

Recomendaciones nutricionales y alimentarias para una dieta cardiosaludable

Miguel A. Royo

Dirección General
de Salud Pública
Ministerio de Sanidad
y Consumo
Madrid

Resumen

A lo largo de las últimas décadas la epidemiología nutricional ha experimentado un importante avance y, en consecuencia, también la evidencia científica sobre la relación dieta-salud. En este trabajo se realiza una profusa revisión sobre los fundamentos epidemiológicos y de otra índole que sirven de base para formular recomendaciones nutricionales y guías alimentarias para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Dieta. Enfermedades cardiovasculares. Grasa total. Ácidos grasos saturados. Ácidos grasos poliinsaturados. Guías alimentarias.

Summary

Through out the last decades nutritional epidemiology has experienced an important development. As a consequence, the body of scientific evidence relating diet and health has increased as well. In this paper a thorough review of the epidemiological and other kind of sound basis for the formulation of nutritional recommendations and dietary guidelines for the prevention of cardiovascular disease is presented.

Key words: Diet. Cardiovascular disease. Total fat. Saturated fatty acids. Polyunsaturated fatty acids. Dietary guidelines.

La evidencia científica sobre la importancia de la dieta en la prevención y desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, y de otras enfermedades crónicas y carenciales, se ha ido acumulando durante las últimas décadas¹, proporcionando a los expertos el soporte científico para establecer recomendaciones dirigidas a conseguir una alimentación saludable². Para alcanzar este objetivo, se han establecido una serie de ingestas recomendadas de nutrientes^{3,4}, objetivos nutricionales (ON)^{5,6} y guías alimentarias^{7,8}. Asimismo, se han desarrollado recomendaciones nutricionales y alimentarias para la prevención de las enfermedades cardiovasculares^{9,10} y para el control de algunos de sus factores de riesgo, como la hipercolesterolemia¹¹ o la hipertensión arterial^{12,13}.

El concepto de Ingesta Dietética Recomendada (IR) fue definido por el Consejo de Alimentación y Nutrición de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos, como el nivel de ingesta de nutrientes esenciales considerado, en base a la evidencia científica disponible, adecuado para satisfacer las necesidades nutricionales conocidas de prácticamente todas las personas sanas¹⁴. Por tanto, las IR constituyen una estrategia a nivel individual: lo deseable sería que todos y cada uno de los individuos de la población tuvieran una ingesta equivalente o superior a la recomendada, ya que los individuos con un consumo igual o superior al recomendado tienen un riesgo prácticamente nulo de caer en una situación de ingesta deficiente¹⁵.

En contraste con las IR, los ON constituyen una estrategia a nivel poblacional y, por tanto, se establecen en términos de medias o de rangos adecuados de consumo y teniendo en cuenta la realidad alimentaria y nutricional de la población a la que van dirigidos⁶. Por otro lado, mientras que las IR tienen como meta satisfacer las necesidades nutricionales y evitar situaciones carenciales, los ON se establecen con el objeto de mantener la salud de la población y prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas y degenerativas.

En un intento por integrar los abordajes individual y poblacional, la Academia de Ciencias de los Estados Unidos ha desarrollado recientemente el concepto de Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR)¹⁶, que contemplan los siguientes niveles de referencia en la ingesta nutricional (Figura 1).

- Ingesta Recomendada (IR): Nivel medio de ingesta diaria considerado adecuado para satisfacer las necesidades nutricionales de prácticamente todas (97%-98%) las personas sanas.
- Ingesta Adecuada (IA): Nivel de ingesta recomendada en base a determinaciones aproximadas, de carácter observacional o experimental, de la ingesta de un nutriente en un grupo de personas sanas. Únicamente se utiliza cuando no es posible determinar la IR para ese nutriente.

Correspondencia:
Miguel Ángel Royo Bordonada
Subdirector Adjunto
Dirección General
de Salud Pública
Paseo del Prado, 18-20
28071 Madrid
E-mail: mroyo@msc.es

- Requerimiento Medio Estimado (**RME**): Nivel de ingesta que satisface las necesidades nutricionales del 50% de las personas sanas.
- Límite Superior de Ingesta Tolerable (**LIT**): Máximo nivel de ingesta diaria que es improbable que implique un riesgo apreciable de efectos secundarios para prácticamente todos los individuos de la población general.

Cada uno de estos indicadores tendrá, según el caso, una aplicación y su correspondiente interpretación a nivel individual, poblacional o ambos¹⁷, tal como puede apreciarse en la Tabla 1. El criterio de adecuación de la ingesta que se va a utilizar para determinar las IDR variará en cada caso en función de los conocimientos específicos existentes acerca de ese nutriente en particular. Es decir, que se va más allá del tradicional criterio basado en la satisfacción de los requerimientos nutricionales, para utilizar, siempre que sea posible, criterios relacionados con la prevención de las enfermedades crónicas y la búsqueda de un estado de salud óptimo. A modo de ejemplo, si se confirma el papel del ácido fólico en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, éste podría ser el criterio de adecuación para establecer las IDR. En ese caso, parece bastante probable que la IR pudiera alcanzar hasta varios miles de veces la cifra actual, que esta basada en el mantenimiento de los niveles considerados normales para desarrollar su función de coenzima en el metabolismo humano¹⁸.

A lo largo de este documento vamos a describir, de forma sintética, la evidencia científica disponible acerca del papel de nutrientes, alimentos y patrones dietéticos en la prevención cardiovascular. En ese contexto,

presentaremos las recomendaciones nutricionales y guías alimentarias de referencia en la prevención cardiovascular, tanto las que han emanado de organismos oficiales, nacionales y supranacionales, como las elaboradas por asociaciones profesionales y sociedades científicas del ámbito nacional e internacional.

Grasa y prevención cardiovascular

El papel que se atribuye a las grasas de la dieta en el desarrollo y la prevención de las enfermedades cardiovasculares se fundamenta en evidencias surgi-

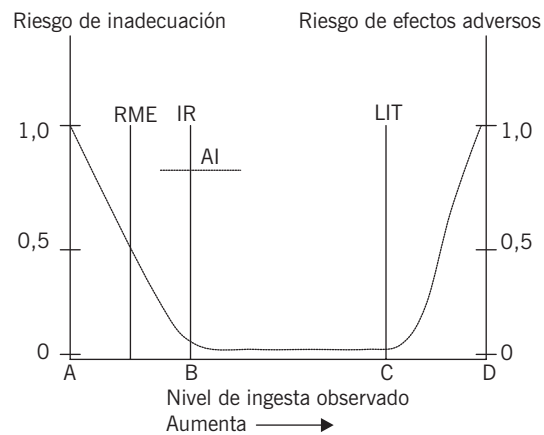


Figura 1. Ingestas Dietéticas de Referencia

IR: Ingesta Recomendada; IA: Ingesta Adecuada; RME: Requerimiento Medio Estimado; LIT: Límite Superior de Ingesta Tolerable. Food and Nutrition Information Center National Agricultural Library. US Department of Agriculture¹⁶

| Tipo de uso | Para el individuo | Para el grupo |
|----------------------|--|---|
| Evaluación | <p>RME: permite examinar la probabilidad de que la ingesta habitual sea inadecuada</p> <p>IR: si la ingesta habitual está por encima de este nivel hay baja probabilidad de inadecuación</p> <p>IA: si la ingesta habitual está por encima de este nivel hay baja probabilidad de inadecuación</p> <p>LTI: la ingesta por encima de este nivel implica un riesgo potencial de efectos adversos</p> | <p>RME: permite examinar la prevalencia de ingesta inadecuada en un grupo</p> <p>IR: no se usa en la evaluación de grupos</p> <p>IA: una ingesta media habitual a este nivel implica prevalencia de inadecuación</p> <p>LTI: permite estimar el % de la población a riesgo de efectos adversos por una ingesta excesiva</p> |
| Planificación | <p>IR: determina el nivel que se establece como objetivo para la ingesta habitual</p> <p>IA: determina el nivel que se establece como objetivo para la ingesta habitual</p> <p>LTI: sirve como guía para limitar la ingesta; ingestas superiores de forma habitual pueden aumentar el riesgo potencial de efectos adversos</p> | <p>RME: Permite planificar una distribución de la ingesta con baja prevalencia de inadecuación</p> <p>IA: Sirve para planificar ingestas medias</p> <p>LTI: Permite planificar una distribución de la ingesta con baja prevalencia de ingesta que potencialmente suponen un riesgo de efectos adversos.</p> |

Tabla 1. Usos de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para evaluar y planificar la ingesta nutricional de grupos de población e individuos sanos†

†IR: Ingesta Recomendada; IA: Ingesta Adecuada; RME: Requerimiento Medio Estimado; LIT: Límite Superior de Ingesta Tolerable. Food and Nutrition Information Center. National Agricultural Library. US Department of Agriculture¹⁷.

das de diversos tipos de estudios. En primer lugar, estudios metabólicos en animales y humanos sobre el efecto de la ingesta de colesterol y de diferentes tipos de ácidos grasos (**AG**) sobre destacados factores de riesgo cardiovascular, particularmente los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas. En segundo lugar, estudios epidemiológicos sobre la relación entre los AG de la dieta y el riesgo cardiovascular, medido en forma de prevalencia, incidencia o mortalidad. Por último, ensayos clínicos sobre el papel de diferentes tipos de AG en la prevención cardiovascular primaria y secundaria¹⁹.

Efectos metabólicos de la grasa de la dieta

En la década de los 50 del pasado siglo, investigadores como Keys, Hegsted y el español Grande Covián, iniciaron una serie de estudios metabólicos para medir el efecto del colesterol y los AG de la dieta sobre los niveles plasmáticos de colesterol^{20,21}. Los resultados de estos estudios, mostraron que los ácidos grasos saturados (**AGS**) y, en menor medida, el colesterol dietético inducían un aumento del colesterol plasmático, los ácidos grasos poliinsaturados (**AGP**) producían el efecto contrario y los ácidos grasos monoinsaturados (**AGM**) tenían un papel neutro. Además, a esas alturas ya se conocía que no todos los AGS producían el mismo efecto, habiéndose descrito el papel neutro del ácido esteárico²².

Más adelante, se empezó a analizar la relación entre la ingesta de AG y los niveles de colesterol plasmático ligado a lipoproteínas de baja (**c-LDL**) y alta densidad (**c-HDL**) respectivamente²³. Este nuevo enfoque puso de manifiesto que, comparada con una dieta rica en hidratos de carbono complejos, una dieta rica en AGM causaba una disminución del c-LDL y de los niveles plasmáticos de triglicéridos²⁴⁻²⁶. Además, los resultados de un meta-análisis de ensayos clínicos controlados²⁷ muestran que el incremento en los niveles del c-HDL provocado por la sustitución isocalórica de hidratos de carbono por AGM y AGP es relativamente similar, mientras que los AGP poseen una mayor capacidad de disminuir los niveles de colesterol total y de c-LDL. En resumen, parece que los efectos de AGM y AGP sobre el perfil lipídico plasmático son similares, por lo que a la hora de establecer recomendaciones es preciso fijarse también en otros posibles mecanismos por los que estos AG pueden afectar la salud. Por lo que se refiere al colesterol dietético, aunque su ingesta aumenta los niveles plasmáticos de colesterol total y c-LDL, esta respuesta es muy variable entre diferentes individuos²⁸ y, en cualquier caso, la magnitud de la misma es

relativamente pequeña si la comparamos con el efecto de los AGS^{27,29,30} y es poco probable que pueda tener un efecto relevante sobre el riesgo cardiovascular³¹.

Ácidos Grasos Monoinsaturados (AGM)

De acuerdo con los resultados de varios ensayos in vitro e in vivo, las dietas enriquecidas en AGM, a expensas de una menor ingesta de AGP, dan lugar a partículas de c-LDL menos susceptibles a la oxidación³²⁻³⁴ y con menor capacidad aterogénica^{35,36}. Por otro lado, mientras diversos experimentos con animales indican que la ingesta excesiva de ácido linoleico (18:2), principal AGP de la dieta, puede promover tumores previamente inducidos químicamente³⁷, algunos estudios epidemiológicos en humanos muestran que los AGM podrían ejercer, en todo caso, un papel protector del riesgo de cáncer³⁸. Además, los países mediterráneos, con una dieta muy rica en AGM, poseen unas de las tasas más bajas de mortalidad global y cardiovascular³⁹, en contraste con la carencia de evidencias poblacionales sobre la seguridad de una dieta rica en ácido linoleico. Por último, existen datos que indican que una dieta rica en AGM podría proteger frente a la trombogénesis y, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, reducir la tensión arterial y mejorar el control glucémico³². Aunque estas evidencias no son concluyentes, el conjunto de las mismas sugiere que una dieta rica en AGM podría conferir beneficios en la prevención cardiovascular más allá de los derivados de su influencia sobre los lípidos plasmáticos³³.

Ácidos Grasos Trans (AGT)

Los AGT están presentes de forma natural en la carne y productos lácteos procedentes de los rumiantes; pero la principal fuente alimentaria de los mismos la constituyen los productos procesados (margarina, productos de bollería y pastelería, precocinados, etc.)⁴⁰⁻⁴³. Diversas estimaciones del consumo de AGT en Norteamérica y Europa oscilan entre 2 y 8 g. por persona y día, aunque España se encuentra en el rango bajo de ingesta⁴³⁻⁴⁷. Los AGT producen un incremento del c-LDL y un descenso del c-HDL cuando se comparan con los aceites de los que proceden (ricos en AGP cis) y un aumento de la lipoproteína-a y de la razón c-total:c-HDL cuando sustituyen a los AGS⁴⁸. Además, su ingesta elevada puede provocar un incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, facilitar la trombogénesis y promover la resistencia a la insulina en humanos⁴⁹.

Ácidos Grasos Omega-3

A principios de los años setenta, investigadores daneses describieron la baja incidencia de cardiopatía

isquémica entre los esquimales de Groenlandia, pese a que su ingesta de grasa era de casi el 40% del total de calorías. Los esquimales, cuya dieta consistía principalmente en carne de ballena y morsa (con un consumo medio de 400 g./día), tenían una ingesta diaria de AG omega-3 y omega-6 de 14 y 5 g. respectivamente⁵⁰⁻⁵³.

Los ácidos grasos omega-3 aumentan moderadamente el tiempo de sangrado y disminuyen la capacidad trombógena de la sangre, poseen un posible efecto antiarrítmico y reducen entre un 30 y un 50% el nivel de triglicéridos plasmáticos^{54,55}. Además, a dosis relativamente altas, reducen la presión arterial⁵⁶, aunque la importancia del efecto hipotenso de estos agentes, en las cantidades en que aparecen habitualmente en la dieta, es probablemente pequeña⁵⁷⁻⁶¹.

AG y obesidad

La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular⁶² y reduce la esperanza de vida^{63,64}. Sin embargo, la evidencia epidemiológica sobre la relación entre la composición nutricional de la dieta y la obesidad presenta un alto grado de inconsistencia y no resulta en ningún modo concluyente⁶⁵. Así, mientras en una cohorte estadounidense de varones sanos de 55 a 79 años de edad, la energía procedente de la grasa se asoció con la obesidad⁶⁶, en un EC reciente la adición a la dieta de un puñado diario de almendras, provocó un incremento en la ingesta de AG insaturados que no se acompañó de ninguna modificación en el peso corporal⁶⁷. Por último, resulta destacable que el descenso observado en el porcentaje de la ingesta calórica aportado por las grasas durante los últimos años en EEUU ha ido paralelo a un aumento en la prevalencia de obesidad⁶⁸. Todo apunta a que, en el desarrollo de la obesidad, lo relevante es la ausencia de un patrón regular de actividad física y la ingesta calórica excesiva, independientemente de que ésta proceda de las grasas o de los hidratos de carbono^{10,49}.

Grasa de la dieta y enfermedad cardiovascular: estudios epidemiológicos

De acuerdo con la hipótesis clásica sobre el papel de los AG y el colesterol de la dieta en la enfermedad cardiovascular, esta relación está mediada a través del colesterol plasmático¹⁹. De hecho, la relación entre los niveles plasmáticos de colesterol y el riesgo cardiovascular es una de las mejor establecidas en epidemiología nutricional¹⁹. Además, la reducción de la incidencia y mortalidad cardiovascular observada en varios EC tras conseguir un descenso de los

niveles de c-LDL mediante tratamiento farmacológico proporciona una evidencia adicional difícil de refutar sobre esta estrecha relación^{69,70}.

Sin embargo, las evidencias directas acerca de la relación entre el colesterol o los AG de la dieta y la enfermedad cardiovascular son menos abundantes y no del todo consistentes. Los estudios de correlación, con el "Seven Countries Study" a la cabeza, fueron los primeros en observar la relación existente entre la ingesta total de lípidos, y en particular de AGS, con el riesgo cardiovascular⁷¹. Estudios en poblaciones migratorias obtuvieron similares resultados, descartando que las diferencias poblacionales en mortalidad cardiovascular fueran debidas a características genéticas y reforzando la hipótesis de la influencia de los ácidos grasos de la dieta^{72,73}. Sin embargo, los resultados de los estudios de cohortes, realizados para confirmar la hipótesis generada por los estudios previos, han sido inconsistentes; si bien la mayoría de los mismos adolecía de ciertas limitaciones: muestras de pequeño tamaño, valoración inadecuada de la dieta y análisis controlados de forma incompleta por ingesta calórica o por otros componentes de la dieta que pudieran actuar como factores de confusión¹⁹. Un estudio que no presentaba estas limitaciones, el "Nurses' Health Study", realizó un seguimiento de 80.082 mujeres durante 14 años, a lo largo de los cuales se midió la ingesta dietética en cuatro ocasiones diferentes. Los análisis, tras un exhaustivo control de potenciales factores de confusión, encontraron que el riesgo de enfermedad coronaria aumentaba con ingestas superiores de AGT y AGS, disminuía al incrementarse la ingesta de AGM y AGP y no se modificaba en función del porcentaje de energía calórica aportado por la ingesta total de grasas⁷⁴. La pequeña elevación del riesgo (12%) observado con un incremento en la ingesta de colesterol de 200mg./1000 Kcal. no fue estadísticamente significativa, consolidando la hipótesis que sugiere una ausencia de asociación clínicamente significativa entre el colesterol de la dieta y la enfermedad cardiovascular³¹. Dos nuevos y recientes análisis de este mismo estudio han encontrado una asociación inversa entre la ingesta de AG omega-3 procedentes del pescado y enfermedad cardiovascular⁷⁵, y entre la ingesta de ácido α -linolénico e infarto de miocardio fatal⁷⁶, reforzando la hipótesis del efecto beneficioso de los AG omega-3 en la prevención cardiovascular⁵⁵. Asimismo, aunque un estudio multicéntrico europeo de casos y controles no encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de AGT en tejido adiposo y el riesgo de infarto de miocardio no fatal⁷⁷, los resultados del "Nurses' Health Study" relativos al efecto perjudicial de los AGT son consistentes con los de dos estudios

prospectivos previos en varones^{44,78} y un tercero más reciente⁷⁹. Este último estudio ha estimado que una diferencia del 2% de la ingesta calórica en AGT produce un 28% de incremento del riesgo de enfermedad coronaria.

A pesar de que no se hubiese planteado una hipótesis a priori en ese sentido y aunque pueda resultar llamativo a primera vista, la observación más repetida en este tipo de estudios muestra una asociación inversa entre la ingesta calórica total y las tasas de incidencia y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, este resultado ha sido cabalmente interpretado a posteriori como un reflejo del efecto preventivo ejercido por la práctica habitual de ejercicio físico, que lleva asociado un incremento en la ingesta energética¹⁹.

Grasa de la dieta y enfermedad cardiovascular: evidencia experimental

El escaso número de ensayos clínicos realizados para evaluar el efecto de los AG de la dieta en la prevención cardiovascular primaria o secundaria, pone de manifiesto las dificultades existentes para realizar este tipo de estudios, bien por la complejidad práctica que conlleva su implementación, por cuestiones éticas o por dificultades de cumplimiento con la intervención a medio o largo plazo⁴⁹. Los primeros ensayos clínicos realizados, de los cuales sólo 3 fueron de prevención primaria, utilizaron dos tipos de aproximación diferente: disminuir la ingesta total de grasa o sustituir parte de la ingesta de AGS por AGP sin modificar la ingesta total de AG. Mientras que las intervenciones para modificar el tipo de grasa ingerida produjeron reducciones notables en los niveles séricos de colesterol y, en ocasiones, en las tasas de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica, las intervenciones para reducir la ingesta total de grasa no produjeron ningún efecto significativo⁴⁹.

El primer ensayo clínico diseñado para evaluar el efecto de los AG omega-3 procedentes del pescado (EPA y DHA) en la prevención cardiovascular secundaria detectó, tras un período de seguimiento de 2 años, una reducción del 29% en la mortalidad total en varones con antecedente de infarto de miocardio a los que se había aconsejado aumentar su ingesta semanal de pescado graso⁵⁷. Sin embargo, la tasa de re-infarto más mortalidad por cardiopatía isquémica no se vio afectada por la intervención. Aunque un pequeño y reciente ensayo clínico no encontró diferencias en el pronóstico con altas dosis (4 g. diarios) de suplementos de AG omega-3⁸⁰ tras sufrir un infarto de miocardio, otros dos ensayos^{81,82}, uno de ellos de gran tamaño muestral⁸¹,

encontraron un claro beneficio en el mismo tipo de pacientes con dosis mucho menores de AG. La precocidad del efecto protector sobre la muerte súbita, sugiere la existencia de un efecto antiarrítmico⁸³, en consonancia con el conjunto de la evidencia previa disponible⁵⁵. La falta de efecto observado en el estudio de Nilsen y colaboradores podría deberse, como los propios autores reconocen, a que la elevada ingesta habitual de pescado en la población estudiada confiere un nivel de protección que no puede ser superado por más que se incremente el consumo de AG omega-3⁸⁰.

Entre los EC realizados hasta ahora para evaluar el papel del ácido α -linolénico en la prevención cardiovascular, el "Lyon Heart Study" analizó los efectos de una dieta mediterránea modificada con un alto contenido en ácido α -linolénico en comparación con una dieta baja en grasa en pacientes tras un primer infarto de miocardio⁸⁴. Tras 27 meses de seguimiento, se observó una reducción del 73% en la tasa conjunta de eventos cardiacos fatales y no fatales, efecto que se mantuvo tras 4 años de seguimiento⁸⁵. Estos llamativos resultados han sido corroborados por los del "Indian experiment of infarct survival"⁸², con suplementos de aceite de mostaza y, más recientemente, por los de un ensayo clínico llevado a cabo en pacientes sudasiáticos, en el que una dieta indo-mediterránea rica en ácido α -linolénico fue más eficaz que una dieta baja en grasas ("Step I NECP prudent diet") a la hora de controlar los factores de riesgo cardiovascular y reducir la tasa de accidentes coronarios⁸⁶. Sin embargo, otros ensayos no han encontrado evidencia del posible efecto beneficioso del ácido α -linolénico^{87,88}. Por otro lado, el efecto beneficioso observado en el "Lyon Heart Study" y en el "Indo-Mediterranean Heart Study" no puede atribuirse con seguridad al ácido α -linolénico ya que la intervención consistía en una dieta de tipo mediterráneo que contempló la modificación de otros muchos factores de la dieta.

En resumen, el conjunto de la evidencia de tipo experimental disponible es favorable al efecto cardiosaludable de la ingesta de AG omega-3, tanto procedentes de la alimentación habitual como de suplementos dietéticos, tal como reflejan los resultados de un meta-análisis de 11 ensayos clínicos que muestra una reducción del 20 al 30% en el riesgo de accidentes cardiacos fatales y no fatales⁸⁹.

Recomendaciones nutricionales en relación con la grasa de la dieta

Tradicionalmente, las recomendaciones han puesto un énfasis particular en establecer un límite máxi-

mo en la ingesta total de grasa y, particularmente, de AGS y colesterol⁹⁰. Los ON de la Academia Nacional de Ciencias estadounidense⁹¹ y de la OMS⁶ establecieron hace más de una década que las grasas totales y saturadas no debían suponer más de un 30% y 10% de la ingesta calórica total respectivamente y que la ingesta diaria de colesterol no debía superar 100 mg/1000 Kcal. o los 300 mg. en total (Tabla 2). Las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis y Nutrición Comunitaria han adaptado estos objetivos a nuestro entorno, ampliando el límite superior tolerado de ingesta total de grasa hasta el 35% de las calorías totales, siempre que exista un claro predominio de los AGM, que deberían suponer entre el 15 y el 20% de la ingesta calórica^{5,9}. Por otro lado, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes en 1994⁹² ya apuntaban hacia una sustitución progresiva de parte de los carbohidratos totales de la dieta por grasa monoenoica como pauta deseable para mejorar el perfil de riesgo cardiovascular en la población diabética⁹³, aunque este es un tema todavía controvertido⁹⁴. En esta misma línea, la última revisión de las guías dietéticas de la asociación americana del corazón, establece entre sus recomendaciones principales la de sustituir AGT y AGS por AGI procedentes de aceites vegetales, pescado, nueces y legumbres¹⁰. Asimismo, las últimas recomendaciones para la prevención cardiovascular establecidas conjuntamente por la OMS y la FAO sitúan el 35% de la ingesta calórica como límite máximo para la ingesta de grasas, siempre que se mantenga un buen nivel de actividad física y se siga una dieta rica en verduras, legumbres, frutas y cereales integrales⁹⁵. Aunque el colesterol de la dieta no parece contribuir de forma

relevante al riesgo cardiovascular entre la población general, dada la pequeña magnitud de su asociación con el colesterol plasmático³¹, no sólo no se han modificado las recomendaciones dirigidas a limitar su ingesta (Tabla 2), sino que algunos investigadores apuestan por reducir el nivel máximo aconsejado hasta 200 mg./día⁹⁶.

La Academia Nacional de Ciencias Norteamericana ha establecido recientemente las IA de ácido linoleico (17 y 12 g. respectivamente para hombres y mujeres de 19 a 50 años) y ácido α -linolénico (1,6 y 1,1 g. respectivamente para hombres y mujeres de 19 a 50 años), basándose en la mediana de la ingesta de estos nutrientes entre la población estadounidense, donde la deficiencia de los mismos es prácticamente inexistente⁹⁷. En cuanto a la ingesta total de grasa, ante la falta de evidencias definitivas para definir el nivel de IR, establece un rango adecuado de consumo entre el 20 y el 35% de las calorías totales para adultos y entre el 25 y el 40% para niños y adolescentes (Tabla 2) y, aunque no establece las IDR para AGS, AGT y colesterol, aconseja consumir las menores cantidades posibles de estos tres nutrientes que sean compatibles con una dieta nutricionalmente adecuada. Estos rangos han sido determinados en función del aparente riesgo cardiovascular que puede producirse con ingestas más bajas o más altas que los valores señalados. De forma similar, el informe conjunto OMS-FAO mencionado previamente incluye recomendaciones específicas relativas a los AG omega-3 y omega-6, y aconseja mantener la ingesta de AGT por debajo del 1% del aporte calórico total y evitar alimentos ricos en ácidos mirístico y palmítico (Tabla 2)⁹⁵.

| | OMS-Europa 1990 | SEA-España‡ ON-1994 | SENC-España ON-2001 | ACA-EEUU IDR 2002 | OMS y FAO‡ ON-2003 |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| Grasa Total (% energía) | 15-30 | 30-35 | 30-35 | 20-35 | 15-30 |
| AGS | < 10 | < 10 | 7-8 | ---- | < 10 |
| AGP | 3-7 | < 7 | 5 | ---- | 6-10 |
| n-6 (ác. linoleico) | ---- | ---- | 2 g. | 5-10 ψ | 5-8 |
| n-3 (ác. α -linolénico) | ---- | ---- | >200 mg. DHA [§] | 0,6-1,2 ψ | 1-2 |
| AGM | ---- | 15-20 | 15-20 | ---- | Por diferencia ϕ |
| Colesterol (mg./día) | < 100mg./1000 Kcal. | < 300 | < 300 | ---- | < 300 |
| Hidratos Carbono (% energía) | 55-75 | 45-50 | 50-55 | 45-65 | 55-75 |
| Complejos | 50-75 | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Simples (azúcar añadido) [#] | < 10 | ---- | ---- | < 25 | < 10 |
| Fibra (g./día) | 27-40 | ---- | >25 | 25 / 38 ϕ | ---- |
| Proteínas (% energía) | 10-15 | 12-16 | ---- | 10-35 | 10-15 |
| Sal (g./día) | < 6 | 3 | < 6 | ---- | < 5 |

[†]Sacados de las referencias 5, 6, 8, 9, 95 y 97; [‡]Recomendaciones específicas para la prevención cardiovascular; [#]El término azúcar añadido se refiere a mono y disacáridos añadidos al alimento por el fabricante, cocinero o consumidor más los azúcares naturales presentes en la miel, almíbar y zumos de fruta; [§]DHA: ácido docosahexaenoico; [¶]Aproximadamente el 10% del total puede proceder de ácidos grasos n-3 y n-6 de cadena larga; ^ϕ25 g./día para mujeres y 38 g./día para hombres entre 19 y 50 años; ^{*}Se calcula según la siguiente fórmula: Grasa Total - (AGS + AGP + AGT)

Tabla 2. Objetivos nutricionales (ON) o Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) para Europa de la OMS, para España de la Sociedades Españolas de Arteriosclerosis (SEA) y Nutrición Comunitaria (SENC), para población adulta estadounidense de la Academia de Ciencias Americana (ACA) y para población mundial de la OMS y la FAO[†]

A modo de resumen, el conjunto de la evidencia disponible sugiere que, por lo que a la prevención cardiovascular se refiere, parece más importante el tipo de grasa consumida que la cantidad total⁴⁹. Puesto que parece poco probable eliminar la grasa saturada de una dieta nutricionalmente equilibrada, lo más aconsejable sería mantener un consumo lo más bajo posible de la misma (<7%), tratar de eliminar o reducir al mínimo la ingesta de AGT y estimular la ingesta de grasa monoinsaturada y ácidos grasos esenciales, particularmente los AG omega-3.

Hidratos de carbono y fibra

Los alimentos derivados de los cereales son una de las principales fuentes de fibra e hidratos de carbono (HC) de la dieta⁹⁸. Los cereales procesados o refinados, como el pan blanco, contienen gran cantidad de HC complejos (almidón), cuya ingesta ha sido fomentada tradicionalmente; en contraposición con las limitaciones impuestas al consumo de azúcares (HC simples), por ser una fuente calórica vacía (pobre en nutrientes)^{7,10,95,99}. Sin embargo, desde el punto de vista de la prevención cardiovascular, la ingesta muy elevada de HC (complejos o simples) puede ser perjudicial ya que aumenta el nivel plasmático de triglicéridos y reduce el de c-HDL, particularmente cuando sustituyen en la dieta a ácidos grasos insaturados²⁷. Además, la carga glucémica de los alimentos, combinación de su índice glucémico y su concentración de HC, se asocia con niveles más altos de triglicéridos y más bajos de c-HDL¹⁰⁰ y con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2¹⁰¹ y enfermedad cardiovascular¹⁰². La Academia Nacional de Ciencias Norteamericana ha establecido la IR de carbohidratos en 130 g./día para niños y adultos, utilizando como criterio de adecuación de la ingesta la cantidad mínima de glucosa requerida por el cerebro sin tener que depender de las grasas o proteínas como una fuente alternativa de energía⁹⁷. El rango adecuado de consumo de HC, entre el 45% y el 65%, ha sido establecido en función del incremento del riesgo cardiovascular observado con consumos más elevados de este tipo de nutrientes. Aún reconociendo que la evidencia es insuficiente para establecer un límite superior recomendado de azúcares añadidos, éste se ha colocado en el 25% de la ingesta calórica total, al objeto de asegurar la ingesta de algunos micro nutrientes esenciales cuyas principales fuentes dietéticas en la dieta americana son alimentos y bebidas muy ricos en este tipo de azúcares⁹⁷.

Los cereales integrales, en comparación con los refinados, contienen menos almidón y más fibra, áci-

dos grasos esenciales y otras sustancias químicas potencialmente beneficiosas para la salud¹⁰³. Por un lado, numerosos estudios experimentales muestran que la fibra de la dieta reduce las concentraciones plasmáticas de c-total y c-LDL y retrasa la absorción de HC y grasas, favoreciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina y una reducción de las concentraciones de triglicéridos¹⁰⁴. Por otro lado, los estudios epidemiológicos señalan que una ingesta elevada de fibra podría reducir el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular entre un 20 y un 40%^{104,105}. Por todo ello, la Academia Nacional de Ciencias Norteamericana ha decidido utilizar, como criterio de adecuación para estimar las IDR de fibra, el nivel medio de ingesta que se ha asociado con un menor riesgo cardiovascular, estableciéndose una IA para hombres y mujeres en edad adulta de 38 y 25 g./día respectivamente⁹⁷. Resulta destacable que desde el lanzamiento de las nuevas IDR, este es el único caso en que el potencial de prevención de las enfermedades crónicas ha sido utilizado como criterio de adecuación de la ingesta a la hora de determinar la IA de un nutriente. En contraste con la precisión de esta recomendación, el Comité conjunto OMS-FAO ha optado por aconsejar una ingesta abundante de frutas, verduras y cereales integrales, como la mejor forma alcanzar la ingesta de fibra adecuada para protegernos del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular⁹⁵.

En resumen, la ingesta de productos vegetales no procesados, como cereales integrales, frutas y verduras, en sustitución de productos ricos en hidratos de carbono como las patatas o productos procesados derivados de cereales refinados puede tener un gran impacto en la prevención cardiovascular, a través de una reducción de la carga glucémica de la dieta y un incremento de la ingesta de fibra^{105,106}.

Antioxidantes

La constatación de que la capacidad aterogénica de las partículas de c-LDL dependía también de su susceptibilidad a la oxidación¹⁰⁷, dio lugar a la modificación oxidativa de la hipótesis clásica sobre la relación entre dieta y enfermedad cardiovascular³⁵. Primero, se ha observado que los antioxidantes reducen la oxidación del c-LDL y, en experimentos animales, la formación de lesiones arterioscleróticas¹⁰⁸. Posteriormente, la ingesta de vitaminas antioxidantes o sus niveles plasmáticos, se han asociado de forma consistente con reducciones en las tasas de incidencia y mortalidad cardiovascular en los estudios observacionales¹⁰⁹⁻¹¹². En este contexto, parecía bas-

tante razonable suponer que la ingesta de vitaminas antioxidantes podría ser un factor preventivo de la enfermedad cardiovascular. Para contrastar esta hipótesis, la pasada década se pusieron en marcha diversos ensayos clínicos de prevención cardiovascular secundaria en los que se suministraban suplementos de selenio y vitaminas antioxidantes (vitaminas C, E y β -caroteno). Después de una fase inicial de resultados contradictorios¹¹³⁻¹¹⁶, que se acompañaron de un ligero entusiasmo^{35,117} en relación con la vitamina E; los resultados de la mayor parte de ensayos clínicos, incluidos los de mayor tamaño muestral y más recientes¹¹⁸⁻¹²⁰ son consistentes con una ausencia de efecto beneficioso. Estas observaciones han llevado a los miembros de la comunidad científica a afirmar de forma taxativa que los suplementos de vitaminas antioxidantes no deben ser recomendados como una medida eficaz en la prevención cardiovascular¹²¹. El Consejo de Alimentación y Nutrición de la Academia de Ciencias Norteamericana comparte este criterio a la hora de establecer las IDR para los nutrientes antioxidantes y ha puesto un gran énfasis en señalar que los alimentos en su forma natural, y no los suplementos dietéticos, deben ser la fuente preferente de estos nutrientes¹²².

Los compuestos fenólicos, entre los que destacan los flavonoides, son otro tipo de antioxidantes presentes fundamentalmente en el vino, frutas y verduras¹²³. Estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* muestran que los flavonoides, además de ser capaces de inhibir la oxidación de partículas de c-LDL, poseen propiedades vasorelajantes, antiisquémicas y antitrombóticas^{124,125}. Además, la evidencia de los estudios epidemiológicos es favorable, aunque no del todo consistente, a la hipótesis de una reducción del riesgo cardiovascular con una ingesta regular de flavonoides¹⁰³. Por otro lado, aparte de estos compuestos, los alimentos vegetales pueden llegar a contener varios cientos de antioxidantes diferentes. Por ejemplo, las nueces se encuentran entre las frutas con mayor concentración de antioxidantes¹²⁶ y, a su vez, es uno de los alimentos que presenta una relación inversa más clara con el riesgo cardiovascular¹²⁷. Resumiendo, los datos existentes sugieren que la ingesta de antioxidantes, siempre que procedan de una dieta rica en frutas y verduras y no de suplementos, podría contribuir al efecto cardioprotector de este tipo de dietas.

Ácido Fólico

Numerosos estudios sugieren que el nivel elevado de homocisteína en plasma, que a su vez está influido por la ingesta y los niveles plasmáticos de

vitamina B-6, vitamina B-12 y ácido fólico¹²⁸⁻¹³⁰, es un factor de riesgo cardiovascular¹³¹. Además, el suplemento de la dieta con ácido fólico es una medida segura y eficaz para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína¹³². En esta línea, los resultados de estudios prospectivos han encontrado una relación inversa entre la ingesta^{133,134} y los niveles séricos¹³⁵ de ácido fólico por un lado, y el riesgo cardiovascular por el otro, sugiriendo que la ingesta de ácido fólico por encima de los niveles actualmente recomendados podría constituir una medida eficaz de prevención cardiovascular¹³³. Esta hipótesis se ha visto reforzada por los resultados favorables de varios ensayos clínicos que han evaluado los efectos del suplemento con ácido fólico sobre la tensión arterial¹³⁶, el desarrollo y la progresión de la arteriosclerosis^{137,138} y la prevención cardiovascular secundaria¹³⁹. Sin embargo, los resultados no son consistentes^{136,140}, indicando en algún caso que el efecto beneficioso de la ingesta de altas dosis (5 mg. diarios) de ácido fólico sobre el endotelio vascular podría ser independiente de su influencia sobre los niveles plasmáticos de homocisteína¹⁴¹. En este contexto, varios ensayos clínicos actualmente en progreso pretenden evaluar si la reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína mediante suplemento dietético con ácido fólico por encima de los niveles actualmente recomendados es una medida eficaz para reducir el riesgo cardiovascular¹⁴². Por el momento, el Consejo de Alimentación y Nutrición de la Academia de Ciencias Norteamericana, en su última revisión de las IDR de ácido fólico y vitaminas B6 y B12, ha considerado que la evidencia científica es todavía muy débil para utilizar el posible efecto de estos nutrientes en la prevención de las enfermedades crónicas como criterio de adecuación para establecer su ingesta recomendada¹⁸.

Alimentos

Los nutrientes se encuentran ampliamente distribuidos en los alimentos en su estado natural, por lo que la investigación sobre la relación entre diferentes alimentos o grupos de los mismos con la enfermedad cardiovascular representa un valioso complemento al análisis del papel de los nutrientes. En ciertos casos, este tipo de análisis puede aportar nuevas evidencias a favor o en contra de una hipótesis nutricional determinada. Por ej.: la constatación de que la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular ejercida por el consumo moderado de bebidas alcohólicas es independientemente del tipo de bebida consumida, proporciona evidencia a favor de

que es el alcohol, y no otras sustancias contenidas en las bebidas, el responsable del efecto protector¹⁴³. Además, este enfoque resulta de gran utilidad para establecer recomendaciones dietéticas a la población, incluso aunque no se conozcan ni los nutrientes específicos ni los mecanismos fisiológicos a través de los cuales un alimento concreto ejerce su efecto sobre la salud.

Frutas y verduras

Aunque los estudios metabólicos muestran que las dietas ricas en frutas y verduras producen un aumento de la ingesta¹⁴⁴ y los niveles plasmáticos de algunos antioxidantes¹⁴⁵⁻¹⁴⁷, no está del todo claro que puedan ejercer un efecto beneficioso sobre el metabolismo de las lipoproteínas o la peroxidación lipídica en sujetos sanos^{145,147,148}. No obstante, las frutas y verduras también podrían ejercer su efecto cardioprotector a través de otros mecanismos, como la reducción de la presión arterial^{145,149-151}.

La evidencia epidemiológica existente acerca de la relación inversa entre la ingesta de frutas y verduras y el riesgo cardiovascular es enorme¹⁵². Sin embargo, esta hipótesis a empezado a consolidarse recientemente, gracias a observaciones procedentes de varios estudios prospectivos¹⁵³⁻¹⁵⁷. El conjunto de las pruebas disponibles ha conducido a un grado de consenso absoluto entre la comunidad científica acerca de las bondades de seguir una dieta rica en frutas y verduras, que se plasmó en el popular programa de nutrición "five a day", que aconseja cinco ó más raciones de fruta y verdura al día¹⁵⁸.

Las nueces

La ingesta de frutos secos y, en particular de nueces¹²⁷, se asocia con un efecto beneficioso sobre los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas¹²⁷, y con una disminución del riesgo cardiovascular^{159,160}. Los frutos secos son una fuente natural de fibra y poseen una elevada concentración de sustancias antioxidantes¹²⁶, por lo que no es posible descartar que puedan ejercer su efecto a través de diferentes mecanismos biológicos¹⁶⁰. Por otro lado, varios estudios experimentales han mostrado que la adición de una cantidad limitada de frutos secos a la dieta⁶⁷ ó su sustitución por otro tipo de alimento, no implica un riesgo de aumento de peso¹²⁷. Por todo ello, la recomendación de tomar un puñado al día de frutos secos, preferentemente nueces, parece una estrategia nutricional muy adecuada en la prevención cardiovascular.

Bebidas alcohólicas

La existencia de una relación inversa entre el consumo moderado de bebidas alcohólicas (entre una y dos copas diarias: 10-20 g. de alcohol puro) y el riesgo cardiovascular (reducción en torno al 30%) descansa sobre una sólida base científica¹⁶¹⁻¹⁶³. El aumento del nivel de c-HDL parece el principal mecanismo a través del que el alcohol ejercería su efecto protector, aparte de su potencial antitrombótico¹⁶⁴. La constatación de que la disminución del riesgo es independiente del tipo de bebida consumida proporciona evidencia a favor de que es el alcohol el responsable del efecto protector^{143,165}. Sin embargo, los datos no son concluyentes en relación con este último extremo y, en algunos casos, sugieren que el efecto protector del consumo moderado de vino puede ser superior al de otro tipo de bebidas y, por tanto, atribuible en parte a componentes del vino diferentes del alcohol¹⁶¹. En una cohorte de daneses de ambos sexos de 20 a 98 años, utilizando los no bebedores como grupo de referencia para las comparaciones, los consumidores moderados de alcohol que no tomaban vino presentaron una reducción del 10% en la tasa de mortalidad, frente a una reducción del 34% observada en los que si tomaban vino, diferencia atribuible a una reducción de la mortalidad por enfermedad cardiovascular y por cáncer¹⁶⁶. Estos resultados apoyarían la hipótesis que explica la paradoja francesa, alto consumo de grasa saturada y baja mortalidad cardiovascular, en función del alto consumo de vino^{167,168}. Asimismo, el consumo de vino podría explicar parcialmente la paradoja española en la distribución geográfica de la mortalidad por cardiopatía isquémica: mayor mortalidad en las regiones mediterráneas, que son las que tienen un menor consumo de grasa saturada¹⁶⁹. El vino tinto posee gran potencial antioxidante debido a su alto contenido en compuestos fenólicos, principalmente los flavonoides, cuyos efectos cardioprotectores, que incluyen la capacidad de inhibir la oxidación de partículas de c-LDL^{123,170}, han sido descritos previamente¹²⁴. Recientemente, se ha observado que el vino tinto aumenta la expresión y actividad de la oxido nítrico sintetasa tipo-endotelial (eNOS), lo que podría conducir a elevaciones moderadas pero sostenidas del óxido nítrico vascular y así ejercer un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular¹⁷¹. Estos mecanismos podrían ayudar a explicar la mayor magnitud del efecto preventivo cardiovascular observado en los estudios epidemiológicos con el consumo moderado de vino, en comparación con el de otro tipo de bebidas.

No obstante a lo anterior, los riesgos para la salud y los trastornos en el entorno familiar y social que provoca el consumo de alcohol, aunque sea en cantida-

des moderadas, han llevado a los expertos a excluir el consumo moderado de bebidas alcohólicas como una medida útil de prevención cardiovascular^{95,172,173}. Los consejos al respecto deben ser abordados por los médicos a nivel individual con cada paciente, sopesando las ventajas e inconvenientes que el consumo de alcohol puede reportarle y, en su caso, aconsejar que se limite la ingesta hasta un nivel de consumo moderado preferentemente de aquellas bebidas con un mayor potencial de prevención cardiovascular, como el vino tinto.

Pescado

Varios estudios prospectivos relacionan el consumo frecuente de pescado con la disminución en la incidencia y la mortalidad cardiovascular¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Estas observaciones, junto con la evidencia experimental ya descrita en relación con los AG omega-3, son sugestivas del efecto cardioprotector y la ausencia de riesgos significativos derivados de la ingesta habitual de pescado graso en población adulta sana⁵⁵. Aunque algún estudio reciente sugiere que el contenido en mercurio del pescado podría contrarrestar el efecto protector de los AG omega-3¹⁷⁷, los resultados de otros estudios no son consistentes con esta hipótesis¹⁷⁸.

Por todo ello, parece totalmente razonable la recomendación de la Asociación Americana del Corazón de consumir al menos dos raciones de pescado, preferiblemente graso, a la semana¹⁰. Los niños y las mujeres embarazadas y lactantes tienen un mayor riesgo de intoxicación con mercurio, por lo que se recomienda que eviten la ingesta de especies de pescado más ricas en mercurio (pez espada, tiburón, caballa)¹⁷⁹ o potencialmente contaminadas por esta sustancia⁵⁵.

Huevos

Durante años se ha recomendado limitar el consumo de huevos, por su alto contenido en colesterol, como una medida de prevención cardiovascular²⁹. Sin embargo, el colesterol dietético parece poco probable que pueda alterar de forma significativa el riesgo cardiovascular³¹. Además, no se ha encontrado ninguna asociación entre el consumo de huevos y la enfermedad cardiovascular¹⁸⁰, incluso cuando se comparaban grupos de individuos con una variación en la ingesta de hasta 10 veces, como en el estudio de Framingham¹⁸¹. Los resultados de dos de los estudios mejor controlados y de mayor tamaño muestral, el "Nurses' Health Study" y el "Health Professionals Follow-up Study", son claros al respecto: no se detectó ninguna diferencia en el riesgo cardiovascular entre los individuos que tomaban menos de un huevo por semana y los que

tomaban uno al día¹⁸². En consecuencia, la Asociación Americana del Corazón ha modificado el límite máximo de consumo de huevos recomendado de 3 por semana a uno al día¹⁰. Por otro lado, la ingesta de yema de huevo, rica en luteína y zeaxantina, aumenta significativamente los niveles de estos dos carotenoides en sangre¹⁸³, efecto que podría impactar positivamente en el desarrollo de la arteriosclerosis¹⁸⁴.

Aceite de oliva

La fracción saponificable del aceite de oliva contiene fundamentalmente ácido oleico y una cantidad no despreciable de ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico), cuyos efectos beneficiosos en la prevención cardiovascular hemos señalado previamente. La fracción no saponificable (el 1% del volumen del aceite), contiene una gran cantidad de antioxidantes, como el α -tocoferol, el β -caroteno y diversos compuestos fenólicos^{185,186}, esteroles (el β -esterol que se opone a la absorción intestinal de colesterol), alcoholes terpénicos (el cicloartenol que favorece la excreción fecal de colesterol), fosfolípidos (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina), sustancias colorantes (carotenoides y clorofila) y diversas sustancias aromáticas¹⁸⁷. Es posible que los efectos metabólicos de estas sustancias estén contribuyendo al papel cardiosaludable atribuido a la dieta mediterránea¹⁸⁸. Como beneficio adicional, la alta palatabilidad de este tipo de aceite favorece la ingesta de una cantidad elevada de verduras, legumbres, pescado y otros alimentos cardiosaludables para los que constituye el condimento habitual.

El aceite de oliva reduce la presión arterial¹⁸⁹ en mayor medida que el procedente de semillas¹⁹⁰. Además, en un experimento con ratones la ingesta de aceite de oliva virgen extra logró detener la progresión de lesiones arterioscleróticas inducidas previamente con una dieta rica en grasa saturada y colesterol¹⁹¹. A pesar de la abrumadora cantidad de estudios ecológicos sugiriendo la reducción del riesgo cardiovascular con dietas ricas en aceite de oliva^{192,193}, la evidencia procedente de estudios a nivel individual sobre esta relación es escasa e inconsistente¹⁹⁴. Sólo recientemente se han presentado evidencias directas sobre el efecto cardioprotector de la ingesta de aceite de oliva¹⁹⁵ y, particularmente, de las dietas ricas en este tipo de aceite¹⁹⁶⁻¹⁹⁹.

Sal

Diversos estudios señalan, sin lugar a dudas, el carácter causal de la relación existente entre el consumo de sal y la hipertensión arterial²⁰⁰. Además, la

reducción de la ingesta de sal es una medida eficaz para disminuir la presión arterial, de acuerdo con los resultados de un reciente meta-análisis de ensayos clínicos²⁰¹. Posteriormente, dos ensayos clínicos de mayor tamaño muestral, los estudios TONE²⁰² y DASH¹⁴⁹, confirman el efecto hipotensor de la reducción en la ingesta de sal, incluso en individuos normotensos. El DASH también permitió comprobar que este efecto hipotensor era independiente y aditivo al de una dieta rica en frutas y verduras. Por todo ello, existe un alto grado de consenso en recomendar una reducción en la ingesta de sal, cuyo límite máximo ha sido establecido entre los 5 y 6 g. diarios, equivalentes a 2-2,4 g. de sodio (Tabla 2). Puesto que la mayor parte del sodio de la dieta procede de la sal que ya contienen los alimentos, particularmente aquellos procesados a nivel industrial⁹⁸, aparte de aconsejar moderación al añadir sal para condimentar los alimentos preparados en el hogar, es imprescindible recomendar una dieta basada fundamentalmente en alimentos no procesados y con bajo contenido en sodio.

Patrones alimentarios y variedad de la dieta

Tradicionalmente, la epidemiología nutricional se ha centrado en el estudio de los efectos sobre la salud de determinados nutrientes y alimentos²⁰³. Sin embargo, la dieta es un conjunto diverso de alimentos, nutrientes y otro tipo de sustancias químicas cuyas posibles interacciones no pueden ser analizadas en toda su complejidad mediante los abordajes previos²⁰⁴. Por ello, el creciente desarrollo de estudios que abordan la dieta desde un punto de vista global, mediante el análisis de los patrones alimentarios o de la variedad de la dieta, podría contribuir a comprender mejor los mecanismos a través de los que la dieta puede afectar la salud²⁰⁵ y ser muy útil para desarrollar guías y políticas alimentarias²⁰⁶.

Variedad

Las guías alimentarias fomentan una dieta variada, recomendación que parece razonable si tenemos en cuenta que el ser humano necesita consumir más de 40 nutrientes esenciales diferentes, que se encuentran ampliamente distribuidos entre los alimentos^{7,207}. Además, salvo excepciones^{208,209}, se ha observado un perfil nutricional más saludable en individuos con una dieta más variada²¹⁰⁻²¹⁶ y los índices que miden la variedad o la diversidad de la dieta se han asociado con una mayor longevidad^{217,218} y con una reduc-

ción en el riesgo cardiovascular²¹⁹. Consecuentemente, las guías alimentarias están poniendo un gran énfasis en recomendar una dieta variada^{7,220} y los instrumentos desarrollados para evaluar la calidad global de la dieta confieren gran importancia a este aspecto^{221,222}. Los expertos aconsejan que al seleccionar los alimentos de cada una de las comidas diarias, por ej.: el desayuno, se opte por diversificar los componentes, presentaciones y textura de los mismos²²³.

No obstante todo lo anterior, la posible influencia de la variedad de la dieta en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad plantea interrogantes acerca de sus posibles efectos sobre la salud²²⁴. Existen evidencias de que el umbral de saciedad y, por tanto, de ingesta alimentaria se modifica con el tipo²²⁵ y el número diferente de alimentos ingerido²²⁴. En el caso de alimentos con alta densidad energética, como ciertos condimentos (mantequilla, ketchup, margarina, mayonesa, salsas, aliños, etc.), las bebidas carbonatadas y los productos de bollería y pastelería, el incremento en la variedad de la dieta se asocia con un mayor grado de obesidad y un incremento de la grasa corporal^{224,226}. Desgraciadamente, en las últimas décadas se ha producido un enorme incremento en la oferta de este tipo de productos en el mercado alimentario occidental²²⁴, por lo que no sorprende observar que en poblaciones con un patrón dietético de carácter occidental una mayor variedad de la dieta proceda de un consumo más diversificado de todo tipo de alimentos, incluyendo los de preparación industrial con alta densidad energética²²⁶. Por el contrario, en el estudio Cuatro Provincias, la variedad de la dieta se asoció fundamentalmente a la ingesta de frutas y verduras en población infantil española, fenómeno que podría explicar la débil relación observada entre el grado de obesidad y la variedad de la dieta en el mencionado estudio (datos no publicados), a pesar de que los resultados del mismo sugieren que la dieta es más variada en este país mediterráneo que en poblaciones con un patrón dietético de carácter más occidental²¹⁶. Por último, recientes evidencias parecen indicar que la disminución de la mortalidad y, particularmente, del riesgo cardiovascular asociados a la diversificación de la dieta estaría más estrechamente ligada a un aumento en la variedad de la ingesta de alimentos considerados saludables, como las frutas, verduras, cereales integrales, pescado graso, carne magra y productos lácteos bajos en grasa^{227,228}.

En conclusión, dada la inquietud existente acerca de los posibles riesgos de una dieta variada en poblaciones en las que predomina la selección de alimentos muy energéticos, en el campo de la prevención

cardiovascular parece razonable redirigir la recomendación de consumir una dieta variada, hacia aquellos alimentos considerados saludables, tales como cereales, especialmente los integrales, frutas y verduras^{204,224}.

Patrones dietéticos

El estudio de los patrones dietéticos está emergiendo como una herramienta alternativa y complementaria al análisis de nutrientes y alimentos para evaluar la relación entre la dieta y las enfermedades cardiovasculares²²⁹. Dado el carácter integral de este tipo de abordaje, a priori cabe esperar una mayor capacidad de predicción del riesgo cardiovascular a partir del estudio de los patrones dietéticos que en función del análisis de determinados alimentos o nutrientes²²⁹. Los resultados del ensayo DASH parecen apoyar esta suposición, ya que una dieta combinada (rica en frutas y verduras, pescado y nueces y baja en productos lácteos, grasa saturada y colesterol) produjo una reducción de la presión arterial de mayor magnitud que la inducida por una dieta rica en frutas y verduras¹⁵¹, reducción que fue independiente del efecto del sodio y de mayor magnitud cuanto más alta era la ingesta de sal¹⁴⁹.

El análisis de los patrones dietéticos puede abordarse desde dos aproximaciones. La aproximación apriorística consiste en diseñar un índice de calidad global de la dieta en función de las características más saludables de la misma de acuerdo con las pruebas científicas disponibles. La otra aproximación, a posteriori, consiste en delimitar diferentes patrones dietéticos a partir de los datos de una muestra de individuos, mediante el uso de técnicas matemáticas y estadísticas²³⁰, cuya reproducibilidad y validez interna para caracterizar el nivel de exposición a variables dietéticas ha sido contrastada con éxito^{231,232}.

Mediante la técnica del análisis factorial se ha identificado un patrón dietético denominado "prudente", caracterizado por un mayor consumo de frutas, verduras, cereales integrales y pescado, y otro denominado "occidental", caracterizado por una ingesta elevada de carne procesada, patatas fritas, productos lácteos y cereales refinados²³². Mientras el patrón occidental aumenta el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y la incidencia de enfermedad cardiovascular²³³, el patrón prudente se ha asociado en varios estudios prospectivos con una reducción del riesgo de arteriosclerosis²³⁴ y de la mortalidad total^{231,235} y cardiovascular²³⁶. Sin embargo, un análisis reciente de una cohorte de 7.316 adultos daneses de ambos sexos ha encontrado que la reducción en el riesgo cardiovascular asociada al patrón prudente se desva-

nece al ajustar por otros factores de confusión, particularmente el índice de masa corporal²³⁷.

En cuanto a la aproximación a priori se refiere, un índice de calidad de la dieta basado en las recomendaciones de la OMS para la prevención de las enfermedades crónicas se asoció inversamente con la tasa de mortalidad en varias cohortes de individuos procedentes de poblaciones con hábitos dietéticos muy diferentes²³⁸. El Índice de Alimentación Saludable fue diseñado a partir de las guías dietéticas para los americanos²²². Aunque este índice se ha asociado con un mejor perfil nutricional²³⁹, en dos estudios prospectivos mostró una débil asociación inversa con el riesgo cardiovascular^{240,241}, que únicamente fue estadísticamente significativa en la cohorte de varones²⁴⁰. Los autores diseñaron un índice alternativo al original, en el que incorporaron aspectos de la dieta mediterránea, que se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, que fue particularmente intensa en el caso del riesgo cardiovascular²⁴².

Los países del sur de Europa que seguían el patrón de dieta mediterránea durante la década de los 60¹⁸⁸ cuentan con una esperanza de vida entre las más altas del planeta y con tasas muy bajas de enfermedades cardiovasculares y cáncer^{192,193,197}. Sin embargo, sólo recientemente han aparecido estudios prospectivos que muestran una relación inversa entre la mortalidad total y la puntuación de diversos índices de calidad de la dieta basados en el patrón mediterráneo, tanto en poblaciones del área mediterránea^{196,243}, como en otras con hábitos dietéticos muy diferentes^{198,244} o en cohortes mixtas²⁴⁵. En España, un estudio de casos y controles encontró una reducción del 8% en el riesgo de padecer un infarto de miocardio por cada punto adicional obtenido en un índice de calidad de la dieta basado en 8 características propias del patrón mediterráneo¹⁹⁹. Por último, recordemos que los resultados de dos ensayos de prevención cardiovascular secundaria, el "Lyon Heart Study" y el "Indo-Mediterranean Heart Study", muestran la superioridad de una dieta mediterránea rica en ácido α -linolénico sobre una dieta prudente ("Step I NECP prudent diet") a la hora de controlar los factores de riesgo cardiovascular y reducir la tasa de accidentes coronarios⁸⁴⁻⁸⁶.

En base a todo ello, se ha propuesto la dieta mediterránea como un patrón de alimentación saludable¹⁸⁸, considerado ideal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares^{246,247}. El propio Comité Científico Asesor de la Asociación Americana del Corazón ha reconocido los enormes beneficios en términos de salud pública que podrían derivarse de la adopción de este tipo de dieta si se confirman los resulta-

dos observados en el "Lyon Heart Study" y aconseja introducir modificaciones en la dieta prudente ("Step I Diet") que le confieran algunas de las características propias de la dieta mediterránea²⁴⁸.

En conclusión, el patrón de dieta mediterránea parece, a la luz de las evidencias científicas presentadas, el modelo de dieta ideal en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, tanto desde el punto de vista del equilibrio y distribución nutricional como porque incluye algunos de los alimentos con mayor potencial cardiosaludable. Es bastante posible que las bondades de este patrón se deban en parte a aspectos que van más allá de lo puramente dietético, constituyendo más que un modelo de dieta, un estilo de vida cardiosaludable que contempla la práctica regular del ejercicio físico, facilitada por un clima templado que a su vez contribuye a lo que podríamos denominar un carácter mediterráneo, con costumbres que, como la práctica habitual de la siesta, seguramente constituyen herramientas muy eficaces para proteger corazón y arterias de los efectos nocivos del estrés.

Bibliografía

- Ulbricht TLV, Southgate DAT. Coronary heart disease: seven dietary factors. *Lancet* 1991;338:985-92.
- Willet WC. Diet and health: what should we eat? *Science* 1994;264:532-7.
- National Research Council. Food and Nutrition Board Committee on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances. 10th. Washington, DC: *National Academy of Sciences*, 1989.
- Moreiras-Varela O, Carbajal A, Cabrera L. *Tablas de ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Tablas de composición de alimentos*. Madrid: Ediciones Pirámide, 1999:105-10.
- Serra-Majem LI, Aranceta J. Nutritional objectives for the Spanish population. Consensus from the Spanish Society of Community Nutrition. *Public Health Nutr* 2001;4:1409-13.
- World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 797. Geneva: World Health Organization, 1990.
- US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. Nutrition and your health: Dietary Guidelines for Americans. 5th. *Home and Garden Bulletin* N°. 232,1-39. Washington, DC: US Government Printing Office, 2000.
- Aranceta J, Serra-Majem LI. *Dietary Guidelines for the Spanish population* 2001;4:1403-8.
- Mata P, de Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros E. Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994;6:43-61.
- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, *et al*. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
- Grundy SM. United States cholesterol guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:23J-7J.
- Ministerio de Sanidad y Consumo y Sociedad-Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. *Control de la hipertensión en España, 1996*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, *et al*. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. 1999 World Health Organization-International Society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:1009-60.
- Food and Nutrition Board Committee on Dietary Allowances. Recommended Dietary Allowances. 9th. Washington, DC: *National Academy of Sciences*, 1980.
- Beaton GH. Uses and limits of the use of the Recommended Dietary Allowances for evaluating dietary intake data. *Am J Clin Nutr* 1985;41:155-64.
- Yates A. Process and development of dietary reference intakes: basis, need, and application of recommended dietary allowances. *Nutr Rev* 1998;56 Supl(4):S5-S9.
- Barr SI, Murphy SP, Poos MI. Interpreting and using the dietary reference intakes in dietary assessment of individuals and groups. *J Am Diet Assoc* 2002;102:780-8.
- Yates A, Schlicker S, Saito C. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc* 1998;98:699-706.
- Willet WC. Diet and coronary heart disease. En: Kelsey JL, Marmot MG, Stolley PD, Vessey MP, editors. *Nutritional Epidemiology*. New York: *Oxford University Press*, 1998:414-66.
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr* 1965;17(5):281-95.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957;2:959-66.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965;14(7):76-787.

23. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-9.
24. Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1987;1:122-5.
25. Grundy SM. Comparison of monounsaturated fatty acids and carbohydrates for lowering plasma cholesterol. *N Engl J Med* 1986;314:745-8.
26. Berry EM, Eisenberg S, Friedlander Y, Harats D, Kaufmann NA, Norman Y, et al. 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.
27. Clarke R, Frost Ch, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-7.
28. Hegsted DM. Serum-cholesterol response to dietary cholesterol: a re-evaluation. *Am J Clin Nutr* 1986;44:299-305.
29. McNamara DJ. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: do the numbers add up? *J Am Coll Nutr* 2000;19:540S-548S.
30. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1747-64.
31. McNamara DJ. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529:310-20.
32. Kris-Etherton PM. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999;100:1253-8.
33. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002;163:385-98.
34. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, et al. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins--the Jerusalem Nutrition Study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am J Clin Nutr* 1991;53:899-907.
35. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.
36. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:93-102.
37. Archer MC. Cáncer y Dieta. En: Ziegler E, Filer L, editors. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1999:515-8.
38. Martin-Moreno JM. The role of olive oil in lowering cancer risk: Is this real gold or simply pinchbeck? *J Epidemiol Community Health* 2000;54:0-1.
39. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41(suppl 1):1-211.
40. Emken EA. Biochemistry of unsaturated fatty acid isomers. *J Am Oil Chem Soc* 1983;60:995-1004.
41. Widemann LH. Margarine and margarine oil, formulation and control. *J Am Oil Chem Soc* 1978;55:823-9.
42. Lichtenstein AH. Trans fatty acids, plasma lipid levels, and risk of developing cardiovascular disease. A Statement of Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;95:2588-90.
43. Elias SL, Innis SM. Bakery foods are the major dietary source of trans-fatty acids among pregnant women with diets providing 30 percent energy from fat. *J Am Diet Assoc* 2002;102:46-51.
44. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. *Am J Epidemiol* 1997;145:876-87.
45. van de Vijver LP, Kardinaal AF, Couet C, Aro A, Kafatos A, Steingrimsdottir L, et al. Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:126-35.
46. Tato F. Trans-fatty acids in the diet: a coronary risk factor? *Eur J Med Res* 1995;17:118-122.
47. Hunter JE, Applewhite TH. Isomeric fatty acids in the US diet: levels and health perspectives. *Am J Clin Nutr* 1986;44:707-17.
48. Ascherio A, Willett WC. Health effects of trans fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1997;66(suppl):1006S-1010S.
49. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical Review. *J Am Coll Cardiol* 2001;20:5-19.
50. Guallar E, Hennekens CH, Sacks FM, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:387-394.
51. Guallar E, Jimenez J, Tafalla M, Martin-Moreno JM. Consumo de pescado y mortalidad coronaria en la población general: Metaanálisis de estudios de cohorte. *Gac Sanit* 1993;7:228-36.
52. Dyeberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978;15:117-9.
53. Popp-Snijders C, Blonk MC. Omega-3 fatty acids in adipose tissue of obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus reflect long-term dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* 1995;61:360-5.

54. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl): 1645S-1654S.
55. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
56. Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1995;123:911-8.
57. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-761.
58. Morgan WA, Raskin P, Rosenstock J. A comparison of fish oil or corn oil supplements in hyperlipidemic subjects with NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:83-6.
59. Lofgren RP, Wilt TJ, Nichol KL, Crespín L, Pluhar R, Eckfeldt J. The effect of fish oil supplements on blood pressure. *Am J Public Health* 1993;(83):267-69.
60. Hendra TJ, Britton ME, Roper DR, Wagaine-Twabwe D, Jeremy JY, Dandona P, *et al.* Effects of fish oil supplements in NIDDM subjects. Controlled study. *Diabetes Care* 1990;13:821-9.
61. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;54:438-63.
62. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:448-53.
63. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Mamun AA, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
64. Fontaine KR, Redden DT, Wang Ch, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289:187-93.
65. Willet WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 1998;67:556S-562S.
66. Satia-Abouta J, Patterson RE, Schiller RN, Kristal AR. Energy from fat is associated with obesity in U.S. men: result from the prostate cancer prevention trial. *Prev Med* 2002;34:493-501.
67. Fraser GE, Bennett HW, Jaceldo KB, Sabate J. Effect on body weight of a free 76 Kilojoule (320 calorie) daily supplement of almonds for six months. *J Am Coll Nutr* 2002;21:275-83.
68. Willet WC. Dietary fat plays a major role in obesity: no. *Obes Res* 2002;3:59-68.
69. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
70. Lipids Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
71. Keys A. Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: *Harvard University Press*, 1980.
72. Robertson TL, Kato H, Rhoads GG, Kagan A, Marmot M, Syme SL, *et al.* Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:239-43.
73. Kato H, Tillotson J, Nichaman MZ, Rhoads GG, Hamilton HB. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Epidemiol* 1973;97:372-85.
74. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, *et al.* Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337:1491-9.
75. Drewnowski A, Rock CL, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Galan P, *et al.* Serum beta-carotene and vitamin C as biomarkers of vegetable and fruit intakes in a community-based sample of French adults. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1796-802.
76. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, *et al.* Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:890-7.
77. Aro A, Kardinaal AF, Salminen I, Kark JD, Riemersma RA, Delgado-Rodriguez M, *et al.* Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet* 1995; 345:273-8.
78. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willet WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
79. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-51.
80. Nilsen DW, Albrechtsen G, Landmark K, Moen S, Aarsland T, Woie L. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2001;74:50-6.
81. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
82. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs* 1997;11:485-91.
83. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897-903.
 84. Martín-Moreno JM. Adjustment for total caloric intake in nutritional studies: an epidemiologic perspective. *Eur J Clin Nutr* 1993;47(suppl 2):S51-S52.
 85. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
 86. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, *et al.* Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
 87. Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, Smit AJ, Muskiet FA, Lefrandt JD, *et al.* Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:221-7.
 88. Natvig H, Borchgrevink CF, Dedichen J, Owren PA, Schiøtz EH, Westlund K. A controlled trial of the effect of linolenic acid on incidence of coronary heart disease. The Norwegian vegetable oil experiment of 1965-66. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1968;105:1-20.
 89. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
 90. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, *et al.* Dietary fat consumption and health. *Nutr Rev* 1998;56(suppl)(5):S3-S28.
 91. National academy of sciences report on diet and health. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk, executive summary. *Nutr Rev* 1989;47:142-9.
 92. American Diabetes Association. Position statement: nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:519-22.
 93. Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA, Borkman M, Storlien LH. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:177-82.
 94. Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Perez-Heras A, Zambon D, Gomis R, *et al.* High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000;49:1511-7.
 95. World Health Organization. *Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916.* Geneva: World Health Organization, 2003.
 96. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191-212.
 97. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1621-30.
 98. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, de Oya M, Garces C, Rodriguez-Artalejo F, Rubio R, *et al.* Food sources of nutrients in the diet of Spanish children: the Four Provinces Study. *Br J Nutr* 2003;89:105-14.
 99. Serra LI, Aranceta J. Objetivos Nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. En: Serra LI, Aranceta J, Mataix J, editors. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. *Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable.* Madrid: IM&C, 2001:345-51.
 100. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, *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.
 101. Willet WC, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:274S-280S.
 102. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, *et al.* A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1455-61.
 103. Hu FB, Willet WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:2569-78.
 104. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert K, *et al.* Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113(9B):71S-88S.
 105. Liu S, Buring JE, Sesso HD, Rimm EB, Willet WC, Manson JE. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:49-56.
 106. Liu S, Willet WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:454-61.

107. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;321:1196-1197.
108. Jialal I, Devaraj S. The role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Nutr* 1996;126(4 suppl):1053S-1057S.
109. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1996;144:501-11.
110. Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, Tangney C, Stamier J. Dietary vitamin C and Beta-carotene and risk of death in middle-aged men. The Western Electric Study. *Am J Epidemiol* 2003;142:1269-78.
111. Nyyssönen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *BMJ* 1997;314:634-8.
112. Kushi LH, Folsom A, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996;334:1156-62.
113. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
114. Rapola JM, Virtamo J, Haukka JK, Heinonen OP, Albanes D, Taylor PR, et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of angina pectoris. A randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996;275:693-8.
115. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, et al. Randomised trial of alfa-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715-20.
116. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
117. Stephens N. Anti-oxidant therapy for ischaemic heart disease: where do we stand? *Lancet* 1997;349:1710-1.
118. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR, et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002;106:1453-9.
119. Pruthi S, Allison TG, Hensrud DD. Vitamin E supplementation in the prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1131-6.
120. 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.
121. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002;251:372-92.
122. Mosen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: Vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 2000;100:637-40.
123. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables - the millennium's health. *International Journal of Food Science and Technology* 2001;36:703-25.
124. Zenebe W, Pechanova O. Effects of red wine polyphenolic compounds on the cardiovascular system. *Bratisl Lek Listy* 2002;103:159-65.
125. Reed J. Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular healths. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002;42(3suppl):301-16.
126. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002;132:461-71.
127. Feldman EB. LSRO Report: the scientific evidence for a beneficial health relationship between walnuts and coronary heart disease. *J Nutr* 2002;132:1062S-1101S.
128. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001;73:613-21.
129. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 2001;73:232-9.
130. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:263-70.
131. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-43.
132. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
133. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359-364.
134. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, et al. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic

- Follow-up Study. National health and nutrition examination survey. *Stroke* 2002;33:1183-8.
135. Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160:3258-62.
 136. van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:2072-9.
 137. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, *et al.* Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
 138. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, *et al.* Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.
 139. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swis Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:973-9.
 140. Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1858-63.
 141. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, *et al.* Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002;105:22-6.
 142. Doshi SN, Moat SJ, McDowell IF, Lewis MJ, Goodfellow J. Lowering plasma homocysteine with folic acid in cardiovascular disease: what will the trials tell us? *Atherosclerosis* 2002;165:1-3.
 143. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. *BMJ* 1996;312:731-6.
 144. Cox DN, Anderson AS, Reynolds J, Mckellar J, Lean ME, Mela DJ. Take five, a nutrition education intervention to increase fruit and vegetable intakes: impact on consumer choice and nutrient intakes. *Br J Nutr* 1998; 80:23-131.
 145. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HAW. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1969-74.
 146. Maskarinec G, Chan CL, Meng L, Franke AA, Cooney RV. Exploring the feasibility and effects of a high-fruit and -vegetable diet in healthy women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:919-924.
 147. Zino S, Skeaff M, Williams S, Mann J. Randomised controlled trial of effect of fruit and vegetable consumption on plasma concentrations of lipids and antioxidants. *BMJ* 1997;314:1787-91.
 148. Freese R, Alfthan G, Jauhiainen M, Basu S, Erlund I, Salminen I, *et al.* High intakes of vegetables, berries, and apples combined with a high intake of linoleic or oleic acid only slightly affect markers of lipid peroxidation and lipoprotein metabolism in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:950-60.
 149. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
 150. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
 151. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, *et al.* Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:285-93.
 152. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 1997; 26:1-13.
 153. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:93-9.
 154. Josphipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, *et al.* The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134:1106-14.
 155. Liu S, Lee IM, Ajani U, Cole SR, Buring JE, Manson JE. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:130-5.
 156. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, *et al.* Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:922-8.
 157. Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, Venho B, Vanharanta M, Mursu J, *et al.* Low intake of fruits, berries and vegetables is associated with excess

- mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) study. *J Nutr* 2003.
158. Heimendinger J, Van Duyn MAS. Dietary behaviour change: the challenge of recasting the role of fruit and vegetables in the American diet. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):1397S-401S.
 159. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The adventist health study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
 160. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Stacie M, Coval BS, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103-11.
 161. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Lacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;105:2836-44.
 162. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother* 1999;53:417-23.
 163. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zamboni A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505-23.
 164. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8.
 165. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348:109-18.
 166. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411-9.
 167. Renaud S, de Legeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-6.
 168. Criqui MH, Ringel BL. Does diet or alcohol explain the French paradox? *Lancet* 1994;344:1719-23.
 169. García-Colmenero C, Rodríguez-Artalejo F, Villar-Alvarez F, Banegas-Banegas JR, Rey-Calero J. El consumo de vino y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Med Clin (Barc)* 1998;111:142-4.
 170. Deckert V, Desrumaux C, Athias A, Duverneuil L, Palleau V, Gambert P, et al. Prevention of LDL alpha-tocopherol consumption, cholesterol oxidation, and vascular endothelium dysfunction by polyphenolic compounds from red wine. *Atherosclerosis* 2002;165:41-50.
 171. Wallerath T, Poleo D, Li H, Förstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:471-8.
 172. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. Wine and your Heart. A Science advisory for healthcare professionals from the nutrition committee, council of epidemiology and prevention, and council on cardiovascular nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:472-5.
 173. Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, de Oya M. Dieta y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2002;119:180-8.
 174. Kromhout DK, Bosschieter EB, Coulander CL. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.
 175. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002;287:1815-21.
 176. Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-53.
 177. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gomez-Aracena J, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:1747-54.
 178. Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, et al. Mercury and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2002; 347:1755-60.
 179. Bolger PM, Schwetz BA. Mercury and health. *N Engl J Med* 2002;347:1735-36.
 180. Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Egg consumption and coronary heart disease: an epidemiologic overview. *J Am Coll Nutr* 2000;19(5 Suppl):549S-555S.
 181. Dawber TR, Nickerson RJ, Brand FN, Pool J. Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1982;36:617-25.
 182. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-94.
 183. Handelsman GJ, Nightingale ZD, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Blumberg JB. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk. *Am J Clin Nutr* 1999;70:247-251.
 184. Dwyer JH, Navab M, Dwyer KM, Hassan K, Sun P, Shircore A, et al. Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis: the Los Angeles atherosclerosis study. *Circulation* 2001;103:2922-7.
 185. Visiol F, Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002;42: 209-21.
 186. Su Q, Rowley KG, Itsiopoulos C, O'Dea K. Identification and quantitation of major carotenoids in selected components of the Mediterranean diet: green leafy

- vegetables, figs and olive oil. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1149-54.
187. Grande F. *Nutrición y valor biológico. Consejo Oleícola Internacional*. Enciclopedia Mundial del Olivo. Barcelona: Plaza & Janet Editores, S.A., 1996:345-86.
 188. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, *et al*. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(suppl):1402S-6S.
 189. Franz IW. Fish, olive oil, fruit, vegetables and fiber. Therapy of hypertension a la carte. *MMW Fortschr Med* 2002;144:34-6.
 190. Costa FV. Non-pharmacological treatment of hypertension in women. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 2):S57-S61.
 191. Aguilera CM, Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Ramirez-Tortosa CL, Gil A. Sunflower, virgin-olive and fish oils differentially affect the progression or aortic lesions in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002;162:335-44.
 192. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, *et al*. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-15.
 193. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):1313S-1320S.
 194. Ness AR. Commentary: is olive oil a key ingredient in the Mediterranean recipe for health? *Int J Epidemiol* 2002;31:481-2.
 195. Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31:474-80.
 196. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, *et al*. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995; 311:1457-60.
 197. Trichopoulos A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84(suppl 2):S205-S209.
 198. Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulos A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr* 1999;82:57-61.
 199. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* 2002;41:153-60.
 200. He J, Whelton PK. Commentary: salt intake, hypertension and risk of cardiovascular disease: an important public health challenge. *Int J Epidemiol* 2002;31:327-31.
 201. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
 202. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, *et al*. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279:839-46.
 203. Willet WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.
 204. Tucker KL. Eat a variety of healthful foods: old advice with new support. *Nutr Rev* 2001;59(5):156-8.
 205. Erickson K. Dietary pattern analysis: a different approach to analyzing and old problem, cancer of the esophagus and stomach. *Am J Clin Nutr* 2002;75:5-7.
 206. MJ, Serra LI, Kearney JM, Becker W, Löwik MRH, Wiseman M, *et al*. Por una política de nutrición en Europa en el siglo XXI: desarrollo de unas guías alimentarias basadas en el consumo de alimentos. *Nutr Clin* 2000;20(3):29-46.
 207. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. *Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable*. Madrid: IM&C, 2001.
 208. Drewnowski A, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Preziosi P, Hercberg S. Diet quality and dietary diversity in France: implications for the French paradox. *J Am Diet Assoc* 1996;46:663-9.
 209. Drewnowski A, Ahlstrom S, Driscoll A, Rolls BJ. The dietary variety score: assessing diet quality in healthy young and other adults. *J Am Diet Assoc* 1997;97: 266-71.
 210. Kant AK, Thompson FE. Measures of overall diet quality from a food frequency questionnaire: National Health Interview Survey, 1992. *Nutr Res* 1997;17(9): 1443-56.
 211. Hatloy A, Torheim LE, Oshaug A. Food variety-a good indicator of nutritional adequacy of the diet? A case study from an urban area in Mali, West Africa. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:891-8.
 212. Marshall TA, Stumbo P, Warren J, Xian-Jin X. Inadequate nutrient intakes are common and are associated with low dietary variety in rural, community-dwelling elderly. *J Nutr* 2001;131:2192-6.
 213. Kant AK, Schatzkin A, Ziegler RG, Nestle M. Dietary diversity in the US population, NHANES II, 1976-1980. *J Am Diet Assoc* 1991;91:1526-31.
 214. Schuette L, Song W, Hoerr S. Quantitative use of Food Guide Pyramid to evaluate dietary intake of college students. *J Am Diet Assoc* 1996;96:453-7.

215. Randall E, Nichaman M, Contant Ch. Diet diversity and nutrient intake. *J Am Diet Assoc* 1985;85(7):830-6.
216. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, de Oya M, Garces C, Rodríguez-Artalejo F, Rubio R, *et al.* Variedad y diversidad de la dieta de niños españoles: Estudio Cuatro Provincias. *Med Clin (Barc)* 2003;120(5):167-71.
217. Kant AK, Schatzkin A, Harris TB, Ziegler RG, Block G. Dietary diversity and subsequent mortality in the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 1993;57:434-40.
218. Kant AK, Schatzkin A, Ziegler RG. Dietary diversity and subsequent cause-specific mortality in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Coll Nutr* 1995;14(3):233-8.
219. Wahlqvist ML, Sam Ch, Myers K. Food variety is associated with less macrovascular disease in those with type II diabetes and their healthy controls. *J Am Coll Nutr* 1989;8(6):515-23.
220. Aranceta J, Serra LI. Estructura general de las guías alimentarias para la población española. Decálogo para una dieta saludable. En: *Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, editor. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable*. Madrid: IM&C, 2001:183-94.
221. Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:785-91.
222. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The healthy eating index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103-08.
223. Pérez C, Ribas L, Serra LI, Aranceta J. Recomendaciones para un desayuno saludable. En: Serra LI, Aranceta J, editors. *Desayuno y equilibrio alimentario*. Estudio enKid Vol. 1. Barcelona: MASSON, 2000:91-7.
224. Raynor HA, Epstein LH. Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychol Bull* 2001;127(3):325-41.
225. Rolls BJ, Fedoroff IC, Guthrie JF, Laster LJ. Foods with different satiating effects in humans. *Appetite* 1990;15(2):115-26.
226. McCrory MA, Fuss PJ, McCallum JE, Yao M, Vinken AG, Hays NP, *et al.* Dietary variety within food groups: association with energy intake and body fatness in men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:440-7.
227. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C. A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA* 2000;283:2109-15.
228. Michels KB, Wolk A. A prospective study of variety of healthy foods and mortality in women. *Int J Epidemiol* 2002;31(4):847-54.
229. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
230. Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr* 2001;85:133-4.
231. Quatromoni PA, Copenhafer DL, Demissie S, D'Agostino RB, O'Horo CE, Nam BH, *et al.* The internal validity of a dietary pattern analysis. The Framingham Nutrition Studies. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:381-8.
232. Hu FB, Rimm E, Smith-Warner SA, Feskanich D, Stampfer MJ, Ascherio A, *et al.* Reproducibility and validity of dietary patterns assessed with a food-frequency questionnaire. *Am J Clin Nutr* 1999;69:243-9.
233. van Dam RM, Rimm EB, Willet WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-9.
234. Millen BE, Quatromoni PA, Nam BH, O'Horo CE, Polak JF, D'Agostino RB. Dietary patterns and the odds of carotid atherosclerosis in women: the framingham nutrition studies. *Prev Med* 2002;35:540-7.
235. Kumagi S, Shibata H, Watanabe S, Suzuki T, Haga H. Effect of food intake pattern on all-cause mortality in the community elderly: a 7-year longitudinal study. *J Nutr Health Aging* 1999;3:29-33.
236. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willet WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:912-921.
237. Hoidrup S, Andreasen AH, Osler M, Pedersen AN, Jorgensen LM, Jorgensen T, *et al.* Food intake patterns and risk of coronary heart disease: a prospective cohort study examining the use of traditional scoring techniques. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:568-74.
238. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, *et al.* Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and the Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315:13-7.
239. Hann C, Rock Ch, King I, Drewnowski A. Validation of the Healthy Eating Index with use of plasma biomarkers in a clinical sample of women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:479-86.
240. McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Ascherio A, Variyam JN, *et al.* Adherence to the dietary guidelines for americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1223-31.
241. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Rosner BA, Hu FB, Hunter DJ, *et al.* Adherence to the dietary guidelines for americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1214-22.
242. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, *et al.* Diet quality and major chronic disease risk in men and women:

- moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1261-71.
243. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000;71:987-92.
244. Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a North European Community. *Int J Epidemiol* 1997;26(1):155-9.
245. Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly european men and women. The HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-9.
246. Curtis BM, O'Keefe JH. Understanding the mediterranean diet. Could this be the ne "gold standard" for heart disease prevention? *Postgrad Med* 2002; 112:35-38.
247. Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N, *et al.* Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(suppl):1360S-7S.
248. Kris-Etherton PM, Eckel RH, Howard BV, Jeor SS, Bazzarre TL. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a mediterranean-style, national cholesterol education program/american heart association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1823-5.

