

ACIDES GRAS ALIMENTAIRES ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Jean DALLONGEVILLE, Élise GRUSON, Luc DAUCHET

Introduction

Les lipides alimentaires ont un rôle important dans le développement et la prévention de l'athérosclérose. Ces propriétés découlent en grande partie de leurs effets sur le métabolisme du LDL-cholestérol. Par ailleurs, des travaux récents ont mis en évidence des propriétés régulatrices du rythme cardiaque des acides gras n-3. Ainsi, en agissant à la fois sur les mécanismes de formation de la plaque d'athérome et sur les complications électriques des cardiopathies ischémiques, les lipides et les acides gras alimentaires ont-ils une place essentielle dans la prévention de la morbidité et mortalité coronaire.

Dans cette revue, nous décrivons les effets des lipides alimentaires et des principales familles d'acides gras sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. Nous poursuivons par l'évaluation de leurs effets sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire dans les enquêtes de cohorte et les essais cliniques randomisés. Le rôle des lipides totaux et des familles d'acides gras est rapporté séparément.

Facteurs de risque cardio-vasculaires

Les triglycérides constituent les principaux lipides de l'alimentation. En France, les apports lipidiques alimentaires varient entre 50 et 100 grammes par jour selon l'âge, le sexe et la région de résidence. Les autres lipides (cholestérol et phospholipides) sont quantitativement inférieurs. Leurs propriétés ne sont pas examinées dans cette revue. L'étude des effets des lipides alimentaires sur la survenue de cardiopathies ischémiques est difficile en raison des interrelations possibles entre les macronutriments de l'alimentation. Ainsi, à apports énergétiques constants, un changement des apports lipidiques totaux s'accompagne nécessairement d'une variation réciproque des apports glucidiques ou protidiques. De même, à apports lipidiques constants, la modification qualitative du contenu lipidique s'accompagne nécessairement d'une variation réciproque

d'autres lipides. Dès lors, l'expression des résultats des études cliniques et épidémiologiques n'a de sens que si elle est rapportée à un macronutriment ou acide gras de référence.

Lipides plasmatiques

Dans des conditions iso-énergétiques, une diminution des apports lipidiques totaux se traduit par une baisse des concentrations plasmatiques du LDL-cholestérol et du HDL-cholestérol et par une augmentation des triglycérides plasmatiques [1]. Cette dernière est attribuée à l'augmentation des apports glucidiques nécessaire pour maintenir les apports énergétiques stables [2]. En clinique, la baisse du HDL-cholestérol et l'augmentation des triglycérides peuvent être atténuées par la pratique d'une activité physique soutenue, par l'emploi de glucides complexes (fibres) pour compenser la baisse des lipides [3] ou par le contrôle concomitant du poids [4].

Obésité - Diabète

Dans les sociétés occidentales, les lipides sont la principale source calorique de l'alimentation ; à poids équivalent, ils apportent plus d'énergie que n'importe quel autre nutriment. L'excès d'apport calorique se traduit par l'accumulation de tissus adipeux aboutissant à la surcharge pondérale et à l'obésité. L'insulinorésistance qui accompagne l'excès de poids évolue à terme en diabète avec un risque accru de micro et macro-angiopathie vasculaires.

À l'échelle de la population, les données épidémiologiques d'observation ne permettent pas d'établir de lien précis entre les apports lipidiques de l'alimentation et le risque de surcharge pondérale ou de diabète. Les données des essais cliniques d'intervention chez les obèses montrent au long cours une supériorité des régimes hypolipidiques vis-à-vis de la perte de poids (de l'ordre de 3 à 5 kg), comparativement à des régimes normolipidiques [5]. En accord avec ces observations, la consommation d'aliments de faible densité énergétique est associée à une diminution des apports caloriques quotidiens qui s'explique par le rôle rassasiant des aliments de faible densité calorique [6-8]. Ainsi, la consommation d'aliments de faible densité énergétique, en substitution d'aliments plus denses, pourrait contribuer à la diminution de la ration calorique quotidienne [9] et du poids [10, 11].

Service d'Épidémiologie et Santé Publique, INSERM 744, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Pr Calmette, 59019 Lille cedex.

Correspondance : Jean Dallongeville, à l'adresse ci-dessus.
Email : : jean.dallongeville@pasteur-lille.fr

Morbi-mortalité cardio-vasculaire

Plusieurs essais de prévention ont évalué les effets d'une diminution des apports lipidiques alimentaires sur la survenue d'événements cardio-vasculaires (tableau I). Les premiers n'ont pas montré d'effet de la baisse des apports lipidiques sur la survenue d'événements cardio-vasculaires, probablement en raison d'un manque de puissance statistique [12, 13]. Dans une étude récente (*Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial*), 48 000 femmes américaines ont été randomisées en 2 groupes pour évaluer les effets de conseils diététiques visant à réduire les apports lipidiques à moins de 20 % des apports énergétiques totaux [14]. Au terme d'un suivi de 6 ans, les apports moyens de lipides étaient diminués de 8,3 %, comparativement au groupe témoin sans impact significatif sur les taux d'événements coronaires ou vasculaires cérébraux.

L'ensemble de ces résultats suggère que la diminution des apports lipidiques alimentaires n'a pas d'impact majeur sur le risque cardio-vasculaire. Les effets favorables de la réduction calorique sur le poids corporel conduisent cependant la plupart des agences de santé publique à préconiser une limitation de la consommation de lipides alimentaires entre 20 et 35 % des apports énergétiques totaux.

Composition des acides gras

Les acides gras (AG) alimentaires se distinguent par la longueur de leur chaîne carbonée, par la présence de doubles liaisons (monoinsaturées et polyinsaturées) et par la conformation spatiale de ces dernières (cis ou trans). La place de la première double liaison, en 6^e ou en 3^e position à partir de l'extrémité méthyl distingue les acides gras polyinsaturés des familles n-6 et n-3 respectivement.

Les effets des acides gras sur les facteurs de risque cardio-vasculaire dépendent de leurs caractéristiques chimiques. Les premières études cliniques ont comparé les propriétés des principales familles d'acides gras (par exemple : saturés vs polyinsaturés) et ont montré des différences importantes sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les études épidémiologiques mettent en relation les apports nutritionnels d'acides gras, estimés à partir d'enquête de consommation, et la survenue de maladies cardio-vasculaires. Ces enquêtes présentent des limites méthodologiques, liées notamment à la complexité et à la variabilité de la composition chimique des aliments, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'échantillons de très grande taille pour garantir une puissance statistique satisfaisante [15].

Les acides gras saturés

Des études cliniques randomisées chez l'homme ont permis de définir les effets des grandes classes d'acides gras sur les facteurs de risque. Comparativement aux monoinsaturés et aux polyinsaturés, la consommation d'acides gras saturés est associée à une augmentation des niveaux de LDL-cholestérol [16]. Plus particulièrement, la consommation d'acides laurique (C12 : 0) et myristique (C14 : 0) est associée à une élévation du LDL-cholestérol plasmatique comparativement à l'acide palmitique [17-19]. En revanche, l'acide stéarique (C18 : 0) et l'acide oléique ont des effets similaires sur les niveaux de LDL-cholestérol (tableau II).

En règle générale, les enquêtes épidémiologiques d'observation montrent une relation entre les apports d'acides gras saturés et le risque de cardiopathies ischémiques [15, 20, 21]. Plus précisément, la consommation d'acides gras saturés de 12 et 18 carbones est associée à un excès de risque, alors que l'ingestion d'acides gras plus courts (entre 4 à 10 carbones) ne semble pas liée au risque coronaire [18]. Les résultats de ces études doivent cependant être interprétés avec prudence en raison des limites des enquêtes alimentaires (imprécision des tables de composition chimique des aliments, difficultés de distinguer les effets propres des acides gras et des aliments...) et à leur caractère observationnel.

Les acides gras monoinsaturés

L'acide oléique est le principal représentant des acides gras monoinsaturés alimentaires. Comparativement aux glucides et aux acides gras polyinsaturés, l'ingestion d'acides gras monoinsaturés s'accompagne d'une augmentation du ratio HDL sur LDL-cholestérol [20], d'une diminution des triglycérides et d'une augmentation du HDL-cholestérol [22]. Ces résultats indiquent des effets favorables de la consommation d'acides gras monoinsaturés sur le profil lipidique chez l'homme.

Les résultats des études épidémiologiques de cohorte sont compatibles avec ces observations. En règle générale, ils montrent des taux d'événements coronaires plus bas chez les sujets qui ont un régime riche en acides gras monoinsaturés par rapport à ceux qui ont une alimentation riche en acides gras saturés [23-25]. À l'heure actuelle, aucun essai randomisé n'a encore évalué l'effet des acides gras monoinsaturés en prévention des événements cardio-

Tableau I.
Essais de prévention des cardiopathies ischémiques avec des régimes hypolipidiques.

Nom de l'essai	Sujets	Durée (an)	Changement (%)	
			Cholestérol	Cardiopathies ischémiques
MRC (Ball <i>et al.</i> , 1965)	Infarctus du myocarde	3	- 5	4
DART (Burr <i>et al.</i> , 1989)	Hommes/infarctus du myocarde	2	- 3,5	- 9
<i>Women's Health Initiative Dietary Modification Trial</i> (Howard <i>et al.</i> , 2006)	Femme ménopausée	8	Non significatif	Non significatif

Tableau II.
Principaux acides gras et leurs effets sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

		Propriétés
Acides gras saturés		
Laurique	C12 :0	Augmente le LDL, HDL et certains facteurs de l'hémostase
Myristique	C14 :0	
Palmitique	C16 :0	
Stéarique	C18 :0	
		Neutre sur les lipides plasmatiques
Acides gras monoinsaturés		
Palmitoléique	C16 :1	Diminue le LDL en substitution des AG saturés
Oléique	C18 :1	
Acides gras trans		
Elaïdique	C18 :1	Augmente le LDL comme les AG saturés et diminue le HDL comparativement aux AG saturés
Vaccénique	C18 :1	
Acides gras polyinsaturés		
Linoléique	C18 :2	AG essentiel. Diminue les LDL
Arachidonique	C20 :4	Précurseur des prostaglandines
Linoléique conjugué	C18 :2	
Alpha-linolénique	C18 :3	AG essentiel
Eicosapentaénoïque	C20 :5	Diminue les triglycérides et rythme-régulateur
Docosahexaénoïque	C22 :6	

vasculaires. Ainsi, les propriétés cardio-vasculaires favorables, attribuées aux acides gras monoinsaturés, reposent sur la mise en évidence de leurs effets sur le profil lipidique et sur des observations épidémiologiques.

Les acides gras trans

Les acides gras trans alimentaires proviennent des viandes, de certaines margarines et de plats préparés avec certaines huiles hydrogénées. Leur production résulte de la rumination pour les acides gras trans d'origine animale et de procédés d'hydrogénation industrielle mal maîtrisés pour les acides gras trans d'origine végétale [26]. L'acide vaccénique (t11-18 : 1) est le principal représentant des acides gras trans des viandes et des produits laitiers. L'acide élaïdique (t9-C18 : 1) est produit par l'hydrogénation des huiles végétales. Depuis plusieurs années, des efforts importants ont été réalisés en Europe pour réduire le contenu en acides gras trans des margarines et de l'alimentation.

Comparativement à l'acide oléique, les acides gras trans augmentent le LDL-cholestérol et, à un moindre degré, diminuent le HDL-cholestérol [27]. À apport équivalent, l'effet des acides gras trans sur le LDL-cholestérol est plus marqué que celui des acides gras saturés [28]. Bien que plusieurs études aient rapporté des relations entre la consommation d'acides gras trans et le risque de diabète, ces résultats n'ont pas été confirmés dans les travaux plus récents [29].

En règle générale, les études épidémiologiques prospectives ont montré une relation entre la consommation d'acides gras trans et l'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire en Europe et en Amérique du Nord [15, 25, 30-37]. Pour une augmentation d'apport équivalente, l'association entre les acides gras trans et le risque coronaire est plus marquée qu'avec les acides gras saturés. Les études récentes ont essayé d'analyser les effets propres des acides gras trans d'origine animale ou d'origine industrielle. Les résultats de ces études ne permettent pas de conclure clairement à une différence, notamment en

raison de difficultés liées à l'estimation des apports alimentaires d'acides gras trans d'origine animale ou végétale à partir d'enquêtes nutritionnelles sur des grands échantillons de population [38, 39]. De même, 2 études cliniques récentes chez l'homme n'ont pas mis en évidence de différence entre les effets des acides gras trans d'origine industrielle et animale sur le profil lipidique, ne permettant pas de conclure clairement.

L'ensemble de ces résultats suggère que la consommation excessive d'acides gras trans a un effet délétère sur le risque cardio-vasculaire. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact des acides gras trans particuliers, notamment sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.

Les acides gras polyinsaturés

L'acide linoléique et l'acide alpha-linolénique sont les précurseurs et principaux représentants des familles d'acides gras n-6 et n-3. Leur métabolisme génère dans l'organisme des dérivées oxygénés (ex. : prostaglandines, écosaénoïdes...) actifs sur l'hémodynamique vasculaire et l'hémostase.

Comparativement aux acides gras saturés, la consommation d'acides gras polyinsaturés diminue les concentrations plasmatiques de LDL-cholestérol et, à un moindre degré, de HDL-cholestérol. Cet effet est particulièrement marqué pour les acides gras n-6. La consommation d'acides gras n-3 est par contre associée à une diminution des triglycérides plasmatiques et à une augmentation modeste du HDL et du LDL-cholestérol. En accord avec ces résultats, les études épidémiologiques prospectives montrent des taux de cardiopathies ischémiques généralement plus bas chez les sujets consommateurs d'acides gras polyinsaturés que chez les consommateurs d'acides gras saturés ou trans [15].

Plusieurs essais de prévention cardio-vasculaire ont mesuré les effets de la substitution d'acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés (tableau III). Les premiers s'adressaient à des sujets sans antécédent coronaire (prévention primaire). Dans l'étude des hôpitaux psychiatriques finlandais, l'effet d'un régime riche en acides gras

Tableau III.
Essais de prévention des cardiopathies ischémiques avec des régimes hypolipidiques.

Nom de l'essai	Sujets	Durée (an)	Changement (%)	
			Cholestérol	Cardiopathies ischémiques
<i>Finnish Mental Hospital</i> (Turpeinen et al., 1979)	Hommes	6	- 15	43
<i>Minnesota Coronary Survey</i> (Frantz, Jr et al. 1989)	Hommes/ Femmes	4,5	- 14	0
<i>Los Angeles Veteran Study</i> (Dayton et al., 1968)	Hommes	8	- 13	- 20
<i>Oslo Diet-Heart Study</i> (Leren, 1970)	Hommes/ infarctus du myocarde	5	- 14	- 25
<i>MRC Trial (Report of a research Committee to the MRC, 1968)</i>	Hommes/ infarctus du myocarde	4	- 16	- 12

saturés était comparé à un régime riche en acides gras polyinsaturés (essentiellement de l'huile de soja) pendant 6 ans. Au terme de l'essai, les taux d'événements coronaires étaient significativement inférieurs dans le groupe consommant le régime riche en acides gras polyinsaturés [40]. Par contre, dans la *Minnesota Coronary Survey*, l'intervention nutritionnelle avec les acides gras polyinsaturés n'a pas eu d'effet notable sur les événements cardio-vasculaires [41, 42].

Trois essais portaient sur des patients coronariens (prévention secondaire). Dans l'étude des Vétérans de Los Angeles, les sujets étaient randomisés pour recevoir des plats préparés avec des huiles polyinsaturées (maïs, tournesol, soja et graine de coton) ou des plats préparés avec des lipides d'origine animale [43]. Les événements cardio-vasculaires étaient réduits de 31 % chez les sujets consommant les huiles végétales comparativement au groupe témoin. Dans la *Oslo Diet-Heart Study*, l'effet d'un régime riche en acides gras polyinsaturés (essentiellement de l'huile de soja) était comparé à un régime enrichi en acides gras saturés [44]. Après 5 ans, les patients du groupe polyinsaturés présentaient moins de récurrences que les sujets du groupe saturés. Enfin, dans l'étude du *British Medical Research Council*, 393 patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde recevaient des suppléments d'huile de soja [45]. Au terme de 4 ans de suivi, les taux de récurrences étaient un peu inférieurs dans le groupe polyinsaturés que dans le groupe témoin.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'adhésion à un régime riche en acides gras polyinsaturés s'accompagne d'un meilleur profil lipidique et d'un moindre risque de survenue ou de récurrence d'événements cardio-vasculaires chez des patients coronariens comparativement à une alimentation enrichie en acides gras saturés.

Acide gras n-3

La consommation d'huile de poisson et de supplément d'EPA et de DHA est associée à une diminution des niveaux de triglycérides et, à un moindre degré, à une réduction de la pression artérielle [46-48]. Ces effets sont directement proportionnels à la quantité d'acides gras ingérée. Les effets sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaire sont moins bien établis et les quantités habituellement consommées dans l'alimentation n'ont, en général, pas d'effets significatifs sur le profil de risque.

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont décrit les relations entre la consommation de poisson, d'acides gras n-3 ou d'EPA et de DHA et le risque coronaire. Généralement, ces travaux ont mis en évidence des taux moindres de cardiopathies ischémiques et/ou de morts subites chez les sujets qui rapportent une consommation régulière et fréquente de poisson ou d'acides gras n-3 à longues chaînes [49, 50]. De même, la consommation de poisson est associée à une diminution de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans les enquêtes d'observation [51]. La relation entre la consommation d'acide alpha-linolénique et la survenue d'accidents coronaires est moins bien établie [52].

Plusieurs essais de prévention ont évalué l'effet des huiles de poisson et des acides gras n-3 sur la survenue d'événements cardio-vasculaires. Dans JELIS, 18 645 patients hypercholestérolémiques bénéficiant d'un traitement par une statine [53] étaient randomisés pour recevoir ou non 1,8 g/j d'EPA [54]. Au terme de 4,6 années de suivi, une baisse de 19 % des événements coronaires majeurs était constatée. Trois essais de prévention secondaire ont évalué les effets des huiles de poisson sur les événements cardio-vasculaires fatals. Chez 3 114 patients angineux, l'intervention avec les acides gras n-3 n'a pas permis de réduire l'incidence des événements coronaires [55]. À l'inverse, les études DART [13] et GISSI [56] ont mis en évidence une diminution des événements fatals chez les coronariens consommant du poisson une à deux fois par semaine ou recevant un supplément d'EPA-DHA. L'ensemble de ces résultats suggère que la consommation d'acides gras n-3 à longues chaînes diminue la survenue des récurrences fatales chez des patients coronariens et diminue probablement la survenue des événements coronaires fatals en prévention primaire.

L'observation d'une dissociation entre les bénéfices coronaires et l'absence d'effet sur les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques dans les essais de prévention a conforté l'hypothèse du rôle des acides gras n-3 sur la régulation du rythme cardiaque [57]. Des essais randomisés ont évalué l'impact des acides gras à longue chaîne sur la régulation du rythme et de la conduction cardiaque. Ainsi, une méta-analyse a montré que la supplémentation par les huiles de poisson s'accompagne d'une diminution du rythme cardiaque, suggérant un effet des acides gras sur l'initiation du rythme sinusal [58]. En revanche, les études épidémiologiques d'observation ont montré des résultats équivoques sur la survenue de fibrillations auriculaires [59, 60]. De

même, l'analyse des essais randomisés n'a pas permis de conclure formellement sur le rôle des acides gras n-3 sur la variabilité du rythme cardiaque [61]. Enfin, les essais randomisés de prévention des extrasystoles ventriculaires chez des patients implantés avec des défibrillateurs n'ont pas démontré de bénéfice des acides gras n-3 [61-64].

Ainsi, les données des enquêtes épidémiologiques d'observation et des essais randomisés de prévention semblent indiquer un effet favorable de la consommation de faibles quantités d'acides gras n-3 à longues chaînes (EPA et DHA) sur le risque de décès coronaire. Les mécanismes précis de cette association doivent encore être précisés.

Résumé

Notre connaissance des effets des lipides alimentaires sur le risque cardio-vasculaire provient d'abord d'études cliniques contrôlées sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires. Les résultats de ces travaux ont permis d'établir sans ambiguïté le rôle majeur des acides gras dans la régulation des principaux facteurs de risque, notamment des lipoprotéines. Les enquêtes épidémiologiques d'observation et des essais de prévention ont évalué leur impact sur la survenue d'événements cardio-vasculaires. Les résultats montrent que la composition des acides gras a un rôle important sur le risque de survenue d'événements cardiaques. La consommation d'acides gras polyinsaturés s'accompagne d'une baisse du LDL-cholestérol et d'une diminution des événements coronaires incidents et des récurrences. À l'inverse, les formes saturées et *trans* sont associées à un excès de risque. Enfin, la consommation d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille n-3 (EPA et DHA) s'accompagne d'une diminution du risque de mort subite, dans les enquêtes d'observation et les essais d'intervention nutritionnelle.

Mots-clés : Lipide - Acides gras - Lipoprotéine - Facteur de risque cardio-vasculaire - Cardio-vasculaire.

Abstract

Our understanding of the effects of the fatty acids on the cardiovascular risk comes from controlled clinical trials which analysed the effects of their consumption on the main cardiovascular risk factors. The results of these investigations allowed establishing without ambiguity the major role of fatty acids in the regulation of the main cardiovascular risk factors, notably on plasma lipoproteins. The epidemiological investigations and the prevention trials assessed the impact of fatty acids on cardiovascular mortality and morbidity. The results of these studies show that the fatty acids composition plays an important role on cardiovascular events. The consumption of polyunsaturated fatty acids is associated with a lowering of LDL-cholesterol and with a decrease of the coronary events and complications. Conversely, consumption of saturated fatty acids and trans fatty acids is associated with an excess of risk. Finally, consumption of the n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA) are associated with a decrease of the risk of sudden death, both in the observational studies and nutritional clinical trials.

Key-words: Lipid - Fatty acids - Lipoprotein - Cardiovascular risk factor - Cardiovascular.

Bibliographie

- [1] Dreon D.M., Fernstrom H.A., *et al.* - Low-density lipoprotein subclass patterns and lipoprotein response to a reduced-fat diet in men. *FASEB J.*, 1994, **8**, 121-6.
- [2] Starc T.J., Shea S., Cohn L.C., *et al.* - Greater dietary intake of simple carbohydrate is associated with lower concentrations of high-density-lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, **67**, 1147-54.
- [3] Turley M.L., Skeaff C.M., Mann J.I., *et al.* - The effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on serum high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998, **52**, 728-32.
- [4] Kasim-Karakas S.E., Almario R.U., Mueller W.M., *et al.* - Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high-carbohydrate diets: effects of energy intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, **71**, 1439-47.
- [5] Astrup A. - The role of dietary fat in obesity. *Semin. Vasc. Med.*, 2005, **5**, 40-7.
- [6] Rolls B.J., Bell E.A., Thorwart M.L. - Water incorporated into a food but not served with a food decreases energy intake in lean women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, **70**, 448-55.
- [7] Rolls B.J., Bell E.A., Castellanos V.H., *et al.* - Energy density but not fat content of foods affected energy intake in lean and obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, **69**, 863-71.
- [8] Bell E.A., Castellanos V.H., Pelkman C.L., *et al.* - Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, **67**, 412-20.
- [9] Ledikwe J.H., Blanck H.M., Khan L.K., *et al.* - Low-energy-density diets are associated with high diet quality in adults in the United States. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2006, **106**, 1172-80.
- [10] Ledikwe J.H., Blanck H.M., Kettel K.L., *et al.* - Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, **83**, 1362-8.
- [11] Rolls B.J., Drewnowski A., Ledikwe J.H. - Changing the energy density of the diet as a strategy for weight management. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2005, **105**, S98-103.
- [12] Ball K., Hannington E., McAllen P., *et al.* - Low-fat diet in myocardial infarction. *Lancet*, 1965, **2**, 501-4.
- [13] Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., *et al.* - Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 1989, **2**, 757-61.
- [14] Howard B.V., Van Horn L., Hsia J., *et al.* - Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*, 2006, **295**, 655-66.
- [15] Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., *et al.* - Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 1997, **337**, 1491-9.
- [16] Clarke R., Frost C., Collins R., Appleby P., Peto R. - Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*, 1997, **314**, 112-7.
- [17] Kris-Etherton P.M., Yu S. - Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, **65**, 1628S-44S.
- [18] Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., *et al.* - Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, **70**, 1001-8.
- [19] Mensink R.P., Zock P.L., Kester A.D., *et al.* - Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL-cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, **77**, 1146-55.
- [20] Mensink R.P., Katan M.B. - Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler. Thromb.*, 1992, **12**, 911-9.
- [21] Hu F.B., Willett W.C. - Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 2002, **288**, 2569-78.
- [22] Garg A. - Treatment of diabetic dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.*, 1998, **81**, 47B-51B.

- [23] Kris-Etherton P.M. – AHA science advisory. monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation*, 1999, **100**, 1253-8.
- [24] Posner B.M., Cobb J.L., Belanger A.J., *et al.* – Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch. Intern. Med.*, 1991, **151**, 1181-7.
- [25] Willett W.C., Stampfer M.J., Manson J.E., *et al.* – Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet*, 1993, **341**, 581-5.
- [26] Mozaffarian D., Katan M.B., Ascherio A., Stampfer M.J., Willett W.C. – Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **354**, 1601-13.
- [27] Judd J.T., Clevidence B.A., Muesing R.A., *et al.* – Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994, **59**, 861-8.
- [28] Ascherio A., Katan M.B., Zock P.L., Stampfer M.J., Willett W.C. – Trans fatty acids and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, **340**, 1994-8.
- [29] Odegaard A.O., Pereira M.A. – Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr. Rev.*, 2006, **64**, 364-72.
- [30] Jakobsen M.U., Overvad K., Dyerberg J., Heitmann B.L. – Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 2008, **37**, 173-82.
- [31] Kromhout D., Menotti A., Bloemberg B., *et al.* – Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev. Med.*, 1995, **24**, 308-15.
- [32] Aro A., Kardinaal A.F., Salminen I., *et al.* – Adipose tissue isomeric trans fatty acids and risk of myocardial infarction in nine countries: the EURAMIC study. *Lancet*, 1995, **345**, 273-8.
- [33] Roberts T.L., Wood D.A., Riemersma R.A., Gallagher P.J., Lampe F.C. – Trans isomers of oleic and linoleic acids in adipose tissue and sudden cardiac death. *Lancet*, 1995, **345**, 278-82.
- [34] Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L., *et al.* – Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*, 1996, **313**, 84-90.
- [35] Pietinen P., Ascherio A., Korhonen P., *et al.* – Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, **145**, 876-87.
- [36] Oomen C.M., Ocke M.C., Feskens E.J., *et al.* – 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.
- [37] Lemaitre R.N., King I.B., Raghunathan T.E., *et al.* – Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Circulation*, 2002, **105**, 697-701.
- [38] Jakobsen M.U., Bysted A., Andersen N.L., *et al.* – Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease-an overview. *Atheroscler. Suppl.*, 2006, **7**, 9-11.
- [39] Mozaffarian D. – Commentary: ruminant trans fatty acids and coronary heart disease-cause for concern? *Int. J. Epidemiol.*, 2008, **37**, 182-4.
- [40] Turpeinen O., Karvonen M.J., Pekkarinen M., *et al.* – Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int. J. Epidemiol.*, 1979, **8**, 99-118.
- [41] Frantz I.D., Jr., Dawson E.A., Ashman P.L., *et al.* – Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*, 1989, **9**, 129-35.
- [42] Denke M.A., Frantz I.D., Jr. – Response to a cholesterol-lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean. *Am. J. Med.*, 1993, **94**, 626-31.
- [43] Dayton S., Pearce M.L., Goldman H., *et al.* – Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. *Lancet*, 1968, **2**, 1060-2.
- [44] Leren P. – The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation*, 1970, **42**, 935-42.
- [45] Report of a Research Committee to the Medical Research Council. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet*, 1968, **2**, 693-700.
- [46] Harris W.S. – n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, **65**, 1645S-54S.
- [47] Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M., *et al.* – Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2006, **189**, 19-30.
- [48] Mori T.A., Beilin L.J. – Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2001, **12**, 11-7.
- [49] Hu F.B., Bronner L., Willett W.C., *et al.* – Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 2002, **287**, 1815-21.
- [50] He K., Song Y., Daviglius M.L., *et al.* – Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*, 2004, **109**, 2705-11.
- [51] He K., Song Y., Daviglius M.L., *et al.* – Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*, 2004, **35**, 1538-42.
- [52] Wang C., Harris W.S., Chung M., *et al.* – n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, **84**, 5-17.
- [53] Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M., *et al.* – Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007, **369**, 1090-8.
- [54] Yokoyama M., Origasa H. – Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am. Heart. J.*, 2003, **146**, 613-20.
- [55] Burr M.L., Ashfield-Watt P.A., Dunstan F.D., *et al.* – Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003, **57**, 193-200.
- [56] Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999, **354**, 447-55.
- [57] Kang J.X., Leaf A. – Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation*, 1996, **94**, 1774-80.
- [58] Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., *et al.* – Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*, 2005, **112**, 1945-52.
- [59] Mozaffarian D., Psaty B.M., Rimm E.B., *et al.* – Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, **110**, 368-73.
- [60] Frost L., Vestergaard P. – n-3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, **81**, 50-4.
- [61] Geelen A., Brouwer I.A., Zock P.L., Katan M.B. – Antiarrhythmic effects of n-3 fatty acids: evidence from human studies. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004, **15**, 25-30.
- [62] Geelen A., Brouwer I.A., Schouten E.G. *et al.* – Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, **81**, 416-20.
- [63] Leaf A., Albert C.M., Josephson M., *et al.* – Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*, 2005, **112**, 2762-8.
- [64] Raitt M.H., Connor W.E., Morris C., *et al.* – Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, **293**, 2884-91.