

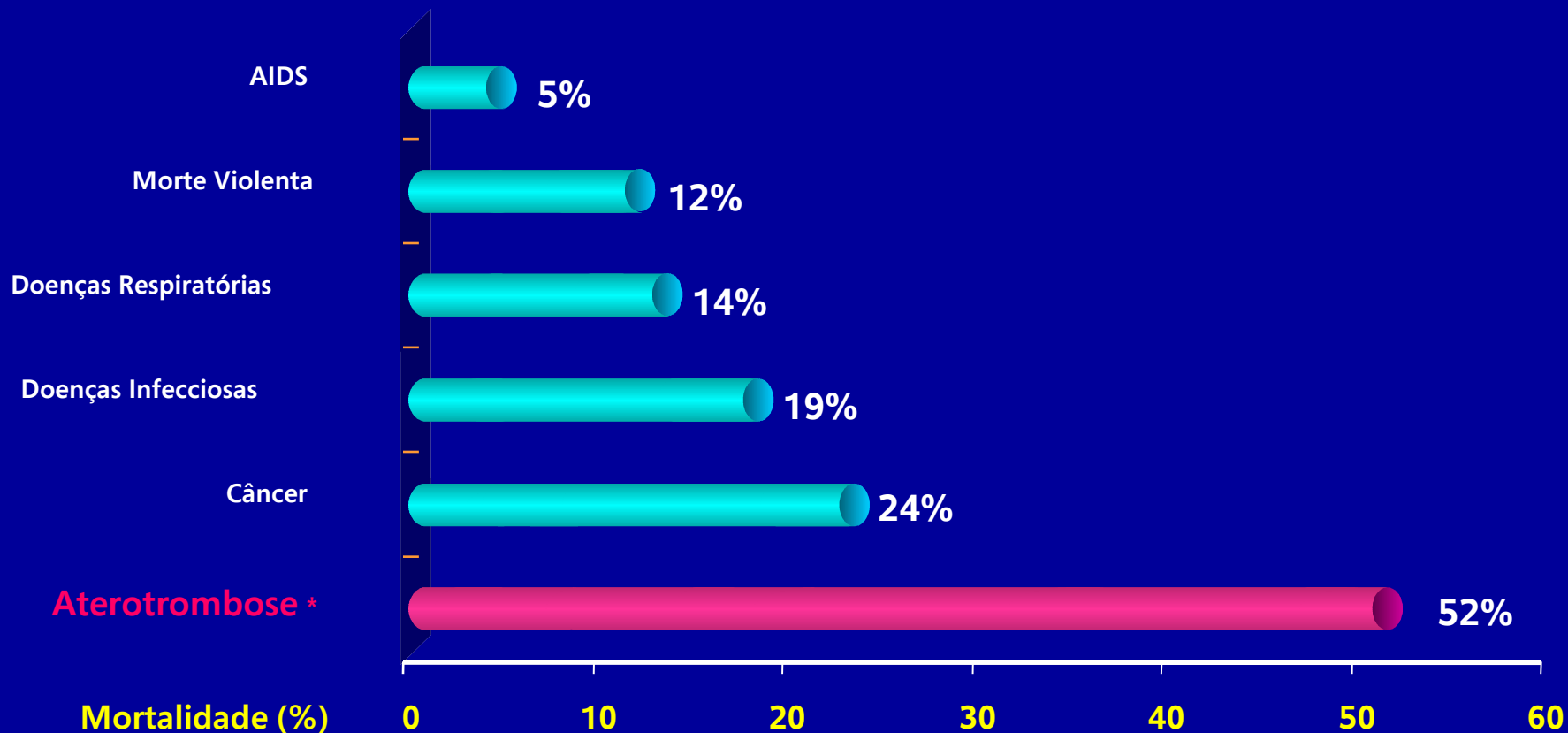
ALIMENTOS FUNCIONAIS E RISCO CARDIOVASCULAR



UNIDADE CLÍNICA DE DISLIPIDEMIAS / InCor-HC.FMUSP

Wilson Salgado Filho

Aterotrombose é a principal Causa de Morte em todo o mundo**1*

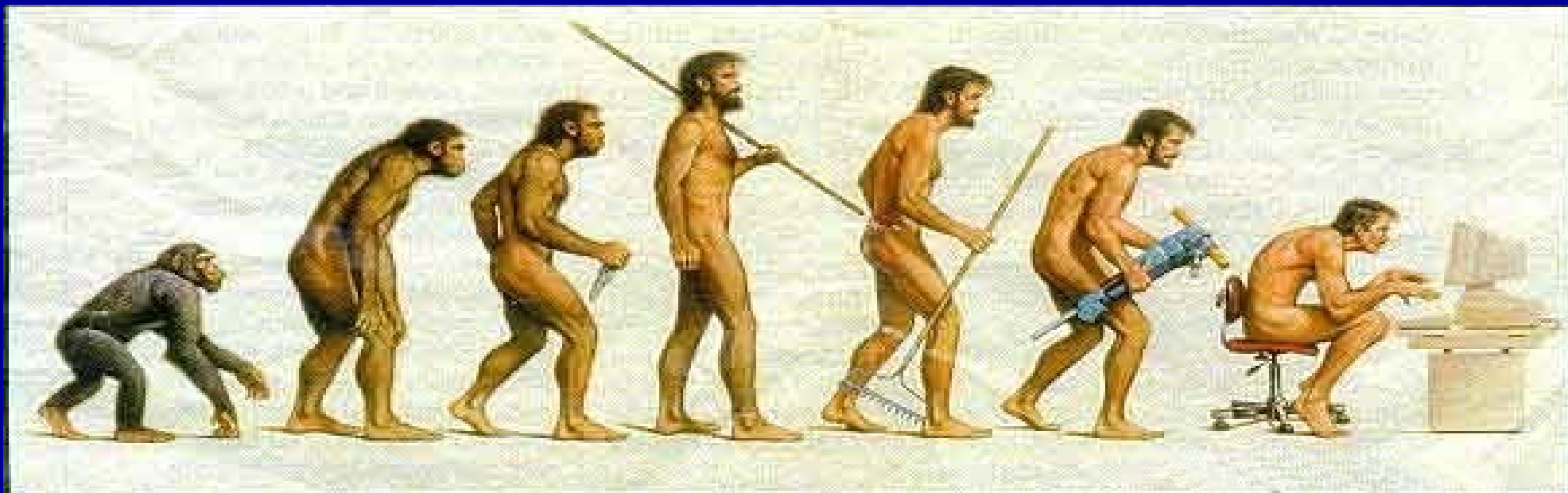


* Doença Cardiovascular e Doença Cerebrovascular

** Região OMS (Africa, Americas, Europa, Leste Europeu, Sudeste da Ásia e Oeste do Pacífico)

1. The World Health Report 2001. Geneva: WHO; 2001.

Sedentarismo

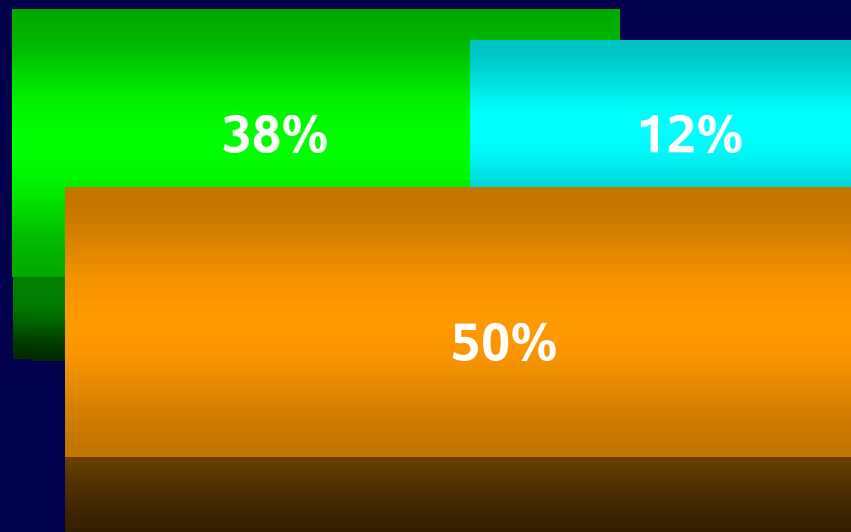


Estilo de vida inadequado

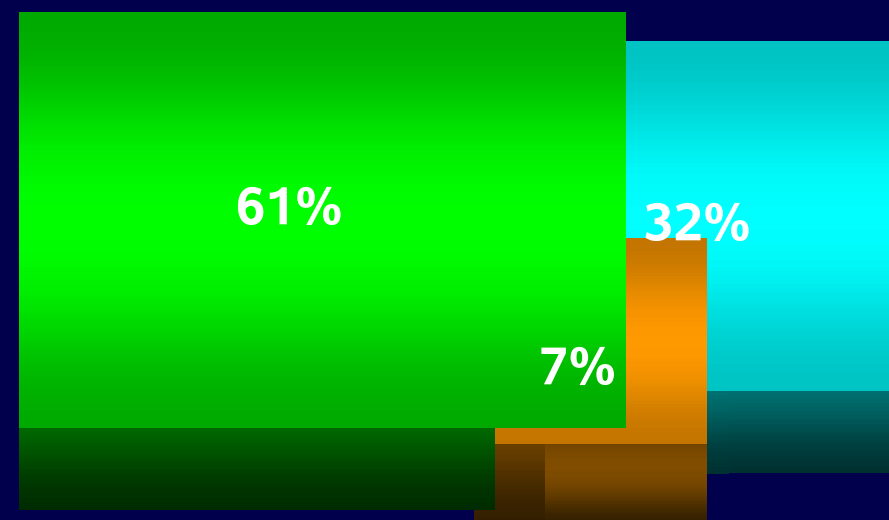


Percentual de óbitos no Brasil

1930



1996



Outras

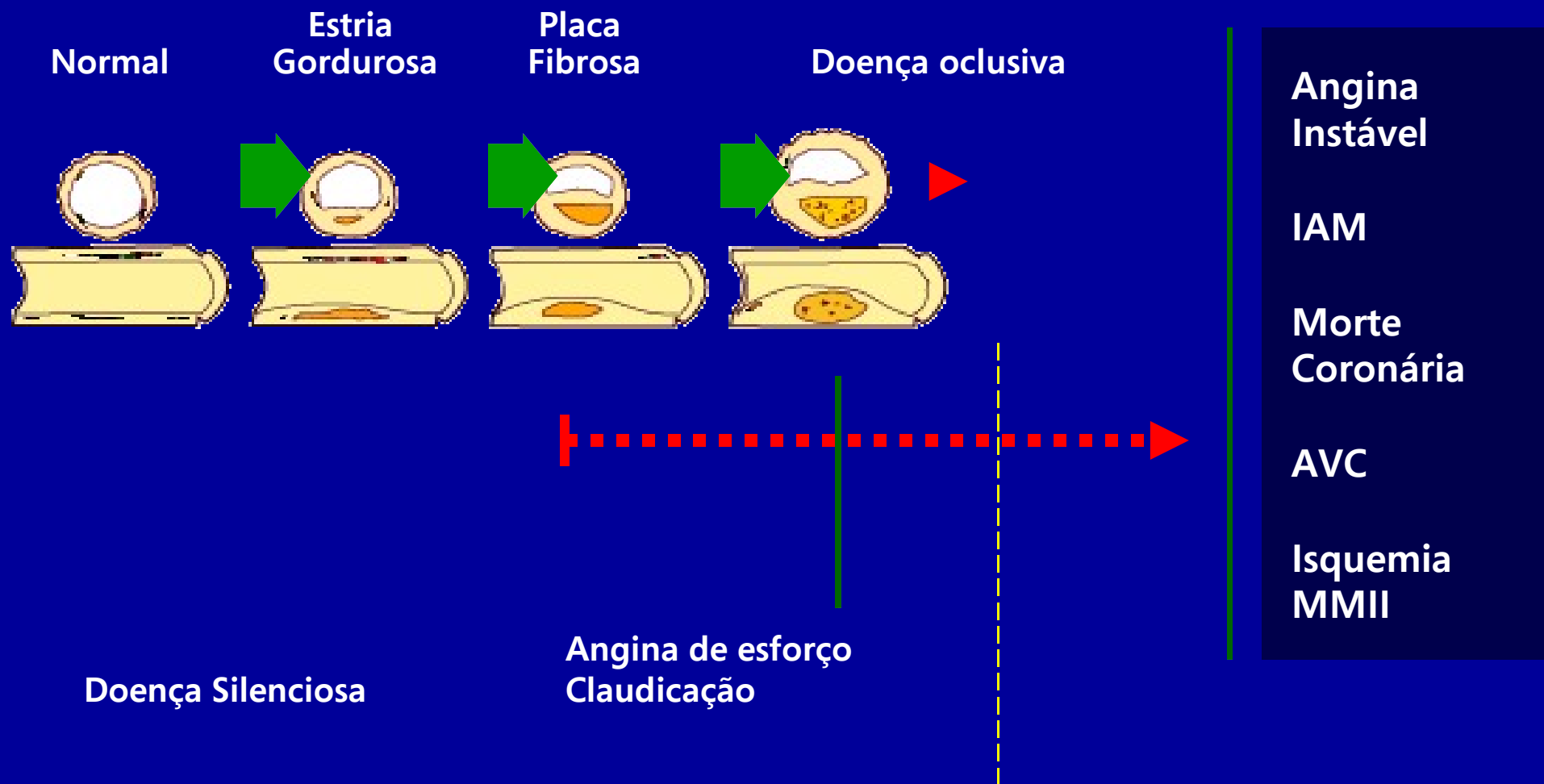


Doenças do aparelho circulatório



Doenças infecciosas e parasitárias

Aterosclerose: uma doença progressiva



A aterosclerose é uma doença inflamatória



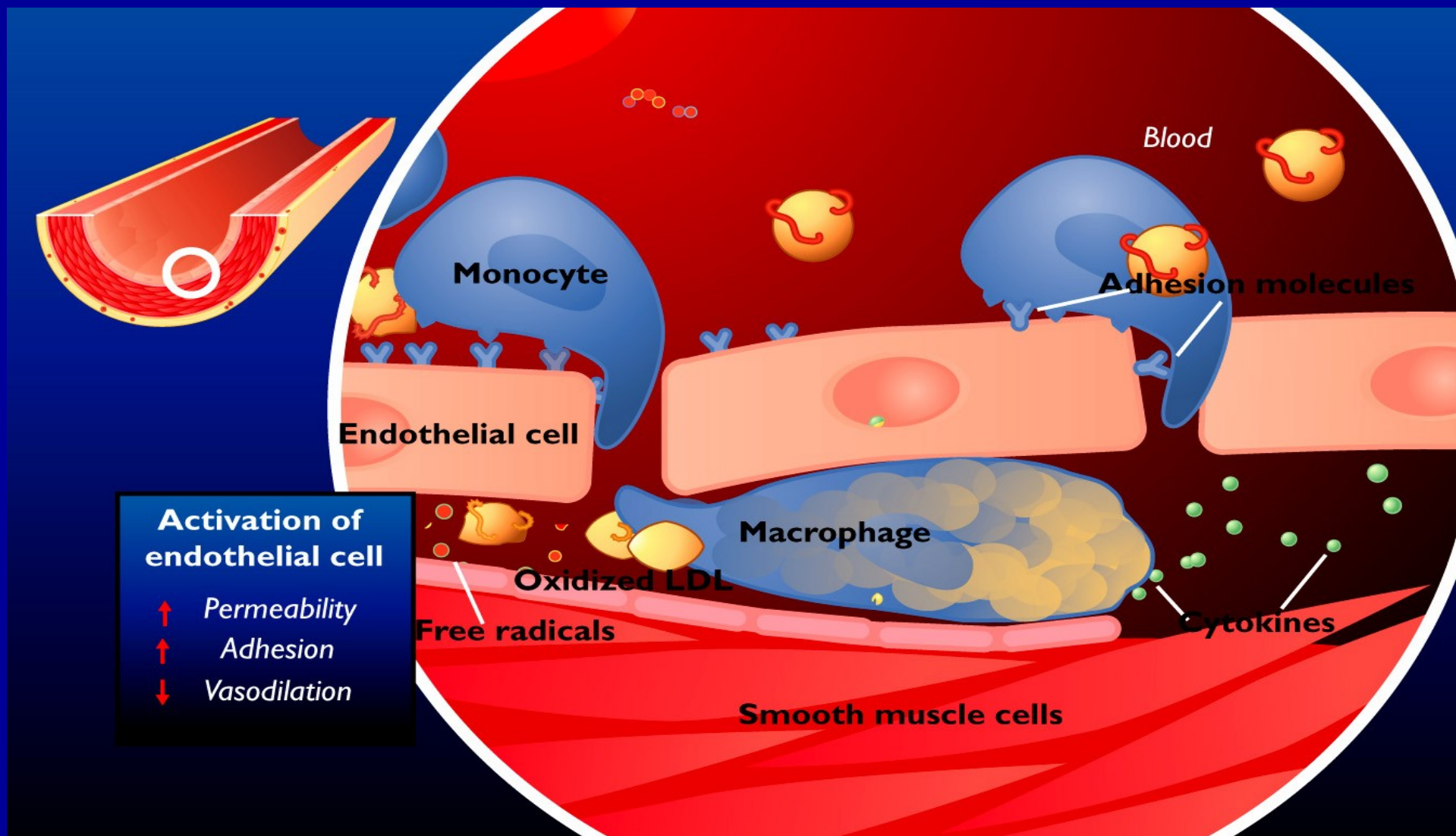
Atherosclerosis — An Inflammatory Disease

Russell Ross, Ph.D.

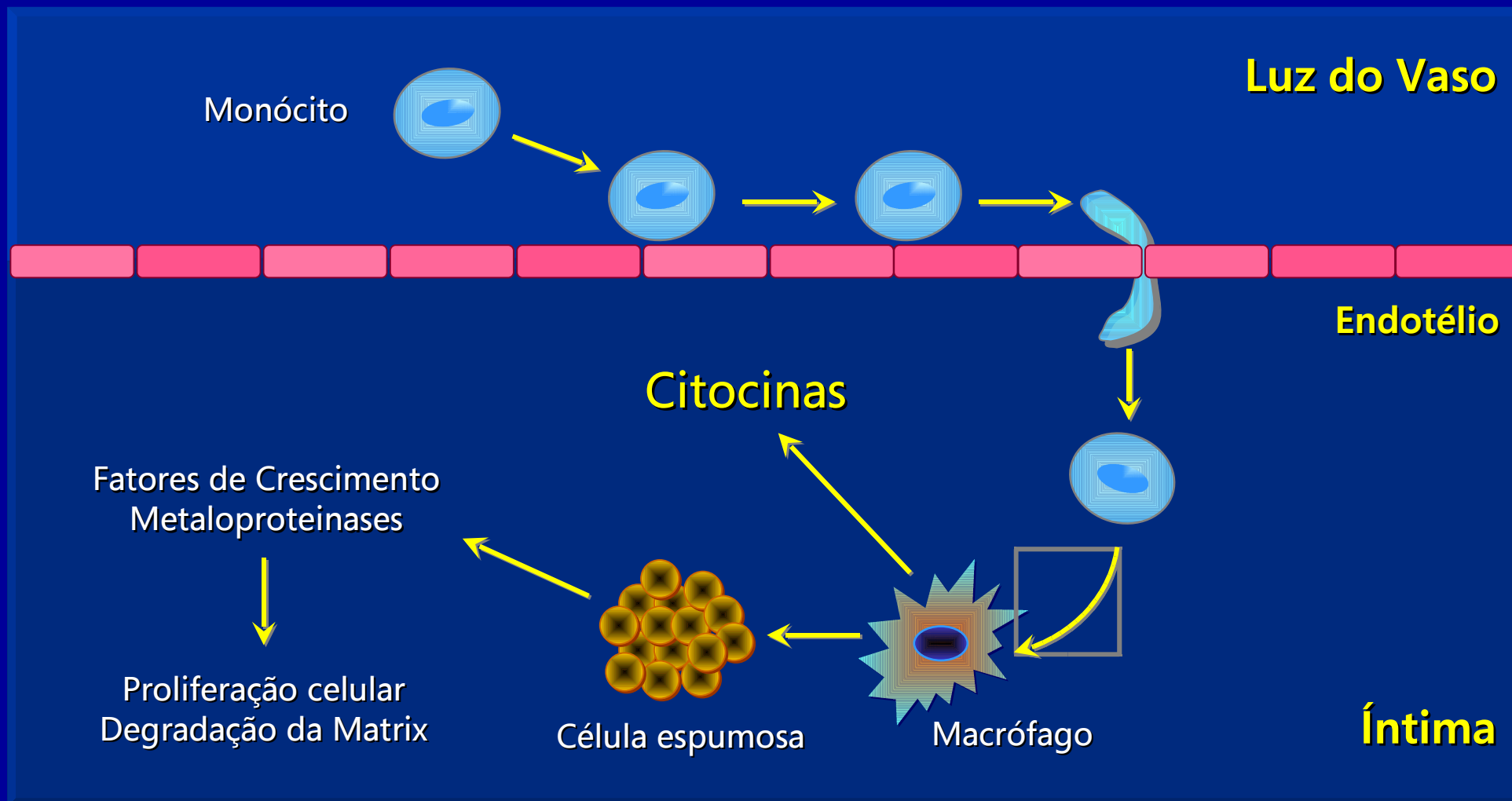
Volume 340:115-126 January 14, 1999 Number 2

Modificações Vasculares Endoteliais Aterosclerose

na

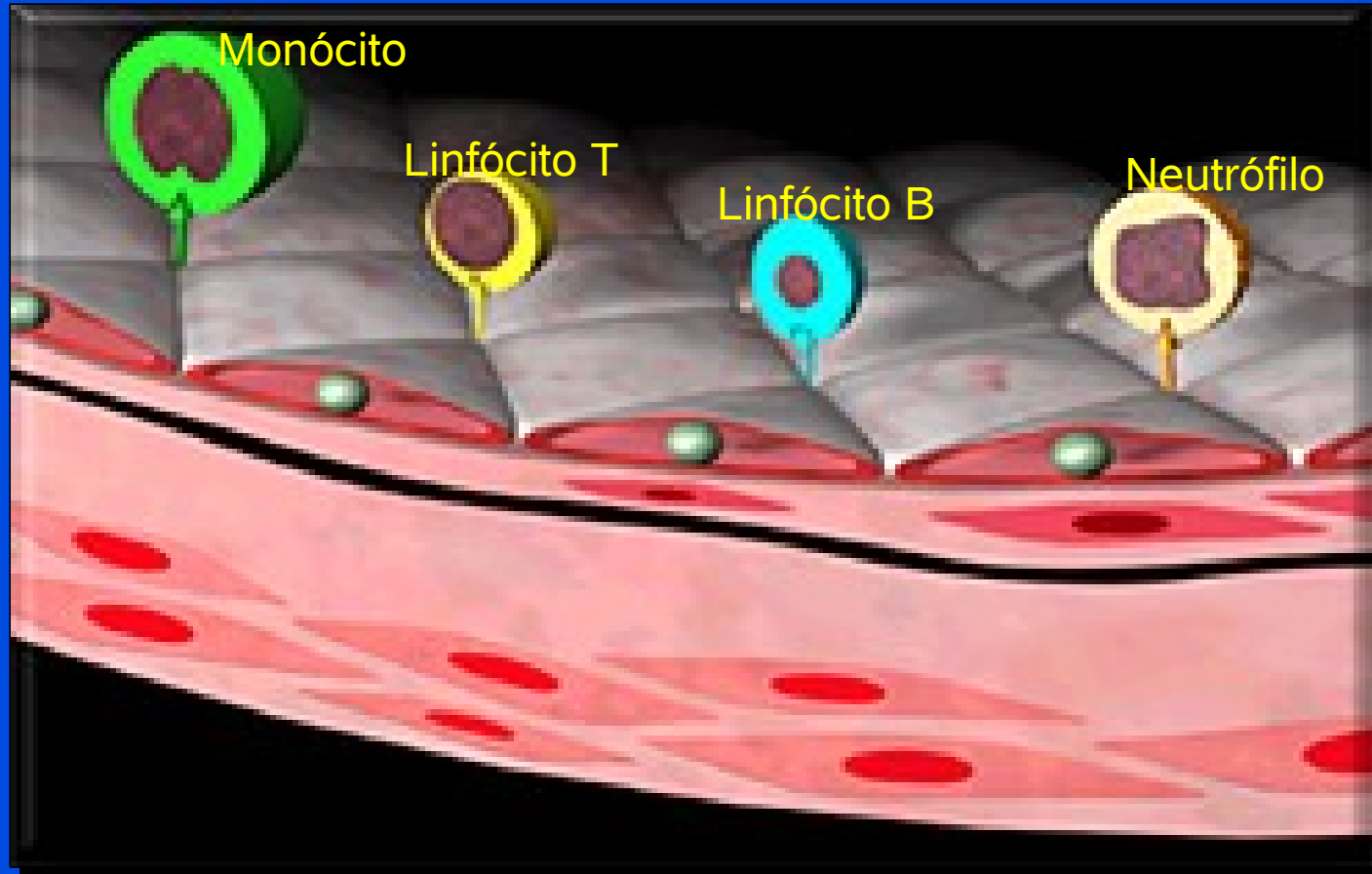


Aterosclerose é uma Doença Inflamatória



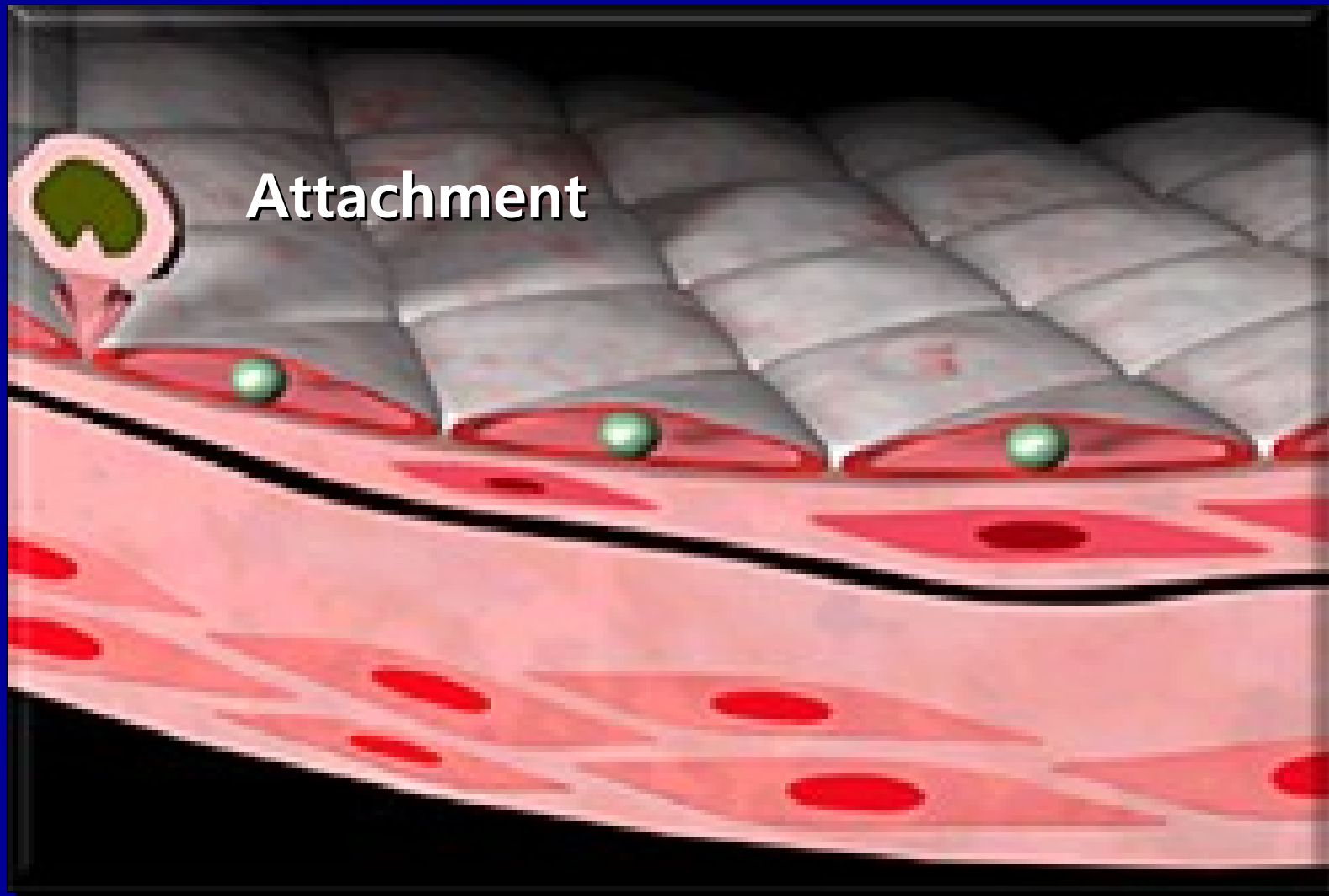
Ross R. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.

Adesão Leucocitária – Principais Tipos Celulares

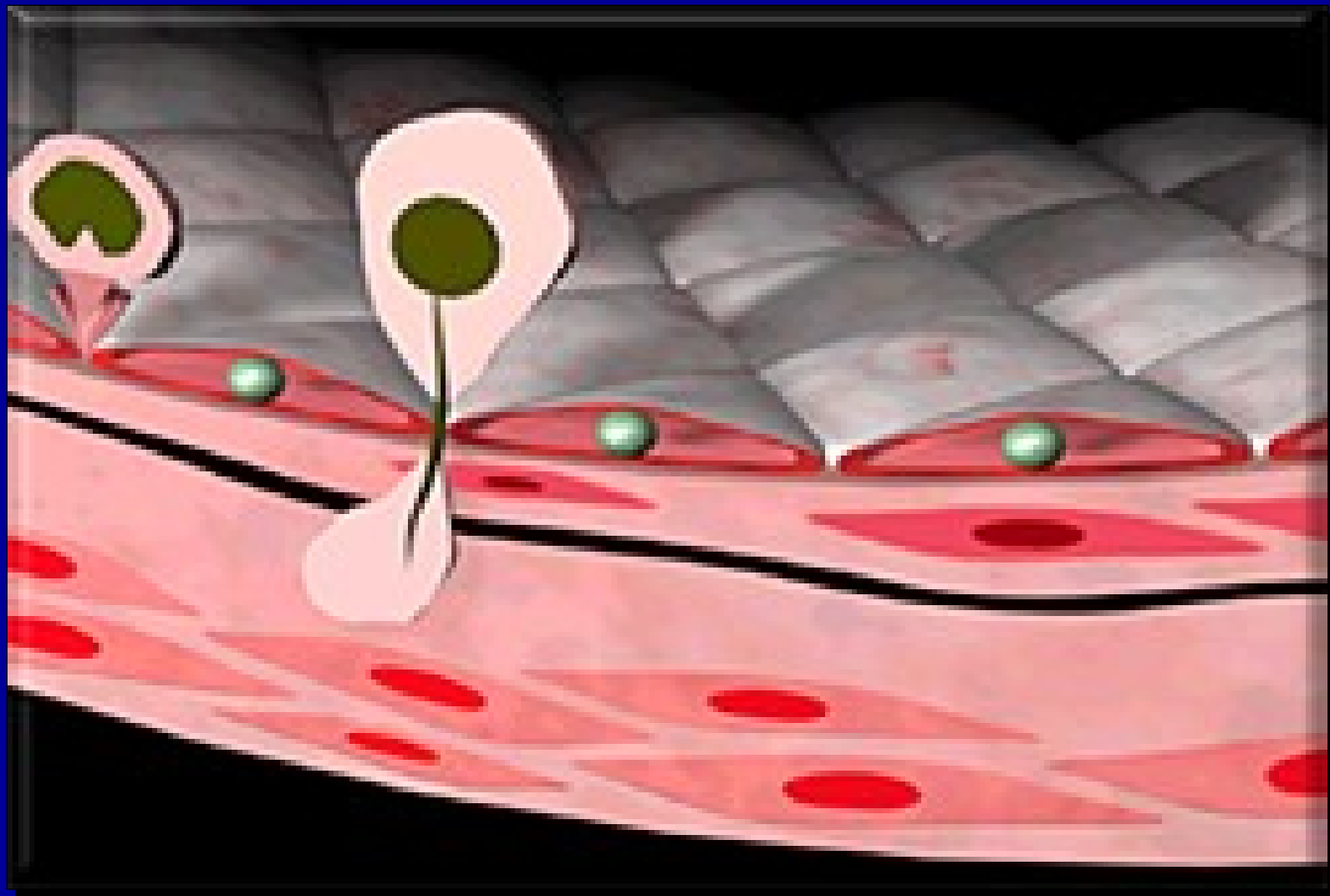


A expressão de moléculas de adesão leucocitárias é secundária à ação dos mediadores inflamatórios.

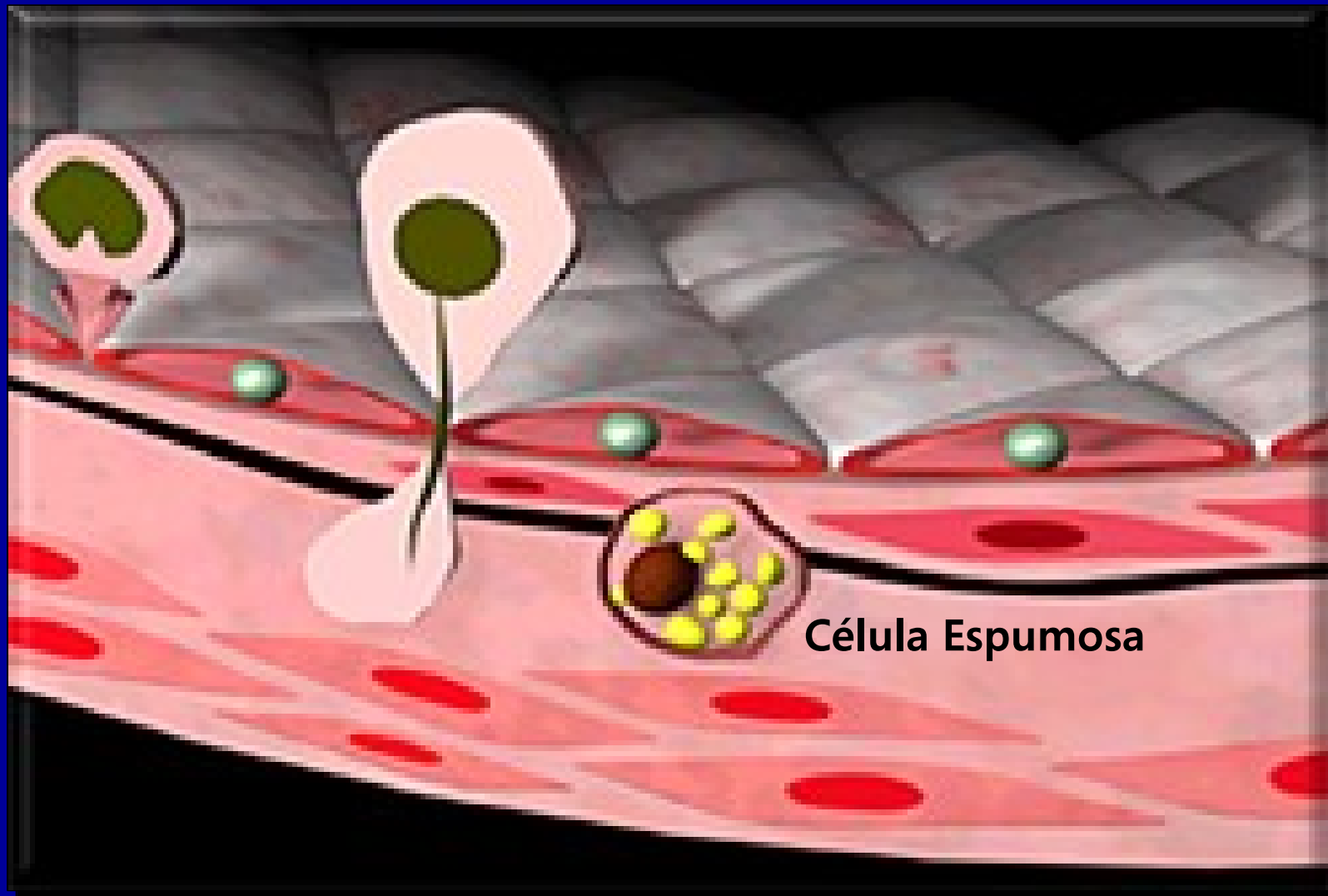
Adesão Leucocitária na Aterogênese



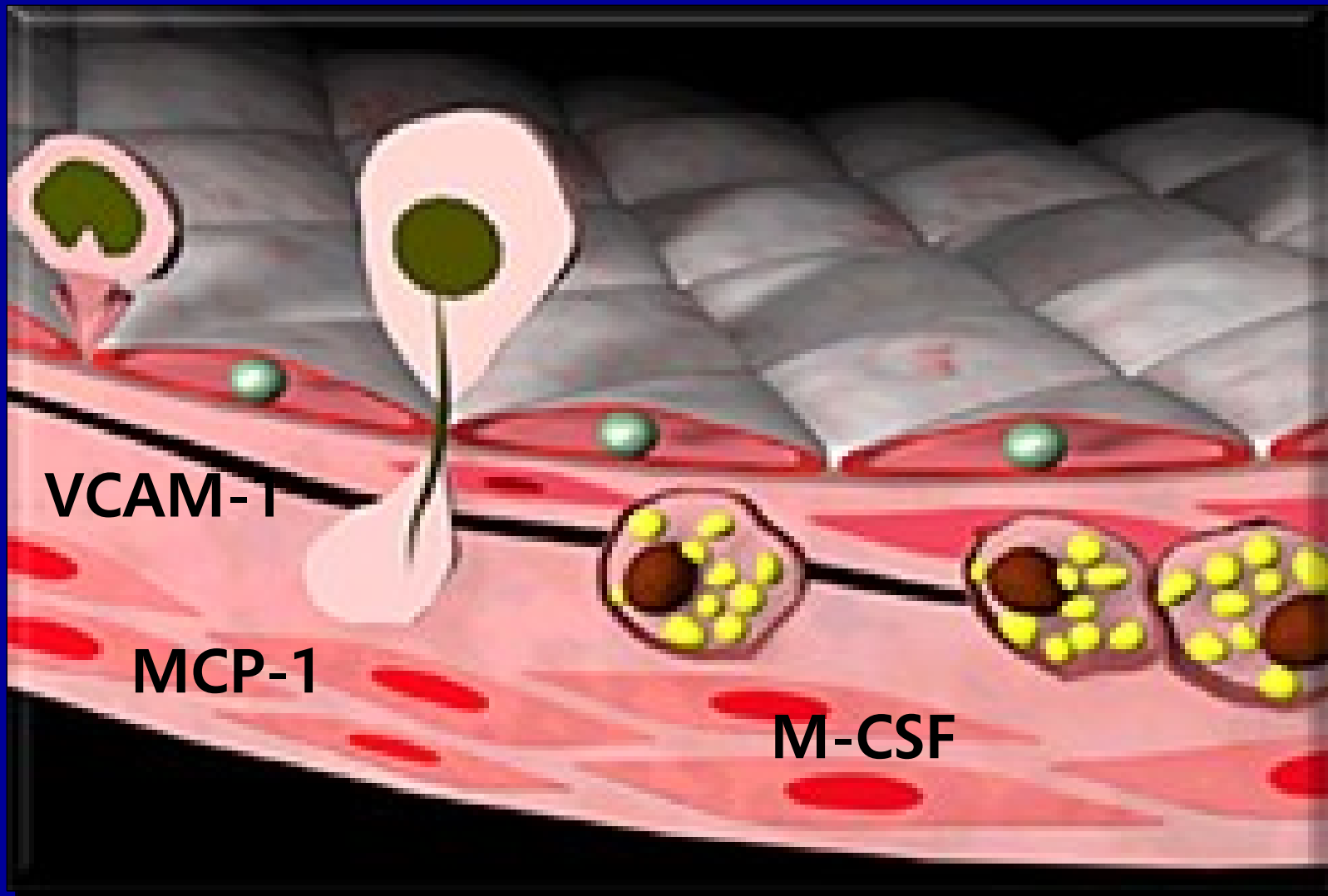
Adesão e Migração Leucocitária na Aterogênese

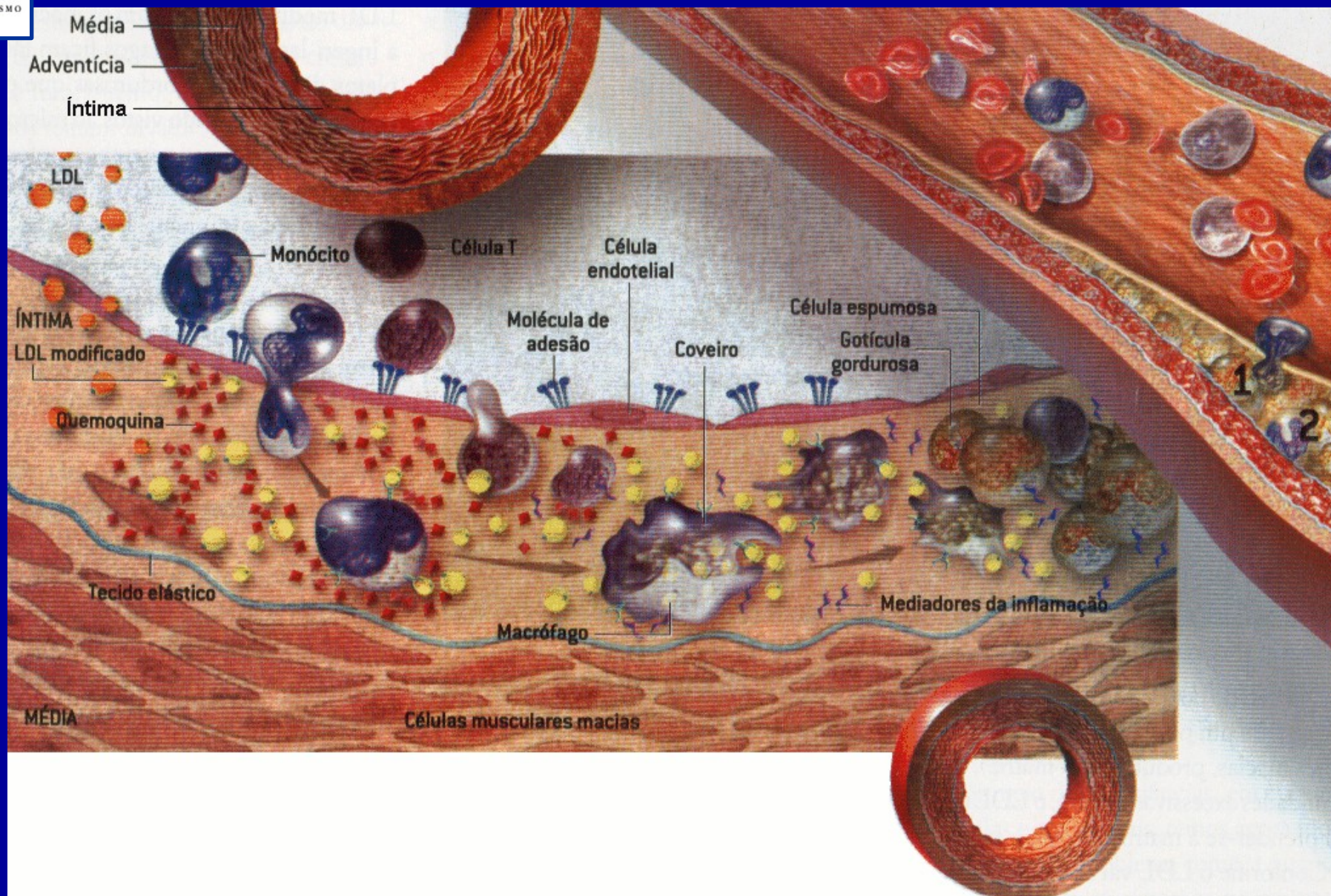


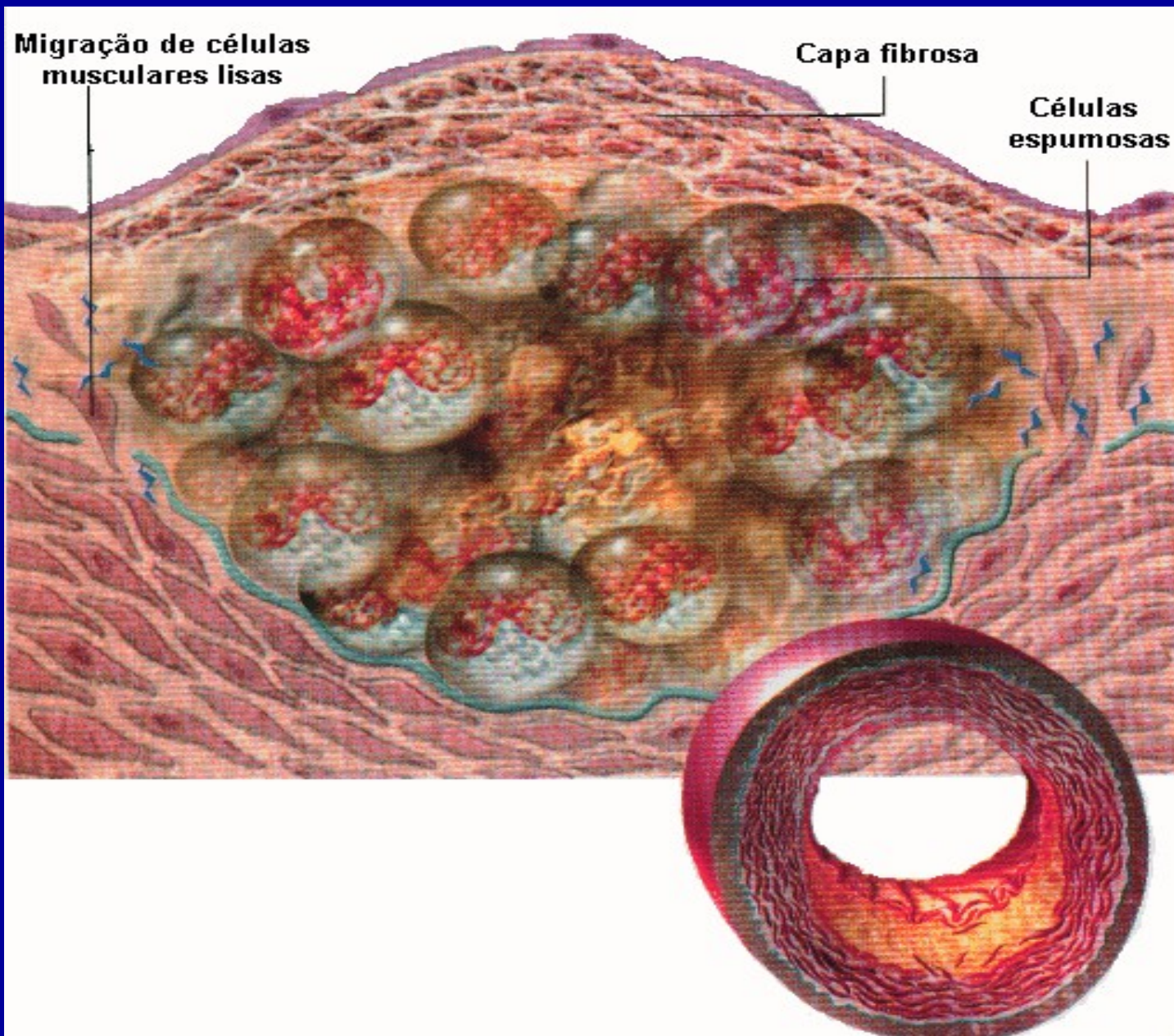
Adesão e Migração Leucocitária na Aterogênese – Formação de Células Espumosas



Mediadores Moleculares na Aterogênese







Ruptura da Placa com Trombose

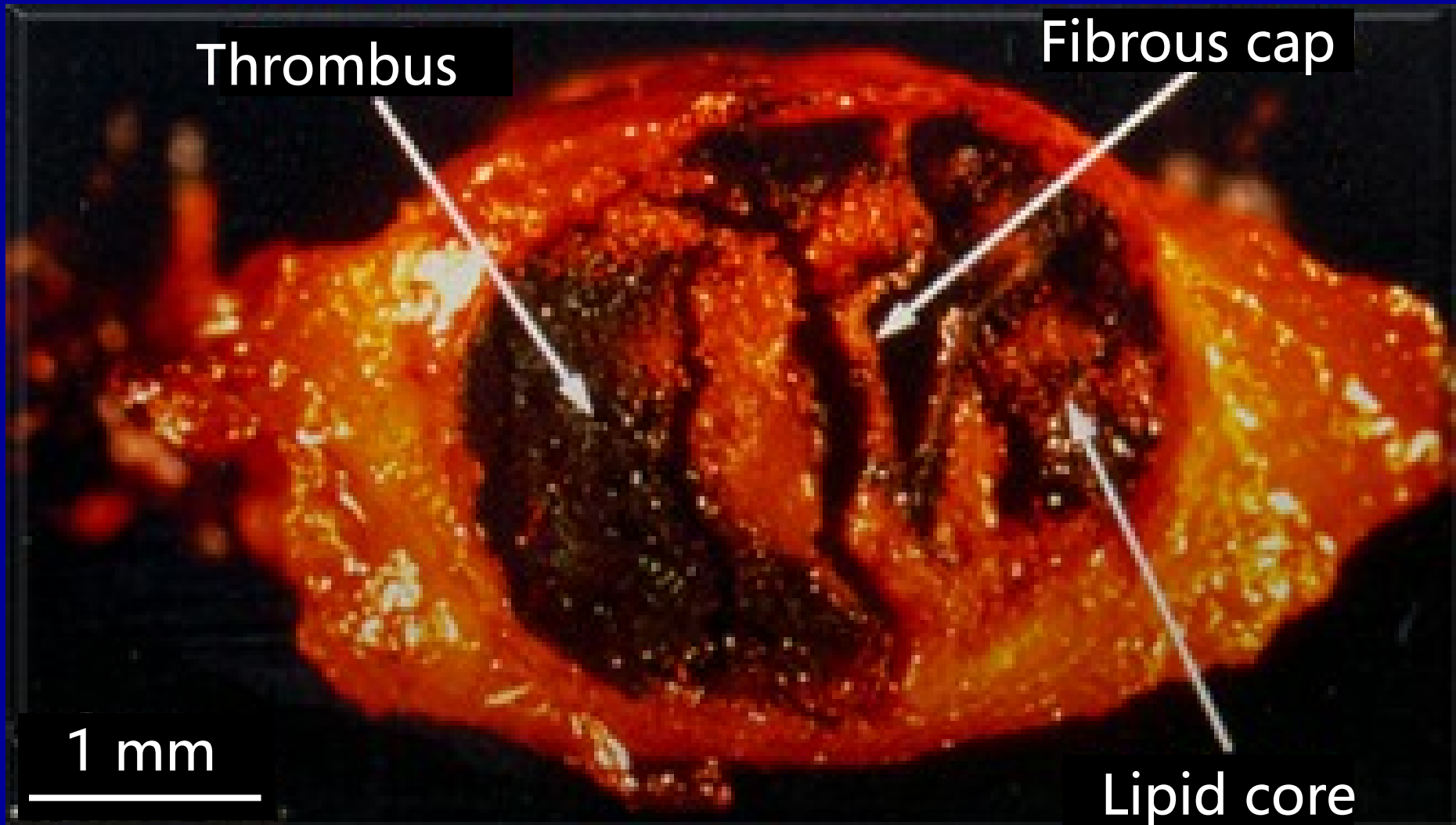
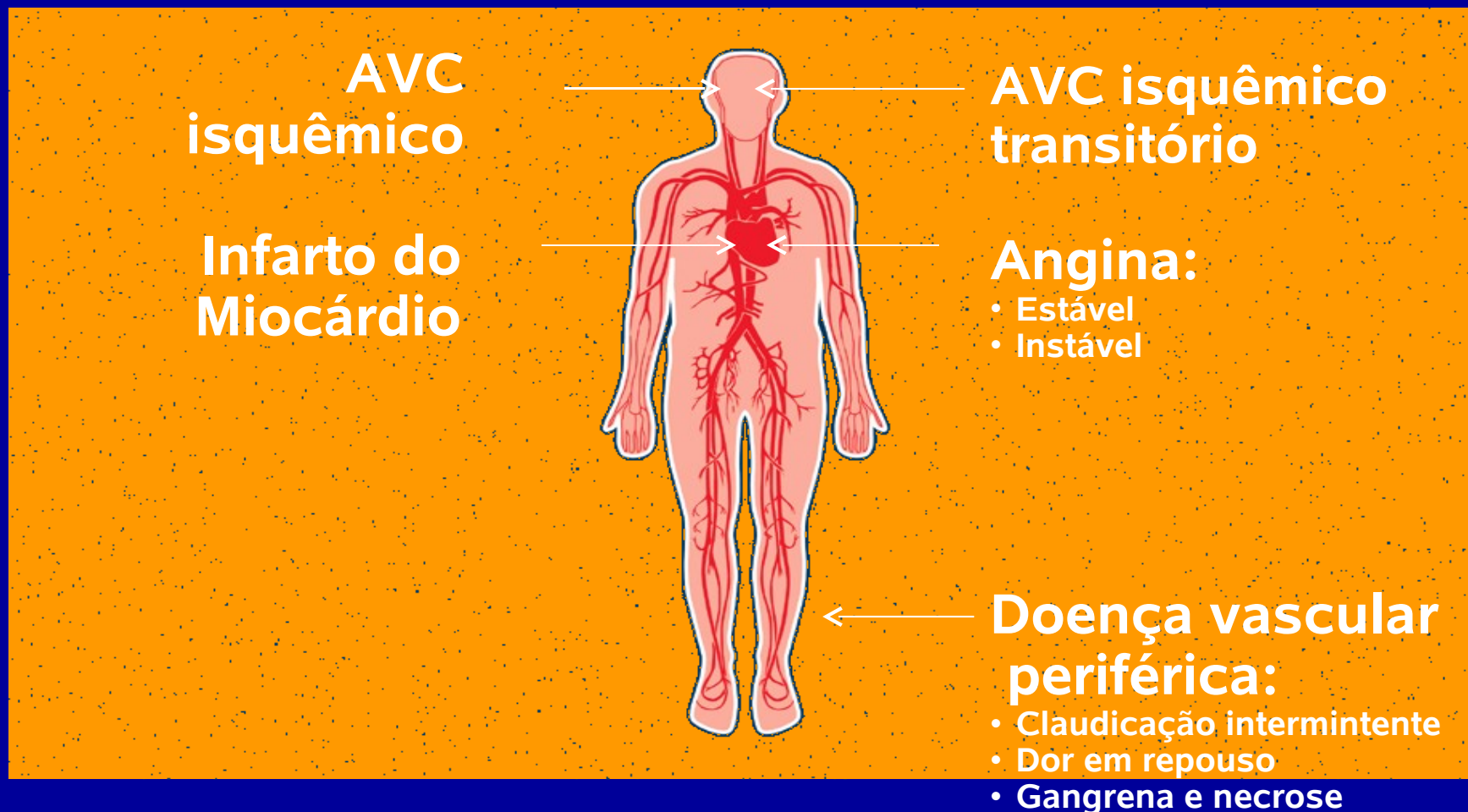


Illustration courtesy of Frederick J. Schoen, M.D., Ph.D.

Principais manifestações clínicas da aterotrombose



Alimentos Funcionais

Produtos que contêm substâncias com atividade biológica, que podem estar envolvidas na prevenção de doenças e na promoção da saúde, além de aspectos nutricionais básicos.

Rev Bras Nut Clin 1999;14: 237-46

Alimentos Funcionais

Os alimentos funcionais contêm substâncias biologicamente ativas denominadas **nutracêuticos**:

Soja, aveia, peixes, frutas vermelhas, nozes, fitosteróis, linhaça, alho, chá preto e chá verde

Lion Diet Heart Study

Circulation 1999; 99:779-85

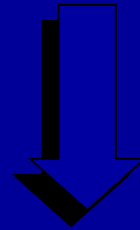
- ✓ **Racional:** **menor mortalidade** por doenças cardiovasculares entre **populações marginais ao mar mediterrâneo** (em relação ao norte europeu).
- ✓ **Objetivo:** avaliar o efeito da **dieta do mediterrâneo** sobre a **morbidade e mortalidade cardiovascular** em uma população de alto risco.
- ✓ **Métodologia:** **605 indivíduos** de ambos os sexos em **prevenção secundária**. Tempo médio de 46 meses. Prospectivo, randomizado, aberto, controlado.

Lion Diet Heart Study

(Circulation 1999;99:779-85.)

Dieta do mediterrâneo

Composta principalmente de frutas, cereais, azeite de oliva e outros alimentos ricos em ácidos graxos monoinsaturados e alguns polinsaturados.



Fontes de **polifenóis**, que têm sido associados a **efeitos cardioprotetores** possivelmente inibindo a **peroxidação lipídica**.

(Am J Clin Nutr 1999;70:1040-5.)

Results: Lyon Diet Heart Study

- 302 men and women with CHD
- Treatment group randomized to low saturated fat, high canola oil margarine (5% alpha linolenic, 16% linoleic, and 48% oleic acid, also 5% *trans*)
- 46 month follow-up
- **65% lower CHD death rate in treatment group (6 vs. 19 death)**

Os Graxos Saturados,

Mono e Poli-insaturados

Ácidos graxos – compostos c/ longa cadeia de átomos de C:

- Formados apenas por ligações simples: **Saturados** (C-C-C..)
- Presença de uma ligação dupla: **Mono-insaturados** (C-C=C-C..)
- Mais de uma ligação dupla: **Poli-insaturados** (C-C=C-C-C=C-C..)

Estudos clássicos de Keys (*) e Hegsted ()**

A ingestão de ácidos graxos saturados está associada a uma elevação nas concentrações de LDL-C, enquanto que a ingestão de mono-insaturados (MUFA) eleva o HDL-C.

(*)Keys A, et al. **Metabolism** 1965; 14:776-87

(**)Hegsted DM. **Am J Clin Nutr** 1965; 17:281-95

Ingestão de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) e, em menor grau, de mono-insaturados (MUFA): ↓ risco de DAC

PUFA (ácidos graxos poli-insaturados)

Duas categorias:

- Ômega-6 = representante principal: ác.linoleico
- Ômega-3 = eicosapentanoico (EPA) e docosahexanoico (DHA)
presentes na gordura do peixe.

Especial atenção após o Estudo “LION DIET HEART STUDY” (Lancet 1994; 143:1454-9 e Circulation 1999; 99:779-85) :

**Grande diferença de mortalidade entre os países do Mar Mediterrâneo comparada com à dos países do norte da Europa (70% maior nestes últimos), atribuída à uma maior ingestão de ômega-3 e MUFA na dieta*.*

Summary of Scientific Conference on Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Health. The Nutrition Committee of the American Heart Association.

Circulation 2001;103:1034-1039

Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Health

- Effects of Fatty Acids and Endothelial Activation

In vitro studies: evidence n-3 fatty acid docosahexaenoic (**DHA**) reduces endothelial expression of adhesion molecules

- Effects of Fatty Acids on Platelet Function

Diets rich in n-3 fatty acids appear to cause less aggregate of the platelets

Fatty Acids & Endothelial Function

Docosahexaenoic acid (DHA) reduces endothelial expression of:

Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)

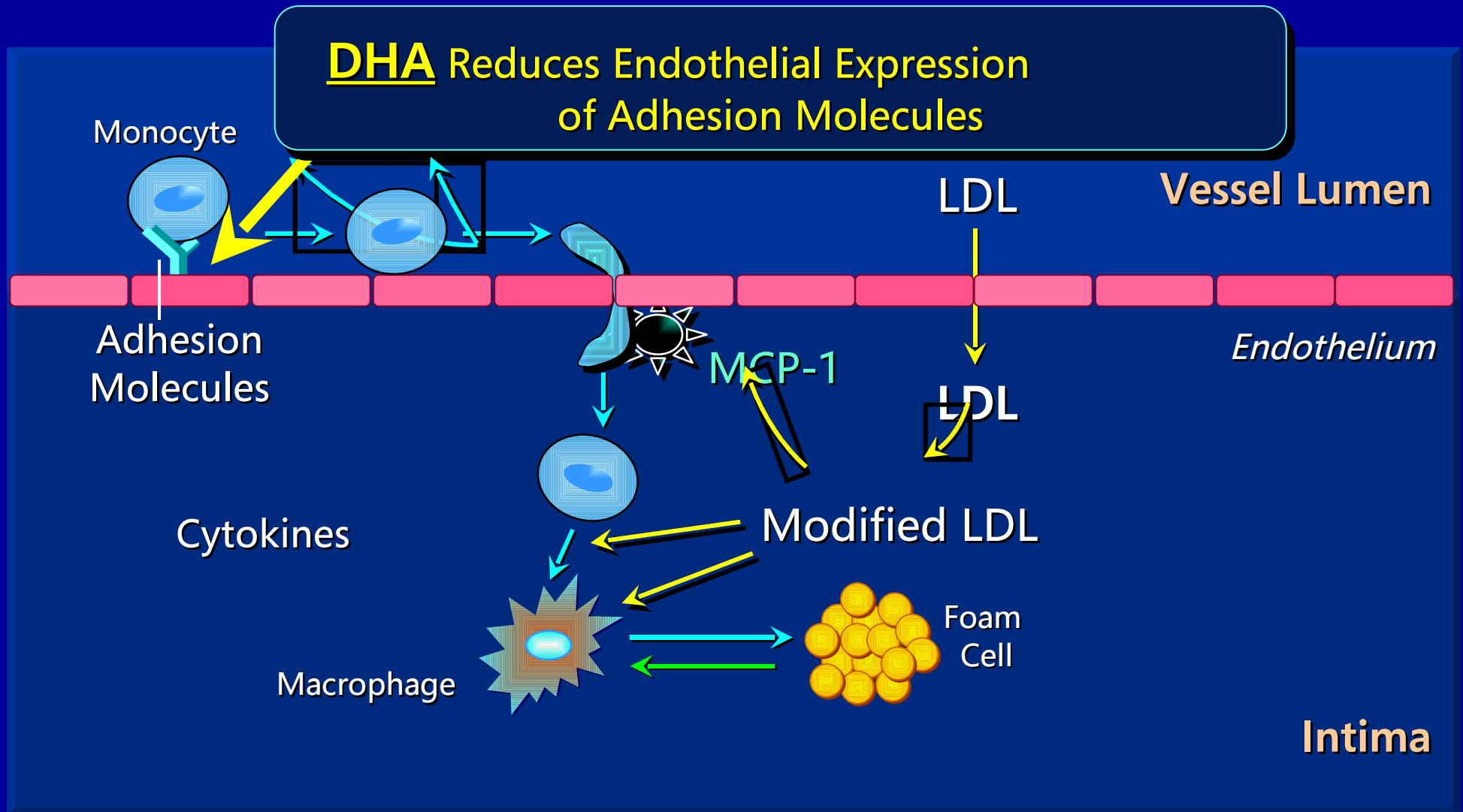
E-selectin, ICAM-1, Interleukin 6 (IL-6)

IL-8 in response to IL-1, IL-4, tumor necrosis factor

**N-3 >>> N-6 >>>> ...MUFA for inhibitor effects
in vitro on leukocytic-endothelial
interactions**

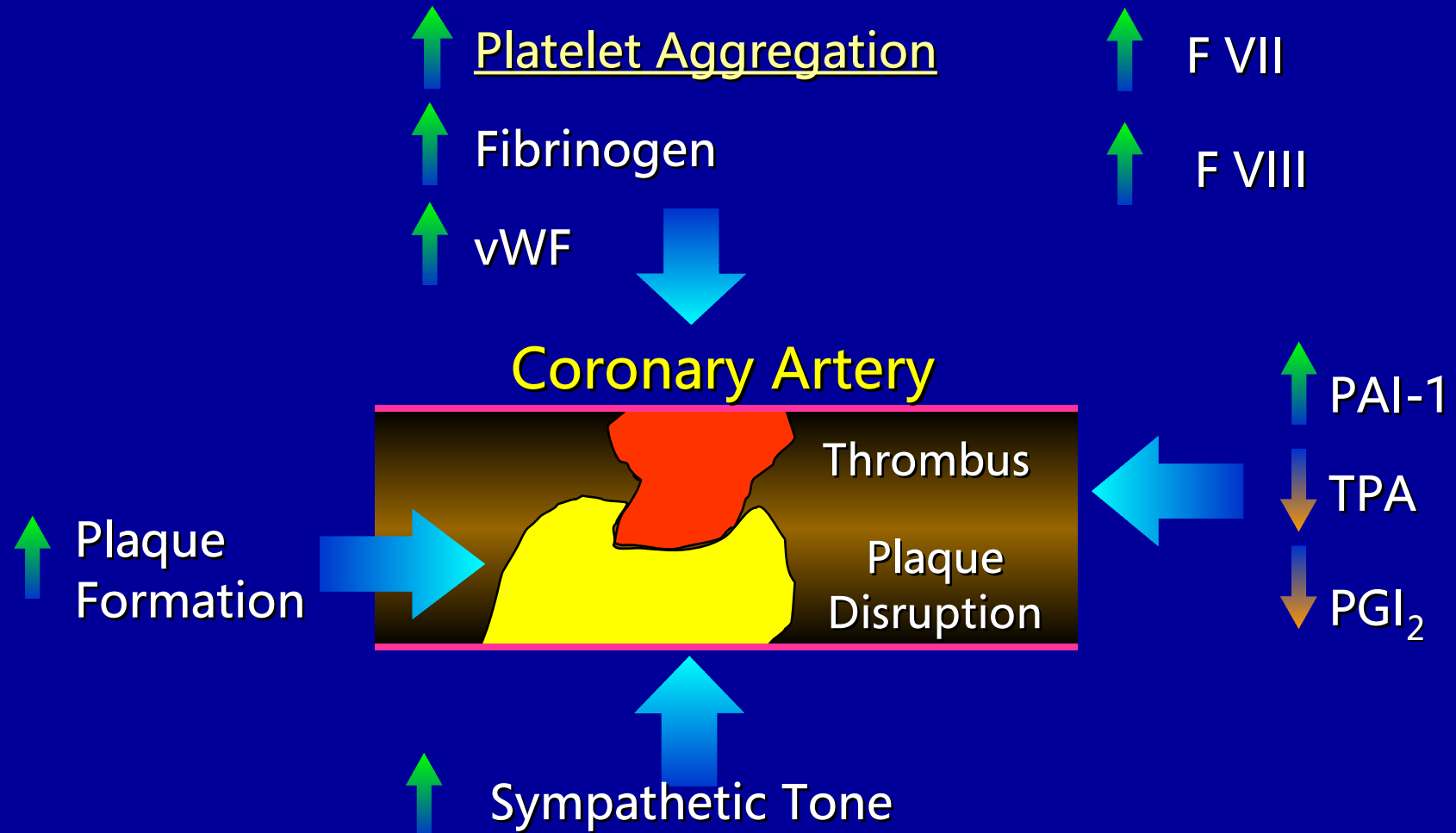
De Caterina R, Liao JK, Libby p. Fatty acid modulation of endothelial activation.

Inhibition of Adhesion Molecules



Effects of Fatty Acids on Platelet Function- Diets rich in n-3 fatty acids appear to cause less aggregate of the platelets

Risk of Coronary Plaque Disruption and Thrombosis



Some Studies of Fish Oil & CAD

DART (Two meals of fish/wk)

- Death & Recurrent MI Lower Earlier in Trial
- ↓ Total Mortality by 29%

GISSI Prevenzione Trial: Lancet 1999

- 885 mg Fish Oil Capsules
- 11,324 Patients (3 months post MI)
- Reduced Death, Non-Fatal MI and Stroke

Estudo Gissi Prevenzione

→ n = 11.324 pacientes com IAM

→ seguimento: 2 anos

Grupos

- w-3: 1g/dia
- vit.E: 300mg/dia
- w-3 + vit.E: 1g/dia + 300mg/dia
- controle

Estudo Gissi Prevenzione

Resultados

- w-3: ↓ 10-15% IAM / AVC / morte súbita
- w-3 + vit.E: similar
- vit.E: sem efeito

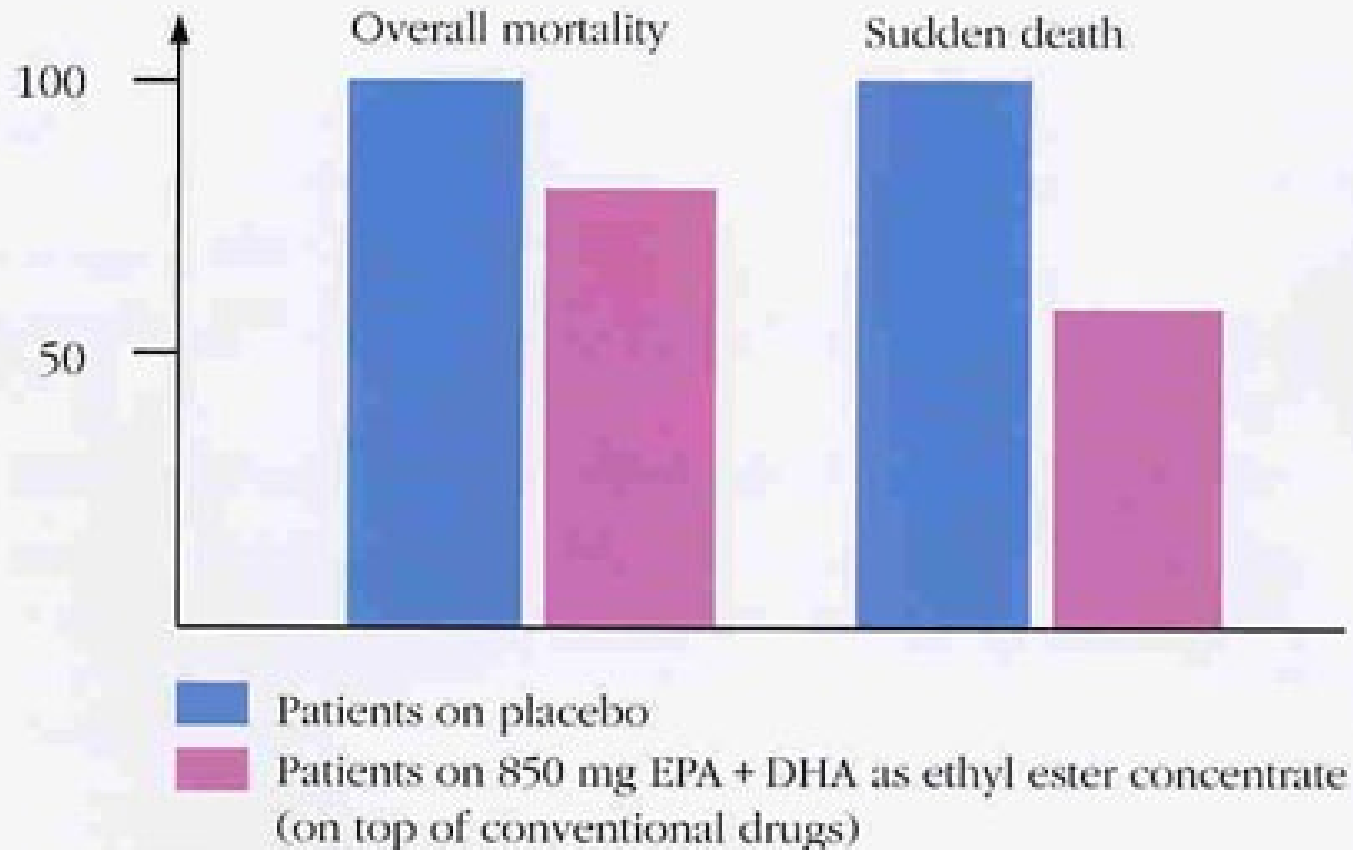
Benefícios

- ∇ ↓ 14% - 20% mortalidade total
- ∇ ↓ 17% - 30% mortalidade CV
- eventos CV fatais: sem efeito

GISSI Study

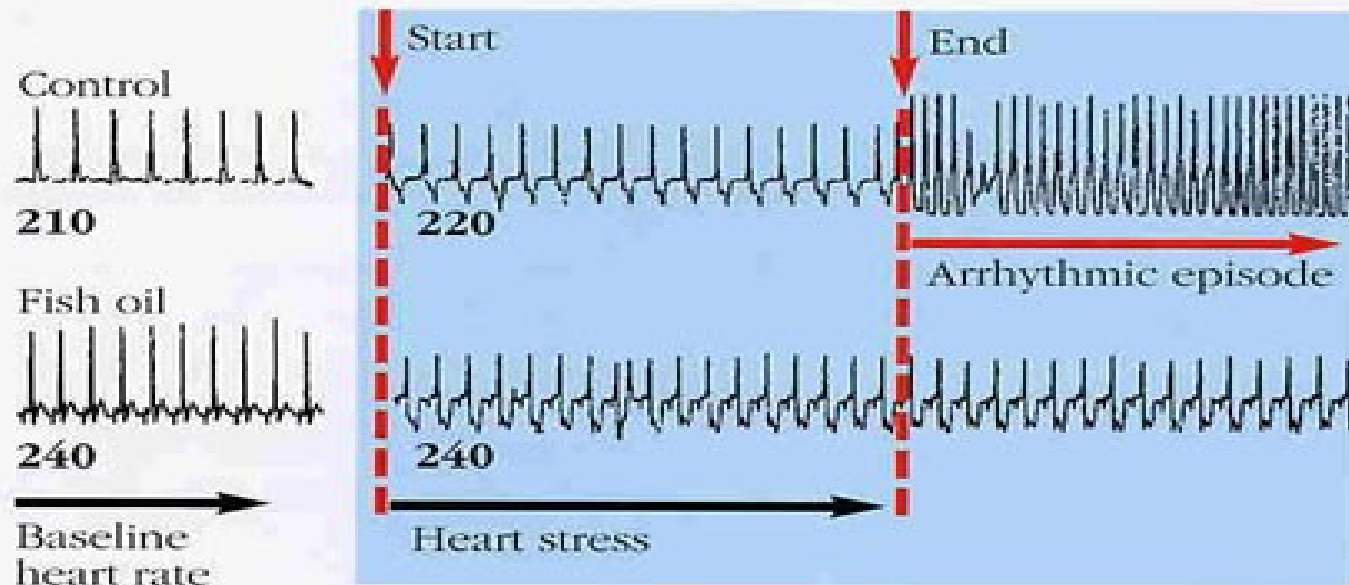
**Gruppo Italiano per lo
Studio della Sopravvivenza
nell' Infarto Miocardico.**

In 1999, the GISSI investigators reported that consuming 0.85 g EPA + DHA per day led to a 20% reduction in overall mortality and a 45% reduction in sudden death after 3.5 years among subjects who had had a previous heart attack.



Fish Oil and Arrhythmia

The animal studies of Billman et al. (1994) suggested that omega-3 LC-PUFAs may reduce the risk of heart disease by promoting a regular heart beat.

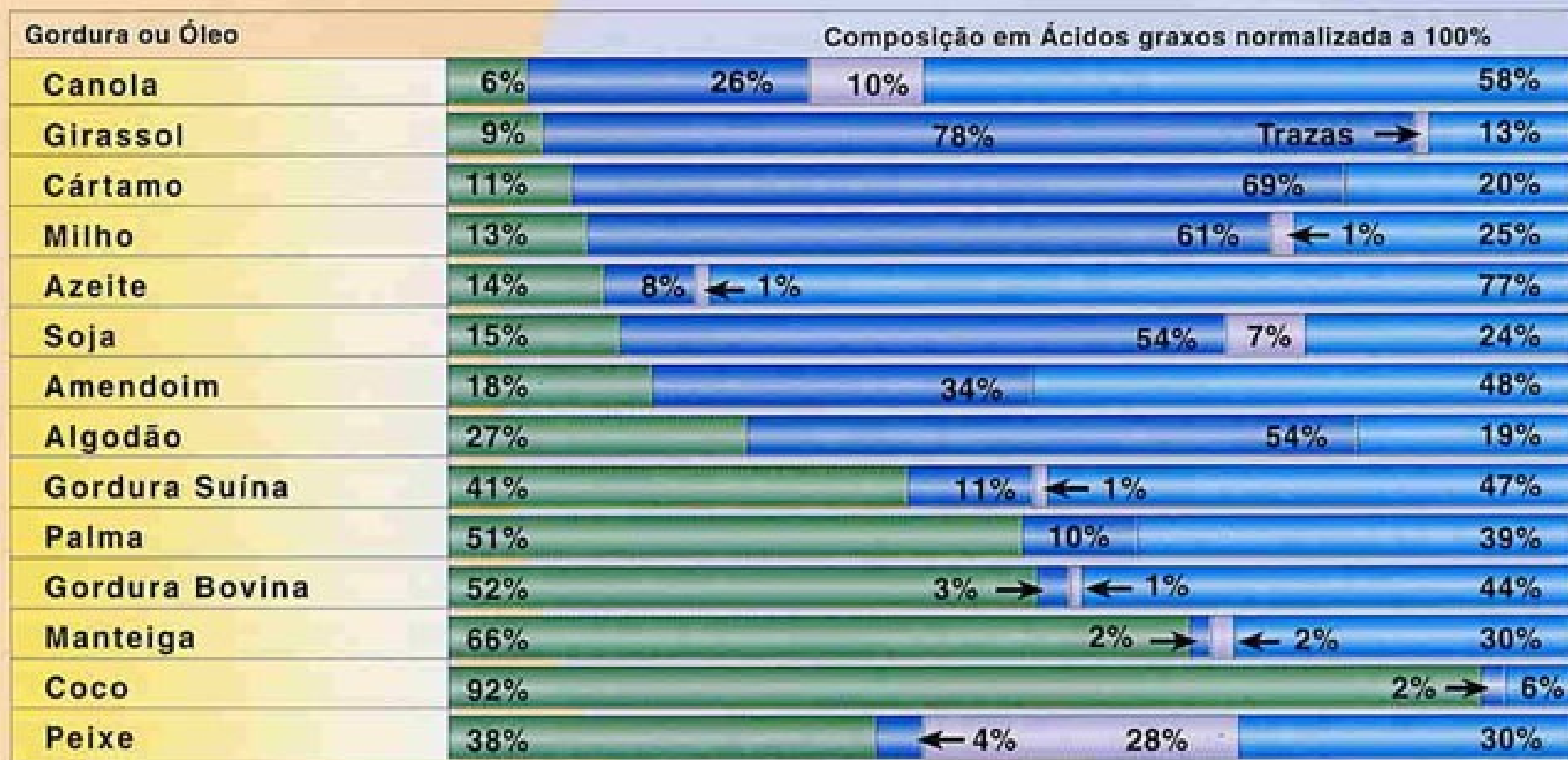


Prevention of exercise-induced arrhythmia in a dog model

McLennan e col: Ômega-3 conferem maior estabilidade elétrica nas membranas celulares promovendo alterações na dinâmica desta barreira celular no que se refere aos canais de sódio.

(Am J Clin Nutr 1993;57:207-212)

Composição em Ácidos Graxos dos Diferentes Óleos e Gorduras Utilizados no Consumo Humano



* Modificado de Dziezak (1989)



Ácidos graxos saturados



Ômega-6



Ômega-3



Ácidos graxos monoinsaturados

Recomendações sobre Ingestão de Ômega

- A ingestão de gorduras na dieta não deve ultrapassar 35% do total das calorias diárias.
- Destes 35%, até 20% devem ser de mono-insaturadas, até 10% de poli-insaturadas, e até 5% de saturadas.
- Dentre as poli-insaturadas, a proporção de ômega-3 e ômega-6 deve ser de 5:1.

American Heart Association – Guidelines 2001

NCEP – JAMA 2001; 285:2486-97

Recomendações

Ingestão diária:

- preventiva: 1g/ dia
- terapêutica: 4g/ dia (hipertrigliceridemia resistente aos fibratos, após esgotadas as medidas para mudança de estilo de vida)

Lancet 1999; vol 354 n°917: 447-455 III NCEP/2001 JAMA2001;285(19):2486-2497

Concentração de W-3 em animais marinhos

Alimento	G W-3/ 100g
Cavala	1,8-5,1
Arenque	1,2-3,1
Sardinha	1,7
Salmão	1,0-1,4
Atum	0,5-1,6
Truta	0,5-1,6
Camarão	0,2-0,5
Lagosta	0,3-0,4
Bacalhau	0,2-0,3
Linguado	0,2

Benefícios do W-3 na prevenção da DAC

- Melhora do perfil lipídico
 - ∇ ↓ pressão arterial
 - ∇ ↓ agregação plaquetária
 - ∇ ↓ viscosidade do sangue
 - ∇ ↓ pool circulante de catecolaminas
 - ∇ ↑ relaxamento do endotélio

Paradoxo Francês

Apesar de consumirem quantidades elevadas de ácidos graxos saturados, sabidamente aterogênicos, os franceses apresentam um dos índices de doenças cardiovasculares mais baixos do mundo.



Paradoxo Francês



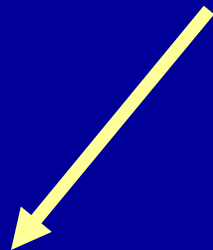
Polifenóis.

Apesar de consumirem quantidades elevadas de ácidos graxos saturados, sabidamente aterogênicos, os franceses apresentam um dos índices de doenças cardiovasculares mais baixos do mundo.

Processo Oxidativo

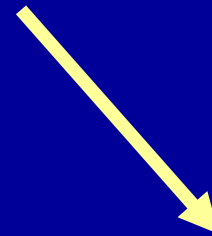
Radicais livres

São moléculas que apresentam um elétron desemparelhado na última camada orbital



doar elétron

atividade redutora

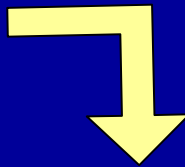


retirar elétron

atividade oxidante

Flavonóides

- São compostos polifenólicos
- Ação antioxidante



↓ da oxidação da fração LDL-C

Zutphen Elderly Study

- Flavonóides média = 25mg/dia
- Fonte: chá, cebola e maçã



Morte cardiovascular
AVC

EFEITO DO VINHO TINTO E BEBIDA NÃO ALCOÓLICA NA FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA EM COELHOS HIPERCOLESTEROLÊMICOS

OBJETIVOS

Investigar o efeito do vinho tinto e de uma bebida não alcoólica derivada do vinho na formação da placa aterosclerótica em coelhos hipercolesterolêmicos

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

31 COELHOS divididos em 3 GRUPOS:

- **grupo controle** (n = 10): dieta com 1% colesterol
- **grupo vinho** (n = 11): dieta + 3,2ml/Kg/dia vinho tinto
- **grupo NAWP** (n = 10): dieta + 3,2ml/Kg/dia bebida
não alcoólica

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que ambas as bebidas
preveniram a formação da placa
aterosclerótica na aorta de coelhos
hipercolesterolêmicos

Polifenóis

Fontes:

1. Catequinas (**flavonóides**) e fenóis: vinho tinto e suco de uva, chás verde e preto, chocolate.
2. Antocianinas: amora e uva.
3. Bioflavonóides: frutas cítricas, alho e cebola.
4. Curcumina: mostarda e milho

Polifenóis

1. São uma das maiores classes de metabólitos **derivados das plantas**.
2. São compostos fenólicos são subdivididos em diversas famílias, dentre as quais, os **flavonóides**.
3. São substâncias que quimicamente têm a capacidade de serem doadoras de elétrons, o que as confere propriedades **anti-oxidantes**.

Chá Verde

Evidências de estudos clínicos sugerem sua ação na prevenção de doenças cardiovasculares.

- ✓ *Coffee and myocardial infarction.*
N Engl J Med 1973;289:63–7.
- ✓ *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease.*
Lancet 1993;342:1007–11.
- ✓ *Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke.*
Arch Intern Med 1996;156:637–42.

Chá Verde

Necessidade de confirmação em estudos “in vivo”:

✓ **Rápido tempo de metabolização dos compostos fenólicos**

✓ **Influência de diversas variáveis biológicas**

- **Flora bacteriana intestinal**
- **Absorção**
- **Metabolização hepática**
- **Interação com substâncias no plasma e nos tecidos**

Chá Verde

Estudos em humanos:

✓ Indivíduos saudáveis: resultados contraditórios...

- Flavonoid intake and long term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study.
(*Arch Intern Med* 1995;155:381–6)
- Flavanoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study.
(*BMJ* 1996;312:478–81)

Chá Verde

Estudos em humanos:

- ✓ **Indivíduos prevenção secundária: resultados positivos...**

Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction

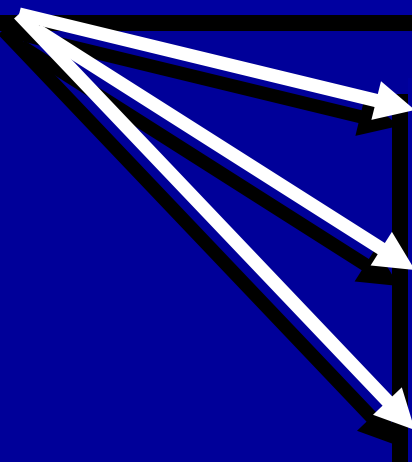
(Circulation 2002;105:2476-81.)

- ✓ **Admitir: pacientes em prevenção secundária são previamente indivíduos em prevenção primária de médio e alto risco.**

Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction

(Circulation 2002;105:2476-81.)

Inclusão 1984 e 1990 >> pacientes internados com IAM

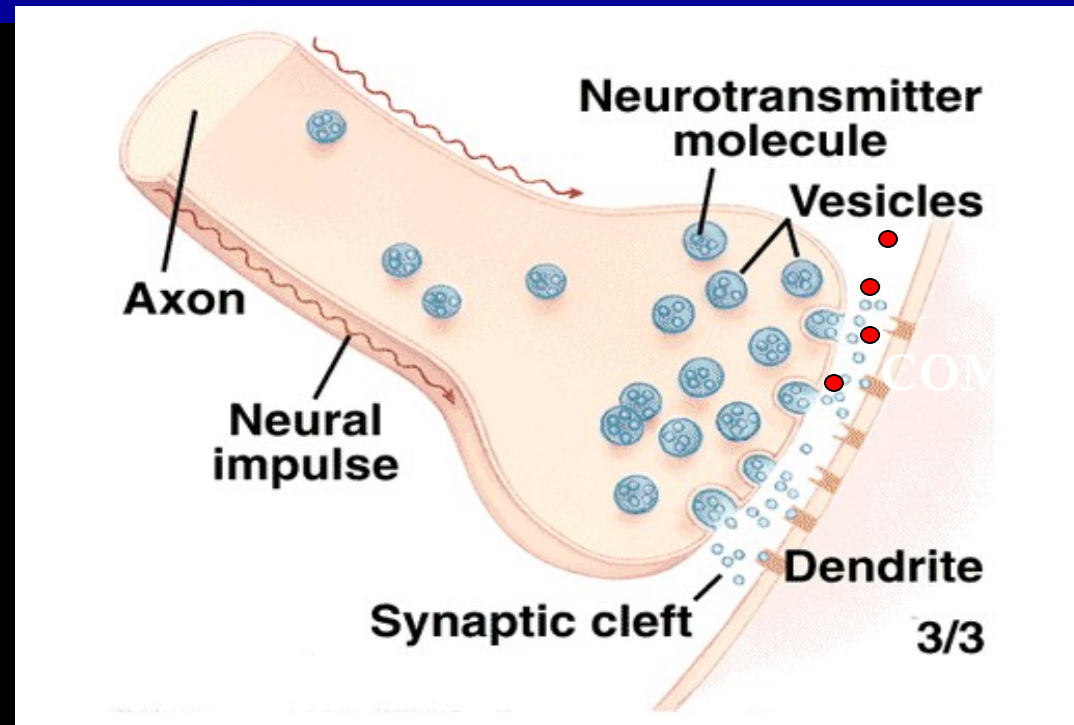
- 
- Não consumidores
 - Consumo menor que 14 xícaras / semana
 - Consumo maior que 14 xícaras / semana

Acompanhamento por 3,8 anos. Avaliação da mortalidade total e cardiovascular.

Consumo de chá

Xícaras	Não usuários	Menor 14 xíc./sem	Maior 14
Número	1019	615	266
Mortes (%)	191 (19)	86 (14)	37 (14)
Mortes Cardiovasculares (%)	141 (14)	67 (11)	26 (10)
Pessoas / ano	3747	2278	981

Sistema nervoso simpático



COMT
Catecol O-MetilTransferase

Fenóis

Degradação da noradrenalina

Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans.

American Journal of Clinical Nutrition 1999;70:1040–5.

10 homens saudáveis

```
graph TD; A[10 homens saudáveis] --> B[Extrato de chá verde]; A --> C[Cafeína (50mg)]; A --> D[Placebo];
```

Extrato de chá verde

Cafeína (50mg)

Placebo

- ✓ Randomizado
- ✓ Cego
- ✓ Placebo controlado

Conclusão:

Parece haver um incremento no gasto energético
Diário com o consumo do chá verde decorrente de
Uma maior ativação do sistema nervoso simpático

Resultados independem da cafeína.

N limitado!

Am J Clin Nut 1999;70:1040–5.

Fitosteróis

Fontes naturais

- sementes (soja, gergelim)
- óleos vegetais
- legumes
- verduras
- frutas

Estrutura Química dos Esteróis

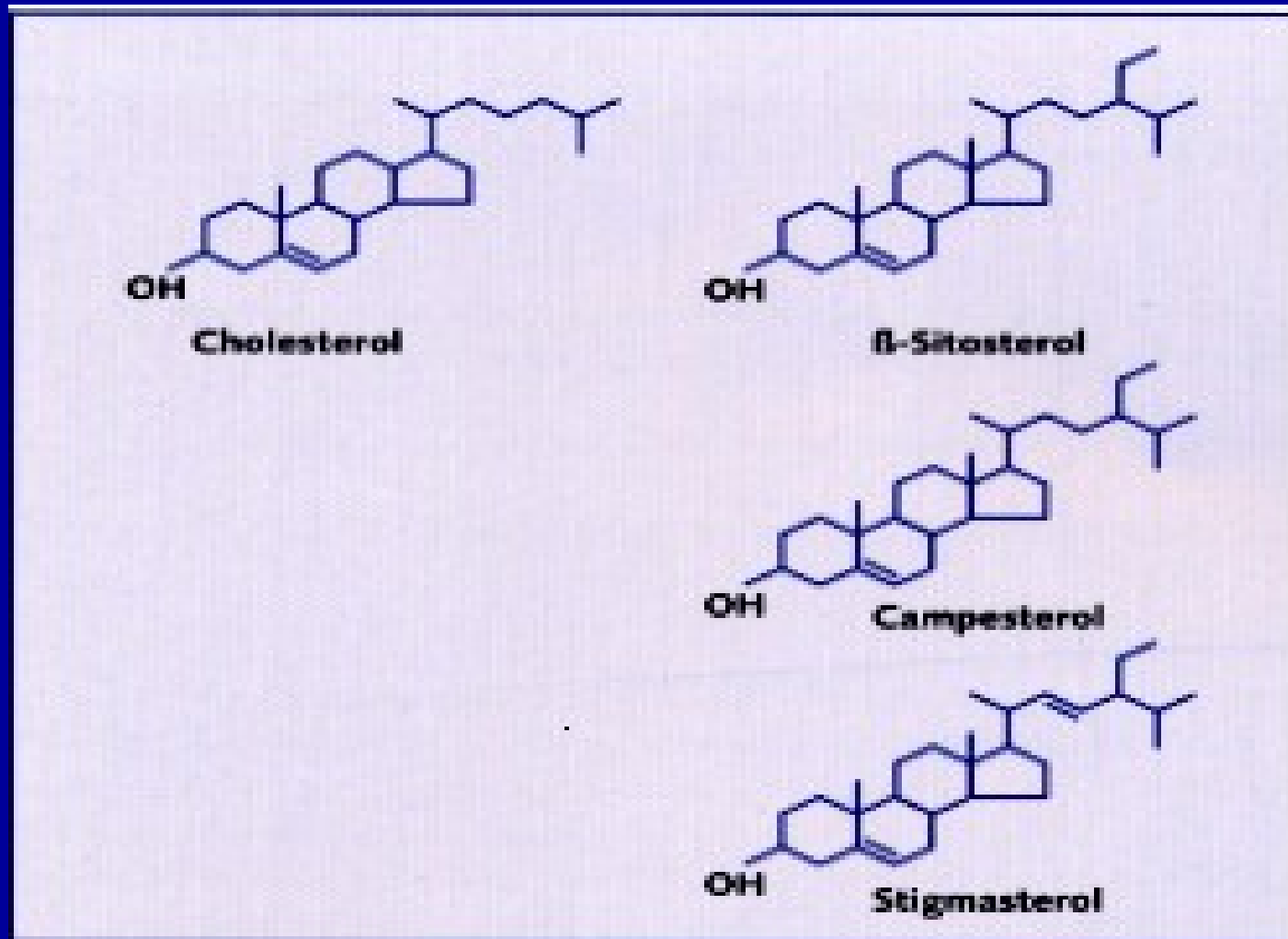


Figure 1: Sterol Structures

Fitosteróis x Colesterol

Precipitação do colesterol e dos fitosteróis
Competição nos espaços das micelas



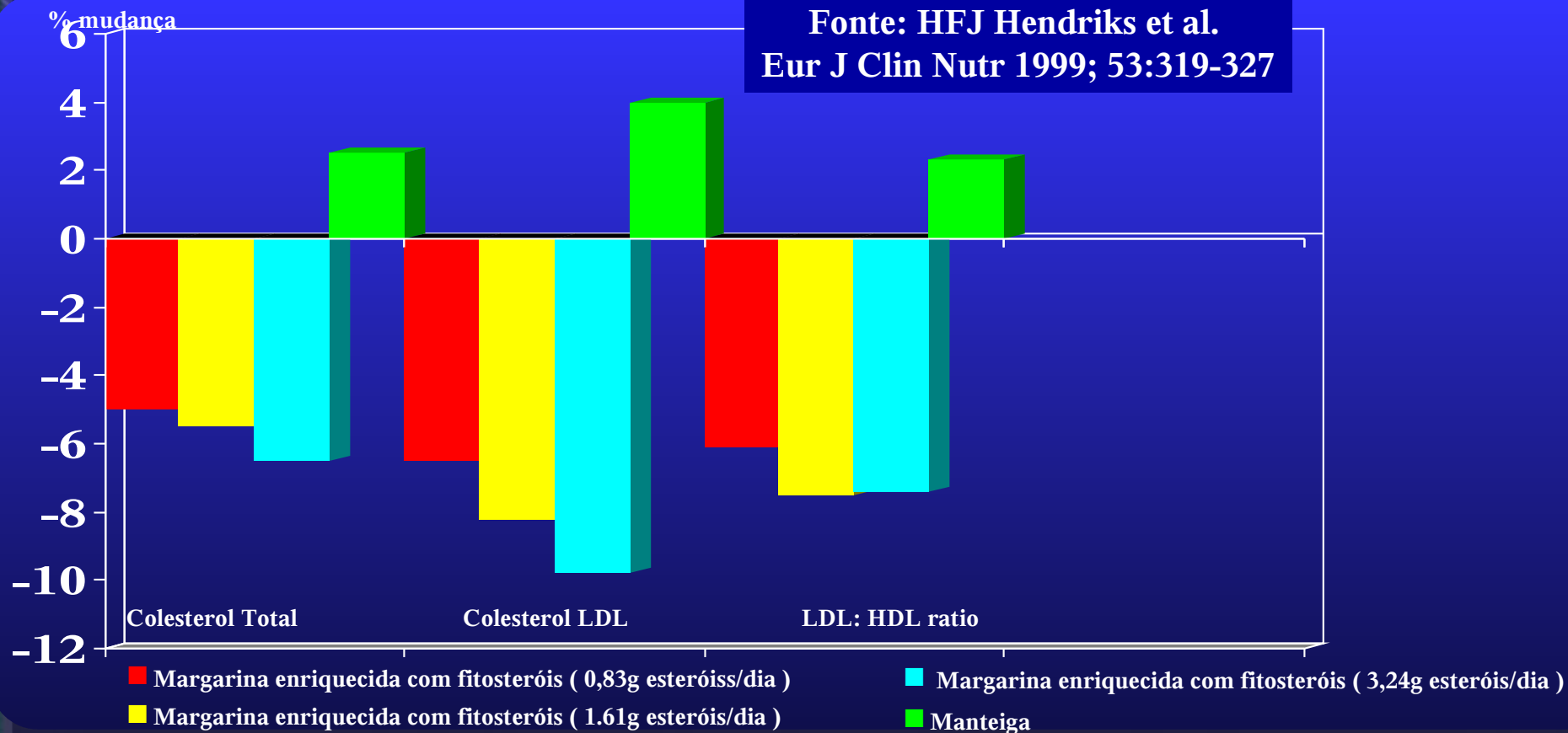
↓ Absorção de colesterol



↓ Níveis plasmáticos de colesterol

Alterações no Perfil Lipídico após o Consumo de Margarinas Enriquecidas com Fitosteróis ou Manteiga, Comparadas à Margarina de Controle

Fonte: HFJ Hendriks et al.
Eur J Clin Nutr 1999; 53:319-327



Efeito da ingestão do β -sitosterol-éster sobre a colesterolemia

OBJETIVOS

Investigar o efeito do β -sitosterol sobre os lípides plasmáticos (colesterol e triglicérides) e HDL em indivíduos hipercolesterolêmicos moderados.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

60 indivíduos (240 - 300 mg/dl)

LDL-Colesterol > 130 mg/dl

Triglicérides < 250 mg/dl

IMC < 30 Kg/m²

Excluídas dislipidemias secundárias

VALORES DE LÍPIDES PLASMÁTICOS

	BASAL	MARGARINA COMUM	MARGARINA SITOSTEROL
COLESTEROL	269 ± 31	258 ± 30	243 ± 31 (-10%) (-6%) a, b
LDL-C	192 ± 27	182 ± 27	169 ± 25 (-12%) (-8%) a, b
HDL-C	43 ± 13	44 ± 12	42 ± 14
TRIGLICÉRIDES	174 ± 67	162 ± 60	156 ± 63

a p< 0,001; basal x sitosterol
b p< 0.05; comum x sitosterol

Fitosteróis

Recomendação

A ingestão de 3g - 4g/dia pode ser utilizada como adjuvante ao tratamento hipolipemiante

Vitaminas - Estudos

Estudo	n		vit.	efeito
Iowa Women's	34486	C+E		sem efeito
ATBC	22071(H)	β +E		$\uparrow$ mort. DAC
CARET	18314(H)	β +A		$\uparrow$ câncer
Physicians	22071 (H)	β		sem efeito
CHAOS	2002(H)	E		$\downarrow$ IAM não fatal
Gissi	11324(M/H)	E		sem efeito
HOPE	9400(M/H)	E		sem efeito

Conclusão

Não há evidência de que vitaminas antioxidantes previnam manifestações clínicas da aterosclerose, portanto essas não são recomendadas.

Fitoestrógenos

Definição

São diversos grupos derivados de um complexo de plantas que podem interferir no metabolismo estrógeno em animais e humanos .

Fitoestrógenos

Fontes

Lignan



Linhaça
Cevada
Aveia
Milho
Trigo
Brócolis
Espinafre
Couve-flor

Isoflavonas



Leguminosas
SOJA

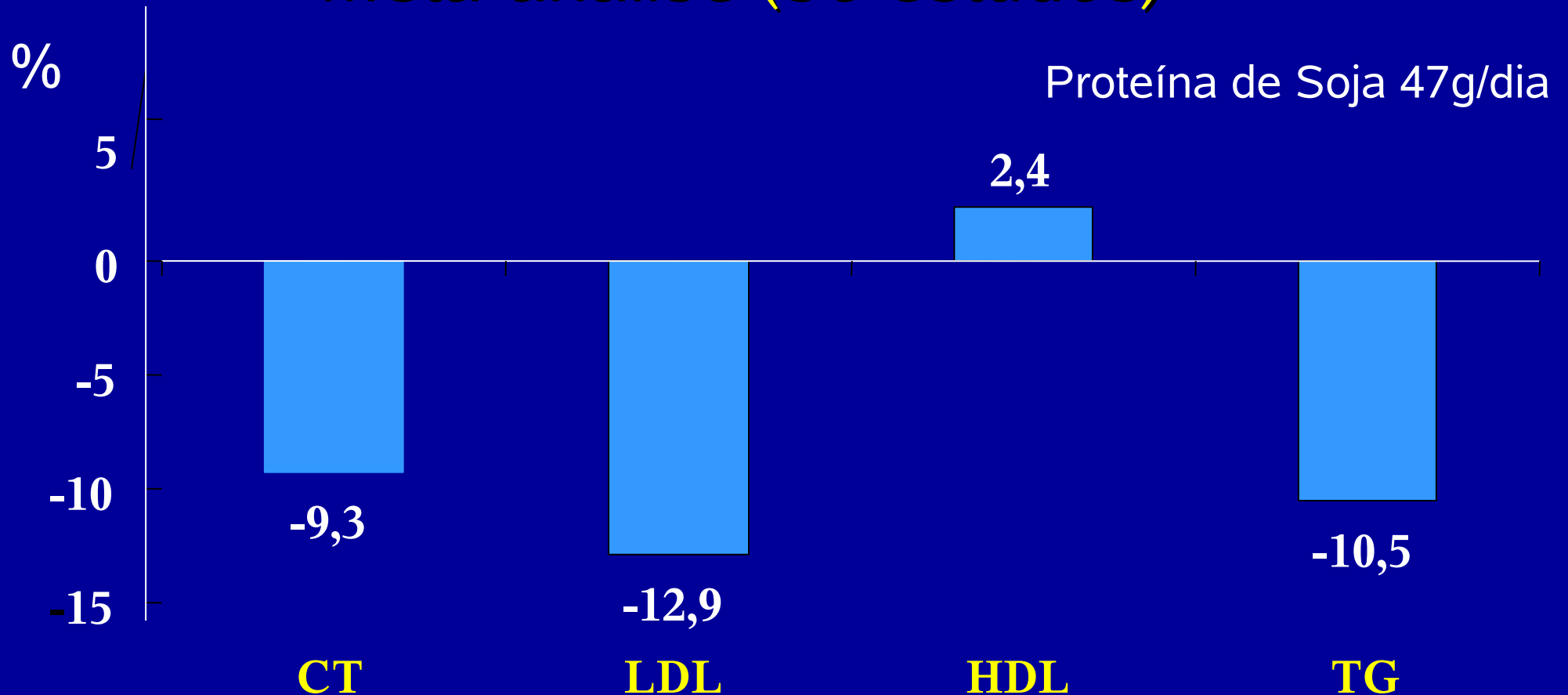
Isovitexina



Cereais
integrais

PROTEÍNA DE SOJA E LÍPIDES

Meta-análise (38 estudos)



Efeitos hipolipemiantes dos fitoestrógenos

Possíveis mecanismos

- ↑ excreção de ácidos biliares
- ↑ remoção das LDL e VLDL pelos hepatócitos

Fitoestrógenos - Benefícios

- ∇ ↓ colesterol total
- ∇ ↓ oxidação das LDL
- ∇ ↓ lesões ateroscleróticas
- ∇ ↓ agregação plaquetária
- ∇ ↓ expressão da ICAM - 1 e VCAM - 1
- ∇ ↓ proliferação neoplásica
- ∇ ↓ perda óssea

Recomendação

- **Proteína de soja:** 25 g/dia como parte de uma dieta com baixos teores de colesterol e gordura saturada.

Na Prática...

Para atingir 40mg de isoflavonas/dia, é necessário consumir:

- 57g de soja cozida - 2 a 3 colheres de sopa
- 1 litro de leite de soja
- 60g de carne de soja - 1 bife pequeno ou 2 colheres picado
- 80g de tofu - 02 fatias médias

Fibras solúveis - Fontes

Polpa de frutas

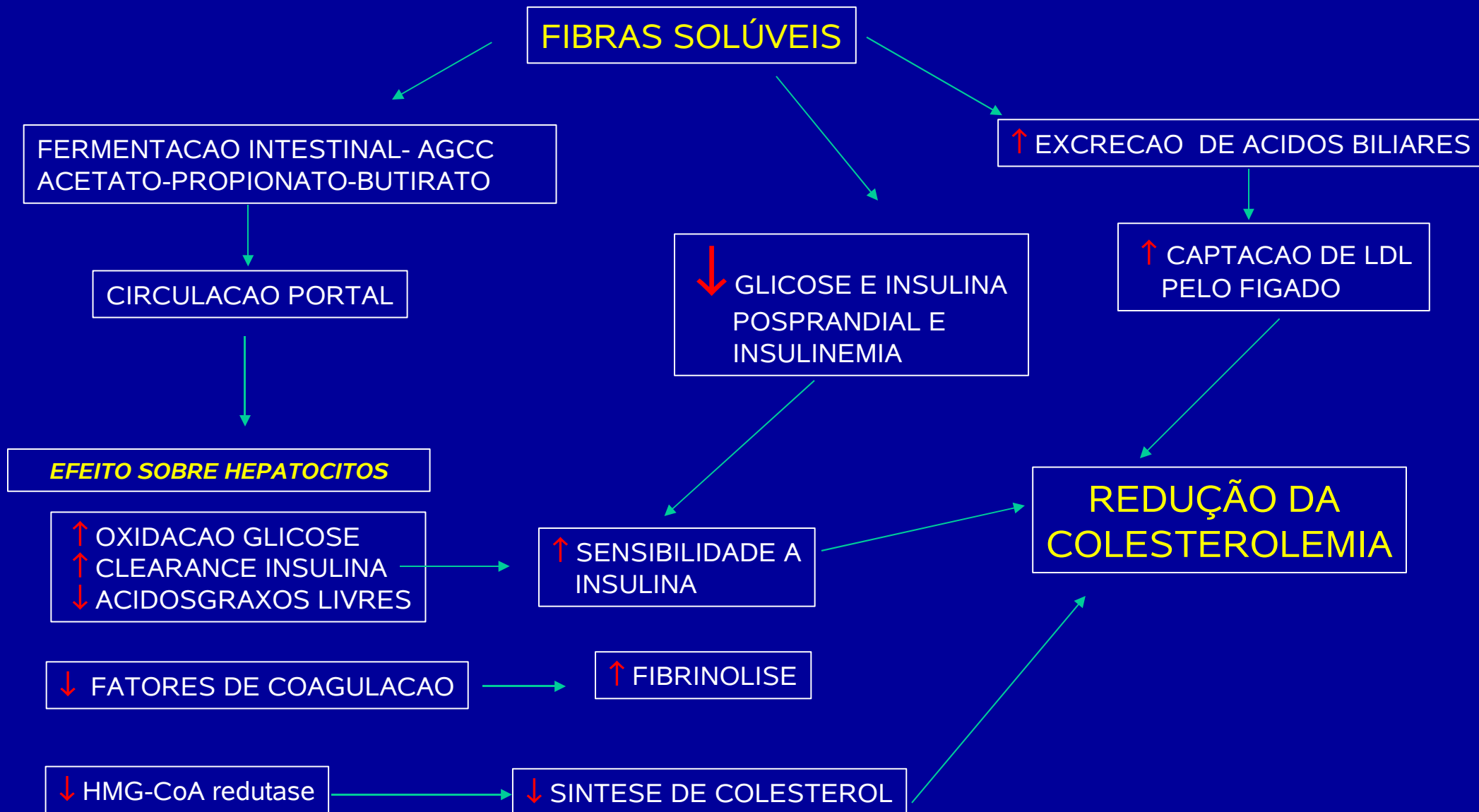
Aveia e farelo de aveia (beta glucana)

Legumes

Leguminosas (parte interna de feijões)

Guar parcialmente hidrolisado

MECANISMOS DE AÇÃO DAS FIBRAS DIETÉTICAS E SEUS BENEFÍCIOS SOBRE OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES



Fibras Alimentares

Fibra solúvel 5g



↓ transporte e absorção de lipídeos (colesterol)



↓ níveis séricos de CT e frações, exceto HDL-C (-10%)

Desjejum	Leite desnatado com café Pão integral Margarina com fitosterol Mamão	Fibras Fitosterol Fibras/Beta caroteno
Almoço	Arroz Feijão Filé de frango cebolado Abobrinha sauté Salada de folhas variadas Salada de frutas Suco de uva	Fibras Flavonóides Fitosterol Fibras Fibras Flavonóides
Lanche	Chá verde Torrada com requeijão light	Flavonóides
Jantar	Macarrão ao sugo com almôndega de soja Legumes refogados Maçã Suco de laranja	Fitoestrógenos Fibras Flavonóides/Fibras Vitamina C

Desjejum	Bebida de soja Pão francês com margarina Salada de frutas com aveia	Fitoestrógenos Vitaminas/Fibras
Almoço	Arroz Feijão Peixe grelhado Cenoura sauté Salada de folhas Suco de abacaxi Goiaba	Fibras Ômega 3 Betacaroteno/Fitosterol Fibras Vitamina C Flavonóides/Fibras
Lanche	Iogurte desnatado com granola	Fibras
Jantar	Sanduíche de pão integral com berinjela e queijo branco Gelatina Refresco de chá preto com limão	Flavonóides/Fibras Flavonóides