

Stile di vita e prevenzione delle malattie cardiovascolari

Informazioni sia di natura epidemiologica che ottenute da studi di intervento controllati indicano con chiarezza come l'adozione di un corretto stile di vita, ed in particolare di un'alimentazione appropriata e di un adeguato livello di attività fisica, possa ridurre in maniera sensibile la probabilità di incorrere in eventi cardiovascolari; tali interventi, oltretutto, permettono anche di ridurre il ricorso a farmaci quali gli ipolipidizzanti e gli antipertensivi, o di ridurre le dosi d'uso qualora il loro impiego sia necessario, con evidenti vantaggi di natura sanitaria e sociale.

Alimentazione e prevenzione cardiovascolare

Le indicazioni relative al ruolo di un'alimentazione corretta nella prevenzione degli eventi cardiovascolari si sono recentemente arricchite di sviluppi interessanti. Le indicazioni più precise riguardano la scelta dei carboidrati e dei lipidi da consumare come grassi aggiunti alla dieta o presenti negli alimenti. Elementi aggiuntivi riguardano l'apporto di fibra alimentare, antiossidanti, folati, alcool a dosi moderate. Inoltre le linee guida sulle abitudini alimentari stanno cambiando privilegiando ultimamente non la scelta del singolo nutriente ma piuttosto sul privilegiare la scelta di alcuni tipi di alimenti.

Carboidrati

Le indicazioni più recenti della letteratura suggeriscono di prestare particolare attenzione all'indice glicemico dei carboidrati alimentari. L'indice glicemico, come è noto, rappresenta l'area sotto la curva (AUC) conseguente al consumo di 50 grammi del carboidrato test, o dei carboidrati contenuti in un alimento, raffrontata all'analogo parametro ottenuto da un alimento di riferimento (il pane bianco oppure il glucosio).

Attualmente, le evidenze disponibili tendono a promuovere il consumo preferenziale degli alimenti a basso indice glicemico. In presenza di una risposta glicemica marcata (successiva al consumo di alimenti ad elevato indice glicemico) si osserva infatti una risposta insulinica altrettanto marcata, che facilita la penetrazione del glucosio all'interno delle cellule, e la sua preferenziale utilizzazione a scapito dei

lipidi di deposito (la lipolisi è infatti inibita). Ne consegue una sua parziale conversione in grassi di deposito, un aumento dello stress ossidativo e, secondo alcuni lavori preliminari, lo stimolo alla sintesi di alcune citochine infiammatorie.

Il consumo di alimenti a basso indice glicemico si associa invece a risposte metaboliche differenti: i meccanismi ricordati, che possono condurre alla resistenza insulinica, vengono attivati in maniera meno pronta e marcata. Anche l'impiego di lipidi di deposito e di carboidrati, per le esigenze energetiche e metaboliche, è più equilibrato. Non si osserva attivazione di fenomeni di natura infiammatoria.

Va ricordato che tra gli alimenti a basso indice glicemico si trova la pasta (in particolare, per motivi di carattere tecnologico, gli spaghetti): ma solamente se la preparazione ha avuto luogo secondo la tecnica tipicamente italiana (pasta di grano duro, cotta "al dente"); il pane "classico", al contrario, presenta un indice glicemico più elevato, probabilmente a causa sia dell'uso, nella sua preparazione, di farine di grano tenero, sia, soprattutto, della cottura in forno e della sua struttura finale spugnosa, che alterano la struttura chimico-fisica del chicco d'amido e facilitano l'assorbimento di acqua, rendendo così più rapido ed efficace l'attacco agli enzimi amidolitici. Ad alto indice glicemico sono anche alcune varietà di riso con minore tenuta alla cottura, mentre altre varietà (come le cosiddette "parboiled"), specie se cotte "al dente" presentano una risposta glicemica più favorevole dopo il consumo. A basso indice glicemico sono anche i carboidrati dei legumi e della frutta (specie delle mele e delle pere) e della verdura (pomodori).

Sul piano degli effetti biochimici, il consumo di una dieta con elevato indice glicemico medio si associa a bassi valori della colesterolemia antiaterogena HDL (specialmente nelle donne) e ad un aumento della trigliceridemia. Il consumo di alimenti ad elevato indice glicemico, specie tra i soggetti obesi, si associa inoltre alla presenza di valori più elevati della proteina C reattiva (PCR), che come è noto rappresenta un importante predittore indipendente di rischio coronarico. La mortalità cardiovascolare, sempre secondo i dati di un ampio studio statunitense, è inoltre circa doppia tra le donne con elevato indice glicemico medio della dieta rispetto alle donne con indice glicemico medio della dieta nel quintile inferiore.

In un'ottica di prevenzione cardiovascolare, pertanto, la scelta di alimenti ad indice glicemico moderato o basso appare raccomandabile. Tra gli amidi andrà data la preferenza alla pasta, cotta al dente.

Grassi alimentari

Una scelta attenta dei grassi alimentari e di condimento è un elemento cardine dell'alimentazione orientata alla prevenzione cardiovascolare. Ma l'attenzione, un tempo elevata, al contenuto totale di grassi nella dieta va spostata alla composizione della stessa in termini di componenti lipidici specifici, e quindi, in particolare, di specifici acidi grassi.

I dati disponibili mostrano infatti che una dieta ricca in acidi grassi saturi e trans (solidi a temperatura ambiente) aumenta la probabilità di incorrere in eventi cardiovascolari. Un effetto opposto hanno invece gli acidi grassi mono- e polinsaturi, presenti nell'olio extravergine di oliva, o negli oli di semi come il mais, la soia, il vinacciolo, il girasole.

Gli acidi grassi saturi e gli acidi grassi *trans* (contenuti soprattutto nelle margarine in panetto ed in alcuni prodotti industriali, dove sono indicati con il termine “grassi vegetali idrogenati”) aumentano infatti la colesterolemia totale ed LDL; l’olio di oliva, che contiene invece essenzialmente acidi grassi monoinsaturi (specie l’acido oleico), non ha un effetto marcato sulla lipidemia (l’effetto globale è scarso o nullo sulla colesterolemia totale ed LDL, blandamente positivo sulla colesterolemia HDL), mentre gli oli di semi, ricchi in acidi grassi polinsaturi come l’acido linoleico, svolgono un effetto più marcato nella riduzione della colesterolemia, e soprattutto della colesterolemia legata alle LDL, ma meno favorevole (anche se in genere ancora positivo) sulla colesterolemia HDL.

L’olio di oliva extravergine, inoltre, contiene composti polifenolici dotati di azione antiossidante; nell’olio di mais, per contro, sono presenti quote significative di steroli vegetali (soprattutto il β -sitosterolo), che contribuisce all’azione ipocolesterolemizzante e, secondo dati recenti, svolge azioni aggiuntive di interesse (il controllo dell’ipertrofia prostatica nell’uomo, ad esempio).

Sulla base di queste considerazioni, la scelta dell’olio di condimento può essere lasciata al gusto del paziente; maggiore attenzione va invece adottata nei riguardi dei grassi saturi (in genere di origine animale, ma presenti anche in alcuni oli di origine tropicale, come l’olio di palma o di cocco) e soprattutto degli acidi grassi *trans*, caratterizzati dalla presenza, nella loro molecola, di almeno un doppio legame con questa conformazione. Gli acidi grassi *trans* vengono prodotti in quote significative durante la saturazione catalitica degli oli tropicali, necessaria per la solidificazione di questi ultimi con l’obiettivo di produrre grassi solidi (le cosiddette “margarine vegetali”). Poiché gli effetti nutrizionali sfavorevoli dei *trans* sono noti da tempo, tuttavia, le margarine più moderne (di consistenza morbida e spalmabile) ne sono molto meno ricche: l’aumento di consistenza, in questi prodotti, è ottenuto mediante tecniche di natura diversa (frazionamenti selettivi, interesterificazione) che non portano alla formazione dei *trans* stessi. I *trans* tendono, come i saturi, ad aumentare la colesterolemia totale ed LDL; ma a differenza di questi ultimi, essi riducono anche la frazione antiaterogena del colesterolo (HDL), peggiorando quindi il rapporto LDL/HDL; essi aumentano inoltre la concentrazione plasmatica della lipoproteina (a), e sembrano dotati di un effetto pro-aritmico (specie per l’isomero *trans* dell’acido linoleico) e proinfiammatorio.

Acidi grassi omega-3

Favorevole è invece lo spettro d’azione degli acidi grassi omega-3, di cui sono ricchi soprattutto il pesce e gli oli che ne derivano, ma che sono presenti anche in molti vegetali (specie le noci, ma anche le verdure verdi in foglia) sotto forma di acido alfa-linolenico, che l’organismo umano è in grado di convertire nei composti della stessa famiglia a più lunga catena (soprattutto nell’EPA; solo parzialmente nel DHA).

Questi acidi grassi, dotati della capacità di ridurre l’aggregazione delle piastrine (essenzialmente per la competizione dell’EPA con l’acido Arachidonico come substrato per l’attacco della Ciclossigenasi), sono anche ipotrigliceridemizzanti ed antinfiammatori, e sono dotati di spiccate proprietà antiaritmiche. La fonte

naturale di questi grassi sono i salmonidi (salmone, trota), ma anche il “pesce azzurro”. Gli omega-3 sono concentrati soprattutto nel grasso sottocutaneo del pesce, che non andrebbe quindi eliminato durante la preparazione del cibo.

Sul piano pratico, quindi, si possono fornire le seguenti indicazioni relative alla scelta dei grassi alimentari:

- consumare con moderazione i grassi solidi, preferendo invece gli oli, che potranno essere scelti in base al gusto personale;
- nella scelta dei prodotti industriali evitare quelli che contengono “grassi vegetali idrogenati”, il nome comune dei *trans*;
- non eliminare se possibile, o almeno non completamente, il grasso del pesce, ricco in omega-3.

Acido folico

Il ricco contenuto in vegetali dell'alimentazione tipica dell'area mediterranea rappresenta un importante elemento di difesa nei riguardi dell'iperomocistemia. Elevate concentrazione plasmatiche di omocisteina aumentano infatti la propensione ad episodi di natura trombotica e, forse attraverso l'induzione ed il mantenimento di una condizione di disfunzione endoteliale, anche ai fenomeni dell'aterogenesi.

È altresì noto, da studi epidemiologici di carattere osservazionale, come un elevato apporto di acido folico e (più limitatamente) di vitamina B₆ non solo possa efficacemente contribuire al controllo dei livelli plasmatici dell'omocisteina stessa, ma, probabilmente attraverso questo meccanismo, si associ ad una riduzione dell'incidenza di eventi coronarici e cardiovascolari nel tempo.

L'acido folico è infatti cofattore della Metilen-tetraidrofolato-reduttasi (MTHFR), che riconverte, con l'intervento della vitamina B₁₂, l'omocisteina a metionina, mentre la vitamina B₆ è cofattore della cistationina-β-sintasi, che trasforma l'omocisteina stessa in cistationina e quindi in cisteina, eliminabile per via urinaria.

Nonostante recenti trials controllati di intervento abbiano messo in dubbio gli effetti preventivi di una supplementazione con folati e vitamine del gruppo B con obiettivi di prevenzione cardiovascolare, un'alimentazione ricca di questi composti continua ad avere un razionale nella prevenzione primaria e secondaria di queste malattie.

Antiossidanti naturali

Una delle ipotesi più accreditate di sviluppo della malattia aterosclerotica prevede, come è noto, un ruolo patogenetico per i fenomeni di carattere ossidativo. Le modificazioni di natura ossidativa a carico della frazione lipidica ed apolipoproteica delle LDL rappresentano infatti con ogni probabilità il “*primum movens*” per la loro captazione da parte delle cellule sottoendoteliali, ed in particolare da parte dei macrofagi, e quindi dell'attivazione dei processi di natura infiammatoria che portano alla formazione ed alla maturazione della placca.

Gli studi clinici condotti con sostanze dotate di attività antiossidante, per prevenire o controllare la comparsa o il decorso della malattia aterosclerotica stessa, hanno tuttavia sortito risultati generalmente deludenti. In quasi tutti gli studi con-

trollati condotti impiegando antiossidanti sintetici (vitamina E, beta-carotene, o combinazioni di queste molecole, che comprendevano in uno studio recente anche il selenio) l'effetto del trattamento sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata infatti nullo o negativo.

Questi risultati sono particolarmente difficili da comprendere ove si consideri che anche uno dei principali prodotti delle cellule endoteliali, il Nitrossido (NO), viene catabolizzato per via ossidativa, e la sua emivita (e quindi le sue funzioni biologiche) sono amplificate, in molti modelli preclinici e clinici, dalla somministrazione di composti antiossidanti.

Il sostanziale fallimento degli studi che hanno impiegato antiossidanti di natura sintetica, tuttavia, non deve indurre ad abbandonare del tutto l'ipotesi di controllare questi fenomeni con obiettivi di natura preventiva.

È per esempio possibile che gli antiossidanti svolgano la loro azione antiradicalica nell'organismo in "pool", e che il trattamento, pertanto, debba mirare ad apportare non singole molecole, ma un complesso delle stesse, e che le fonti alimentari degli antiossidanti di conseguenza siano quindi probabilmente migliori, da questo punto di vista, rispetto alle integrazioni farmacologiche con singole molecole. Gli antiossidanti presenti negli alimenti sono infatti più numerosi e più differenziati, anche dal punto di vista chimico e delle caratteristiche chimico - fisiche, rispetto a quelli di impiego di tipo "farmacologico".

In molti alimenti tipici della dieta mediterranea (quali olio di oliva extravergine, vino rosso, frutta e verdura) esiste infatti una miscela di composti (polifenoli, flavonoidi) che oltre ad essere efficaci antiossidanti possiedono anche l'interessante capacità di dissolversi sia nei mezzi acquosi che in quelli di natura lipidica, e che possono portare quindi la protezione antiossidante in tutti i distretti dell'organismo, e specificamente nelle interfacce idrolipidiche, come le membrane cellulari. Allo stato, pertanto, l'indicazione pratica è di privilegiare gli alimenti naturalmente ricchi in sostanze antiossidanti; la supplementazione farmacologica con sostanze di questa famiglia, o con associazioni delle stesse, non è invece dotata di supporti di natura clinica o sperimentale.

Alcool a dosi moderate

Numerose evidenze epidemiologiche e sperimentali collegano il consumo di dosi moderate di alcool ad una riduzione della probabilità di sviluppare, nel tempo, eventi clinici correlati alla malattia aterosclerotica. I dati raccolti concordano nell'indicare che il consumo di una quantità giornaliera di alcool compresa in un range preciso (non più di 30-40 grammi al giorno nell'uomo, e non più di 20-30 grammi nella donna) riduce di circa un terzo la probabilità di incorrere in un infarto miocardico, in un ictus cerebrale, in un'arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Questa riduzione non si accompagna ad un aumento della mortalità per qualunque causa, almeno fino ai livelli di consumo indicati, tranne che in soggetti con specifici problemi a livello epatico (soprattutto i portatori di epatite C o di altre malattie epatiche di natura virale).

I meccanismi di questo effetto protettivo della alcool sulla malattia coronarica sono molteplici. Il consumo di bevande alcoliche ai livelli indicati si accompagna

infatti ad un aumento consistente della colesterolemia HDL, e riduce il rischio di trombosi, diminuendo il tasso di fibrinogeno nel sangue e potenziando alcuni dei meccanismi della fibrinolisi.

Un consumo moderato di alcool ridurrebbe inoltre la concentrazione plasmatica della lipoproteina (a), che come è noto si associa ad un aumento del rischio di trombosi, e della proteina C reattiva (PCR), un indicatore del livello di infiammazione nell'organismo cui si attribuisce attualmente un ruolo importante nel determinare il rischio vascolare.

Più controversa è la possibilità che il vino possa rappresentare, rispetto alle altre bevande alcoliche, uno strumento più efficace nella prevenzione dell'aterosclerosi. In alcuni studi epidemiologici, ma non nella globalità dei dati raccolti, il consumo di vino sembra infatti correlare in maniera più favorevole con il rischio cardiovascolare dei liquori o della birra (studio di Copenhagen); in molti altri studi, tuttavia, è invece l'apporto di alcool, qualunque ne sia alla fonte, a correlare con la riduzione del rischio di aterosclerosi. Sul piano teorico questo possibile effetto più favorevole del vino trova supporto nella presenza nel vino stesso, e soprattutto nel vino rosso, di molecole dotate di un'azione antiossidante (Polifenoli), i cui effetti *in vivo* non sono peraltro adeguatamente documentati. Si ribadisce comunque che non pare opportuno incoraggiare i non bevitori ad iniziare a consumare alcool, anche alla luce della mancanza di studi documentati in questo senso.

Tra gli aspetti minori, ma non per questo trascurabili, di un'alimentazione preventiva nei riguardi delle malattie cardiovascolari va poi ricordato un adeguato apporto di fibra alimentare (di cui sono ricchi soprattutto la verdura, i legumi, i prodotti integrali), la restrizione dell'apporto sodico (e quindi, essenzialmente, di sale) ed un apporto adeguato di potassio.

Attività fisica e prevenzione cardiovascolare

Numerose osservazioni di carattere epidemiologico indicano che i soggetti che svolgono una regolare attività fisica sono caratterizzati da una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, ed in generale di morte per qualunque causa, rispetto ai soggetti sedentari.

Nello studio detto degli "Harvard Alumni", per esempio, i soggetti con maggiore attività fisica durante il College beneficiarono, nel tempo, di una mortalità cardiovascolare ridotta del 20% circa, in analisi multivariata, rispetto a quelli con attività bassa o molto bassa. In uno studio su coppie di gemelli omozigoti discordanti per il livello di attività fisica, anche la mortalità per tutte le cause seguiva lo stesso andamento. Sia la mortalità cardiovascolare sia quella totale erano infatti sensibilmente ridotte tra i soggetti fisicamente attivi, confrontati con i rispettivi gemelli con stile di vita sedentario: le donne che si allenavano con regolarità presentavano un rischio di morte per qualunque causa ridotto addirittura del 75% rispetto alle donne sedentarie.

Nel "Nurses' Health Study" le infermiere caratterizzate da un elevato livello di attività fisica erano colpite da eventi cardiovascolari con un'incidenza sensibilmente minore rispetto a quella delle donne meno attive. L'incidenza di ictus, in

particolare, era inferiore tra le donne attive rispetto alle sedentarie; sia il rischio di subire un ictus di natura ischemica, sia quello di subire un ictus di natura emorragica, erano favorevolmente influenzati dal livello di attività fisica.

Persino un parametro di misurazione molto semplice, quale la velocità usuale del passo durante il cammino, è in grado, secondo questo studio, di predire in modo efficace il rischio di ictus.

Le donne che dichiaravano di camminare abitualmente con passo “lento” (velocità inferiore a 3 km/ora circa) avevano infatti un rischio di eventi cerebrovascolari di qualunque natura (emorragici, ischemici e totali) superiore del 25% rispetto alle donne che dichiaravano di camminare con passo più svelto (da 3 a 4,5 km/ora); queste ultime, per parte loro, avevano un rischio degli stessi eventi superiore del 50% circa rispetto a quello delle donne che dichiaravano di camminare abitualmente con passo “svelto” (>4,5 km/ora).

I meccanismi biologici attraverso i quali una regolare attività fisica è in grado di influenzare l’incidenza di malattie cardiovascolari, e quindi della mortalità per qualunque causa, sono almeno in parte noti. Il profilo di rischio cardiovascolare, nei soggetti attivi, è infatti sensibilmente migliorato dall’aumento, associato all’attività fisica stessa, del valore della colesterolemia HDL. Tale aumento, in genere compreso tra il 20 ed il 30%, ma che può raggiungere differenze anche più ampie confrontando soggetti completamente inattivi sul piano fisico con atleti professionisti, riveste una riconosciuta importanza preventiva.

L’aumento della colesterolemia HDL nei soggetti che svolgono attività fisica va probabilmente attribuita ad una serie di modificazioni di natura enzimatica, osservate nei soggetti fisicamente attivi, il cui significato biologico è di facilitare la disponibilità di substrati energetici (specie acidi grassi liberi) per il sistema muscolare.

L’attività fisica attiva infatti l’enzima Lipoprotein Lipasi, mentre la Lipasi Epatica (coinvolta nel catabolismo delle HDL) viene inibita; anche l’enzima LCAT (Lecitina Colesterolo Acil Transferasi), che contribuisce alla maturazione delle lipoproteine HDL nascenti, viene attivato. Questo pattern di attività enzimatica tende naturalmente anche a ridurre la trigliceridemia; il significato preventivo di questa modificazione è peraltro tuttora controverso.

Sul piano quantitativo, la raccomandazione è attualmente di svolgere almeno tre-quattro giorni alla settimana (meglio tutti i giorni) circa 30’ di attività fisica di intensità medio-moderata. Anche un’attività di semplice cammino, infatti, sembra dotata di efficacia preventiva cardiovascolare.

Qualora sia necessario ottenere un calo ponderale, invece, l’attività fisica dovrebbe essere più prolungata (circa un’ora al giorno).

Conclusioni

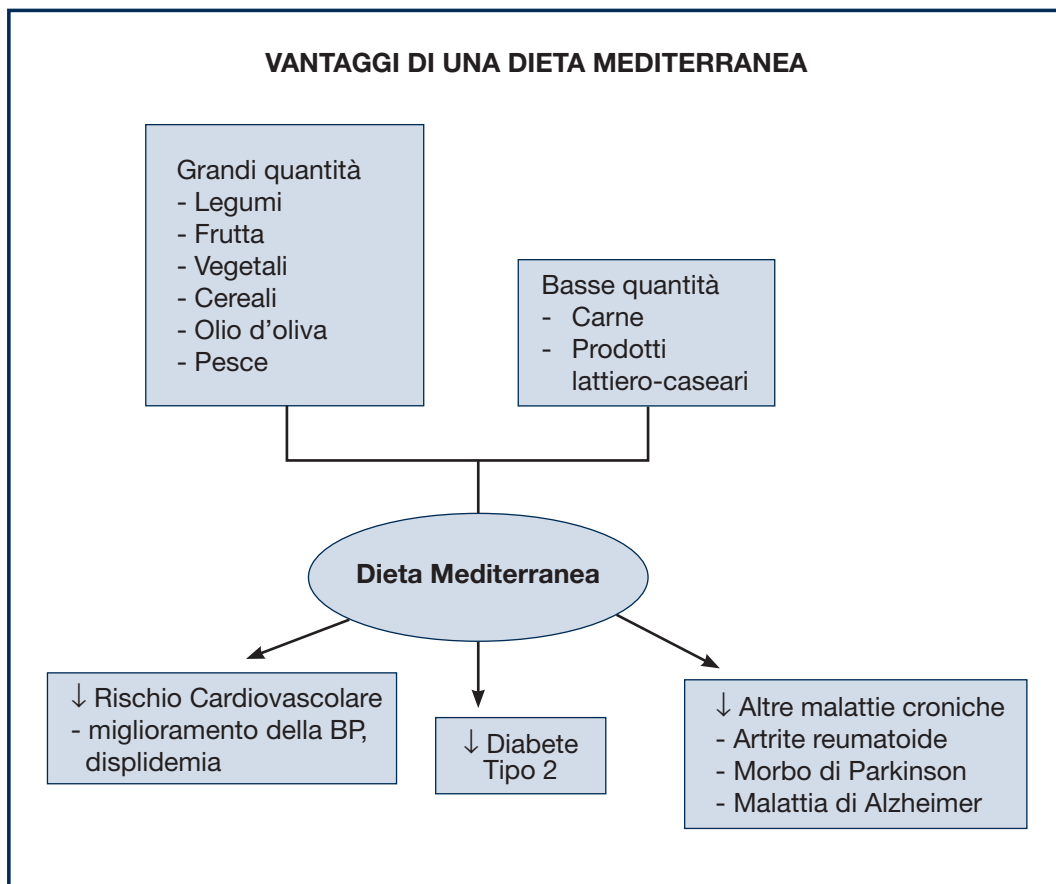
La scelta di amidi a basso indice glicemico, una moderata restrizione lipidica che dia la preferenza agli oli vegetali e bandisca gli acidi grassi *trans*, la selezione di alimenti naturalmente ricchi in antiossidanti naturali, ed in acido folico, combinati in assenza di controindicazioni con un moderato consumo di alcool e con

una regolare attività fisica, rappresentano quindi, allo stato attuale, lo stile di vita più adeguato alla prevenzione della malattia aterosclerotica e delle sue recidive. L'attività fisica, in particolare, permette di compensare il calo delle HDL indotto da molte diete a basso tenore lipidico.

Il reale peso preventivo "globale" di questi interventi è tuttora oggetto di discussione.

Molti dati suggeriscono tuttavia che esso possa essere di tutto rilievo, e comprendere anche altri aspetti della salute futura, quale il rischio di sviluppare la malattia diabetica: un vantaggio specifico dell'approccio nutrizionale di matrice mediterranea è poi la tutela del gusto e del piacere della tavola, che questo tipo di alimentazione (almeno secondo il nostro palato) mantiene in maniera ottimale.

Si tratta di un aspetto da valorizzare, anche alla luce dell'orizzonte temporale prolungato cui fa necessariamente riferimento qualunque indicazione nutrizionale con obiettivi di natura preventiva.



Bibliografia essenziale

- Albert CM, Manson JAE, Cook NR et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation*. 1999; 100: 944-950.
- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 2003; 107: 443-447.
- Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet*. 1995; 345: 1529-1532.
- Clarke R, Frost C, Collins R et al. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br Med J*. 1997; 314: 112-117.
- Frost G, Leeds AA, Dore CJ et al. Glycaemic index as a determinant of serum HDL Cholesterol concentration. *Lancet*. 1999; 353: 1045-1048.
- Gaziano JM, Buring JE, Breslow J et al. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1829-1834.
- Harper CR, Jacobson TA. The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2185-2192.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 23-33.
- Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Physical activity and the risk of stroke in women. *J Am Med Assoc*. 2000; 283: 2961-2967.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C et al. Physical activity and the risk of cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96-105.
- Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 1628S-1644S.
- Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time, physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. *J Am Med Assoc*. 1998; 279: 440-444.
- Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE et al. Cell Membrane Trans-Fatty Acids and the Risk of Primary Cardiac Arrest. *Circulation*. 2002; 105: 697-701.
- Liu S, Buring JE, Sesso HD et al. A Prospective Study of Dietary Fiber Intake and Risk of Cardiovascular Disease Among Women. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 49-56.
- Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 492-498.
- Liu S, Manson JE, Stampfer MJ et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 560-566.
- Liu S, Willett W, Stampfer MJ et al. A prospective study of dietary glycaemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in U.S. women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1455-1461.
- Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 517-527.
- Mennen LI, Balkau B, Vol S et al. Fibrinogen. A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 887-892.
- Mensink RP, Zock PL, Katan MB et al. Effect of dietary cis and trans fatty acids on serum lipoprotein[a] levels in humans. *J Lipid Res*. 1992; 33: 1493-1501.
- Nago N, Kayaba K, Hiraoka J et al. Lipoprotein (a) levels in the Japanese population: influence of age and sex, and relation to atherosclerotic risk factors. The Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 815-821.
- Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene

- supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet*. 1997; 349: 1715-1720.
- Rimm EB, Paige W, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Brit Med J*. 1999; 319: 1523-1528.
- Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *J Am Med Assoc*. 1999; 281: 53-60.
- Sesso HD, Paffenberger RS, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000; 102: 975-980.
- Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347: 781-786.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342: 154-160.
- Thun MJ, Peto R, Lopez AD et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1705-1714.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2004; 291: 565-575.
- Visioli F, Poli A, Galli C. Antioxidant and Other Biological Activities of Phenols from Olives and Olive Oil. *Med Res Rev*. 2002; 22: 65-75.
- www.glycemicindex.org
- Zock PL, Katan MB. Trans fatty acids, lipoproteins and coronary risk. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997; 75: 211-216.