinho tinto e óleo de oliva verde, WO para o grupo que recebeu vinho branco e óleo de oliva refinado e WG para o grupo que recebeu vinho branco e óleo de oliva verde. Houve diminuição significativa das reflexões da onda após as quatro combinações RG ($P < 0,001$), RO ($P < 0,001$), WG ($P = 0,039$), WO ($P = 0,007$), porém os RO e RG tiveram maior redução das reflexões das ondas durante as três horas após a ingestão quando comparado com WO e WG.

As duas intervenções com vinho tinto provocaram rápida e prolongada diminuição das reflexões das ondas quando comparadas com as intervenções com vinho branco, resultando na diminuição da pressão sanguínea, possivelmente devido a maior quantidade de componentes antioxidantes encontrados no vinho tinto⁴². Além disso, o consumo moderado de vinho está associado com a diminuição dos marcadores inflamatórios, provavelmente devido aos seus componentes polifenólicos, que tem ação antioxidante, sendo eficaz na proteção e/ou tratamento de doenças cardiovasculares⁴³.

Conclusão

Uma dieta desbalanceada associada ao sedentarismo tem sido uma das 10 maiores causas de mortalidade no mundo¹. A dieta mediterrânea tem sido muito estudada, visto que traz benefícios à saúde, prevenindo doenças e promovendo a longevidade^{3,26,44,45} embora não esteja associada à diminuição de peso^{46,47}.

O consumo da dieta mediterrânea mostra o alto consumo de alimentos ricos em vitaminas (C, E, B6, B12, carotenóides), minerais (magnésio, ferro, zinco, selênio, manganês, potássio, fósforo), ácidos graxos essenciais (poliinsaturados (n-3 e n-6) e monoinsaturados (n-9)), fibras, componentes polifenólicos e flavonóides, tendo efeitos antioxidantes e antiinflamatórios, reduzindo os riscos cardiovasculares, visto que a maioria das doenças crônicas não transmissíveis são causadas pelos marcadores pró-inflamatórios.^{3,4,9,11,26,44,45,48}

Sendo assim, a combinação dos nutrientes da dieta consumida pelos habitantes dos países do mediterrâneo é o que representa efeito benéfico nas doenças cardiovasculares. Logo, a dieta mediterrânea pode ser utilizada como estratégia de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares e de seus fatores de risco, como a hipertensão arterial, o diabetes *mellitus* tipo 2 e dislipidemias^{3,9}.

Referências:

1. WHO global report. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. DATASUS. Sistema de Informação de Mortalidade; 2007.
3. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19(1):63-8.
4. Henn RL, Rodrigues CA, Fuchs SC. Efeito das dieta mediterrânea e dash na prevenção de doenças cardiovasculares. *Rev. Soc Brasileira Hipertensão* 2005; 8[3] : 98-102.
5. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Papaioannou I, Papadimitriou L, Tousoulis D, et al. The adoption of Mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with metabolic syndrome. *Nutr J* 2004;v.2:1.
6. Goulet J, Lamarche B, Lemieux S. A nutritional intervention promoting a Mediterranean food pattern does not affect total daily dietary cost in North American women in free-living conditions. *J Nutr.* 2008;138(1):54-9.
7. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, et al. The diet and 15-year death rate in the countries study. *Am J. Epidemiol* 1986; 124: 903-15
8. de Lorgeril M, Salen P. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon diet heart study and after. *World Rev Nutr Diet.* 2005;95:103-14.
9. Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem.* 2007;18(3):149-60.

10. Stanner SA, Hughes J, Kelly CN, Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'. *Public Health Nutr* 2004;7:407-22.
11. Lapointe A, Goulet J, Couillard C, Lamarche B, Lemieux S. A nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern is associated with a decrease in circulating oxidized LDL particles in healthy women from the Québec City metropolitan area. *J Nutr*. 2005 Mar;135(3):410-5.
12. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Quirós JR, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr*. 2007 ;85(6):1634-42.
13. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition* 2005;21[3]:411-8.
14. Liese AD, Schulz M, Fang F, Wolever TM, D'Agostino Jr RB, Sparks KC, et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2005;28(12):2832-8.
15. Lau C, Faerch K, Glumer C, Tetens I, Pedersen O, Carstensen B, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2005; 28(6):1397-403.
16. Solà R, Godàs G, Ribalta J, Vallvé JC, Girona J, Anguera A, et al. Effects of soluble fiber (*Plantago ovata* husk) on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in men with ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2007 ;85(4):1157-63.

17. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-46.
18. Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation 1. *Am J Clin Nutr.* 2006 83(2):275-83.
19. Slavin J. Whole grains and human health. *Nutrition Res Rev.*2004;17:99-110.
20. Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Liu S, Jacobs DR Jr, Spiegelman D, et al. Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1237-45.
21. Edge MS, Jones JM, Marquart L. A new life for whole grains. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(12):1856-60.
22. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, et al. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care.* 2004 ;27(9):2166-71.
23. St-Onge MP. Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control? *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):7-15.
24. Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. Frequent nut consumption and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr.* 2004 ;80(1):76-81.
25. Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S, Bartali B, Corsi A, Lauretani F, et al. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):398-400.

26. 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 22;292(12):1440-6.
27. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 4;145(1):1-11
28. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):I35.
29. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297-329.
30. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2004;27(1):134-40.
31. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109(13):1609-14.
32. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Chrysohoou C, Stefanadis C. The relationship between fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes among smokers: the CARDIO2000 case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(6):402-9.
33. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Chrysohoou C, Griffin BA, Stefanadis C, et al. Fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Int J Cardiol*. 2005 20;102(3):403-9.

34. Pounis GD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Aggelopoulos P, Tsiamis E, Pitsavos C, et al. Long-term fish consumption is associated with lower risk of 30-day cardiovascular disease events in survivors from an acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008.
35. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature.* 2005 Sep 1;437(7055):45-6.
36. Martínez-González MA, Sánchez-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(1):9-13.
37. 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(4):1012-8.
38. Alonso A, Martínez-González MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids.* 2004;39(12):1233-8.
39. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006;9(2):251-7.
40. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation.* 2005;112(10):1406-13.
41. Tolstrup JS, Jensen MK, Tjønneland AM, Overvad K, Mukamal KJ, Grønbaek M. A prospective study of drinking habits and coronary heart disease in middle-

- aged Danish men and women - secondary publication. *Ugeskr Laeger*. 2006;168(45):3916-9.
42. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants?. *Int J Cardiol*. 2008 26.
43. Sacanella E, Vázquez-Agell M, Mena MP, Antúnez E, Fernández-Solá J, Nicolás JM, et al. Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1463-9.
44. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2461-8.
45. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr*.;9(8A):1073-6.
46. Rossi M, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Giacosa A, et al. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio. *Public Health Nutr*. 2008;11(2):214-7.
47. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. Nov;82(5):935-40.
48. Zeisel SH. Is there a new component of the Mediterranean diet that reduces inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):277-8.

