

LES ACIDES GRAS SATURÉS SONT-ILS VRAIMENT MAUVAIS ?

ARE SATURATED FAT REALLY NASTY?

Par Jean-Michel LECERF⁽¹⁾

(Communication présentée le 26 mai 2016,
Manuscrit accepté le 8 Mars 2017)

RÉSUMÉ

Cette synthèse fait le point sur la relation entre les apports en acides gras saturés et le risque cardio-métabolique. Après un bref rappel biochimique, une petite note historique expose les fondements du dogme de leurs effets délétères. Ils reposent essentiellement sur des études écologiques et sur le lien entre acides gras saturés et élévation du cholestérol circulant. Or les preuves de l'absence de lien entre l'apport en acides gras saturés et le risque cardio-métabolique s'accumulent depuis des années. Nous passons en revue les études prospectives, les études de substitution, les études de prévention primaire et secondaire qui montrent que les acides gras saturés dans leur ensemble n'ont pas d'effet négatif sur ce risque. En revanche, un apport suffisant (mais non excessif) en acides gras polyinsaturés oméga-6 et oméga-3 est souhaitable. Nous évoquons brièvement les effets des acides gras saturés sur différents marqueurs et facteurs du risque cardio-métabolique. Au total il apparaît que c'est bien la source des acides gras saturés qui importe, ce qui pourrait rendre compte de certaines erreurs d'interprétation. Enfin l'équilibre global de tous les acides gras - et donc leur diversité - doit être considéré.

Mots-clés : Acides gras saturés, risque cardio-vasculaire, acide palmitique, produits laitiers.

ABSTRACT

This paper analyzes the relationship between the saturated fatty acids intake and the cardio-metabolic risk. After a short biochemical recall, a small historical note exhibits the basis of their deleterious effects. They rely on ecological studies and on the link between saturated fatty acids and high plasma level cholesterol. However the proven data on the lack of the relationship between saturated fatty acids and cardio-metabolic risk are actually numerous. We look at prospective studies, replacement studies, primary and secondary prevention trials, which show that globally saturated fatty acids have no harmful effect on that risk. But a sufficient intake (without excess) in omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids is necessary. We describe briefly the effects of the saturated fatty acids on some cardio-metabolic risk factors and markers. The saturated fatty acids food source is a key factor in this respect that could explain some misinterpretation errors: the global balance of all fatty acids must be considered.

Key words: Saturated fatty acids, cardio-vascular risk, palmitic acid, dairy products.

INTRODUCTION

Il est un domaine où professionnels de santé, patients et autorités sanitaires avaient des certitudes consensuelles : les acides gras saturés (AGS) sont « mauvais » et leur consommation doit être la plus faible possible comme le recommandait encore l'*European Food Safety Authority* en 2010 (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies, 2010). D'ailleurs étiquetages et logos nutritionnels devaient intégrer les données les concernant.

Le dogme est simple, facilement compréhensible ; la cible est unique ; l'accusé est idéal, véritable bouc émissaire.

Cependant, dès 2010 Siri-Tarino *et al.* (2010a) émettaient des doutes fondés sur une méta-analyse publiée dans l'*American Journal of Clinical Nutrition*. La même année, nous remontions de 8 à 12 % le niveau conseillé d'AGS dans l'apport énergé-

(1) Institut Pasteur de Lille - Service de Nutrition, 1 rue du Professeur Calmette 59019 Lille cedex.
Courriel : jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr

tique avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Legrand *et al.* 2010). Pourquoi cette réhabilitation ? Est-elle justifiée ? Est-elle totale ? Existe-t-il encore des zones d'ombre ou de doute ? Concerne-t-elle tous les AGS ? Ne va-t-elle pas trop loin ? Nous passerons en revue les données disponibles permettant de répondre à ces questions, dans l'état actuel des connaissances.

NATURE DES ACIDES GRAS SATURÉS

Toutes les valences de carbone des AGS sont occupées, de sorte qu'il n'existe pas de double liaison : ils s'écrivent ainsi C_n:0. Ils sont caractérisés par la linéarité de leur formule chimique et par leur point de fusion élevé leur conférant l'état solide à température ambiante. Leur origine, leur physiologie et leurs effets sont très hétérogènes. Il est nécessaire de ne plus les envisager d'un seul bloc (Legrand *et al.* 2010). On distingue ainsi :

AGS à	formule	Dénomination : acide
chaîne courte	C2:0	acétique
	C4:0	butyrique
	C6:0	caproïque
chaîne moyenne	C8:0	caprylique
	C10:0	caprique
chaîne longue	C12:0	laurique
	C14:0	myristique
	C15:0 *	Pentadécanoïque (pentadécyclique)
	C16:0	palmitique
	C17:0 *	Heptadécanoïque (acide margarique)
chaîne très longue	C20:0	arachidique
	C22:0	béhénique
	C24:0	lignocérique

* AGS dont la longueur de chaîne est paire

Les AGS ne sont pas indispensables, pas plus que les acides gras mono-insaturés tels que l'acide oléique, car leur origine est double (excepté les AGS impairs) : endogène (issus de la lipogenèse) et exogène (alimentaire). S'ils sont synthétisés c'est qu'ils sont utiles, contrairement aux trois acides gras polyinsaturés, dits essentiels, qui doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Qu'ils soient ingérés ou synthétisés, ils sont incorporés dans les membranes cellulaires, sans que l'on y soit capable de déterminer leur origine. Cependant, certains sont de très bons marqueurs de leur source alimentaire (les produits laitiers) : C15:0, C17:0 ou l'acide ruménique, un acide linoléique conjugué. En outre on sait distinguer le *cis*-palmitoléique exogène du *cis*-palmitoléique endogène.

HISTORIQUE

L'analyse des effets des lipides sur la santé en fonction de leur classe - acides gras saturés (AGS), acides gras monoinsaturés (AGMI), acides gras polyinsaturés (AGPI) - a constitué une révo-

lution dans les années 60. En particulier, une étude écologique regroupant sept pays n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre l'apport lipidique total et le risque cardio-vasculaire (Keys, 1997) mais montrait en revanche (Keys, 1957) l'existence d'une association positive entre apport en AGS et mortalité coronarienne, les apports les plus élevés en AGS atteignant par exemple 23,7 % de la ration énergétique en Karélie du nord (Finlande) et une association inverse entre apport en AGMI et mortalité coronarienne ; le cholestérol total évoluant dans le même sens. Quelques années plus tard, l'étude de migration « NI HON SAN » des Japonais à Hawaï puis en Californie concluait dans le même sens (Kato *et al.* 1973). Elle montrait une évolution parallèle entre l'apport en AGS et la mortalité coronarienne, et entre cholestérol total et mortalité coronarienne ; les apports en AGS étaient cependant considérables, atteignant 26,4 % de la ration énergétique, soit 66,3 g/j.

Une étude écologique dans une cinquantaine de pays de niveaux de développement très différents publiée en 1986 montrait également en forte corrélation entre l'index CSI (« cholesterol/saturated-fat index ») et l'incidence des décès par cardiopathie ischémique (Connor *et al.* 1986). Avec un petit bémol : la France se distinguait par l'un des taux de mortalité par cardiopathie ischémique les plus faibles et l'un des CSI les plus élevés. À l'époque on a argumenté sur les lacunes des circonstances de décès dans les déclarations de décès en France. On pouvait aussi argumenter sur l'existence de facteurs protecteurs (e.g. vin, fromage, fruits et légumes, style alimentaire...). On pouvait aussi déjà émettre une autre double hypothèse : les AGS ne sont pas impliqués dans le risque cardio-vasculaire et ne sont que le marqueur d'aliments ou d'un style alimentaire.

LE DÉBUT DES CONTRADICTIONS

Dès 1977, la commission Mac Govern aux États Unis recommandait la réduction de l'apport lipidique et d'AGS à 30 et 10 %, respectivement. Pourtant d'autres études plus ou moins passées inaperçues au sein de ce consensus relevaient des contradictions dans les études épidémiologiques.

Dès 1971, Kannel & Gordon ne rapportaient pas de lien entre AGS et cholestérol, ni entre cholestérol et risque coronarien chez les femmes de « l'étude Framingham ». Avec un suivi de 16 ans de la même cohorte, Posner *et al.* (1991) ne montraient aucun lien entre apport en acides gras et incidence des maladies coronariennes chez les sujets de 55-65 ans et une association non significative chez les sujets de 45-55 ans. Une autre étude avec un suivi de 16 ans en Grande Bretagne ne montrait pas de lien entre AGS et mortalité coronarienne après ajustement multiples (Boniface & Tefft, 2002). En revanche, deux études mettaient en évidence une faible association entre apports en AGMI et mortalité coronarienne (Esrey *et al.* 1996) ou incidence des maladies coronariennes (Posner *et al.* 1991). Enfin l'étude « Ireland Boston Diet Study » soulignait dès 1985 que les AGS étaient associés à un risque cardio-vasculaire accru si l'apport en AGPI était bas (Kushi *et al.* 1985).

En 1981 la « Western Electric Study » rapportait un suivi de 20 ans d'une cohorte de 1900 hommes aux États-Unis (Shekelle *et al.* 1981). Certes il existait une faible association significative entre le score de Keys (fondé sur le calcul de l'effet hypercholestérolémiant des AGS et du cholestérol alimentaire) et le risque de décès coronariens, mais la relation entre les AGS et ce risque n'était pas significative en dépit d'apports en AGS considérables (56 g/j pour le 50^{ème} percentile).

Concernant le risque d'accident vasculaire cérébral, de nombreuses études ont montré la relation inverse entre cholestérol plasmatique et accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique (Kagan *et al.* 1980; Iso *et al.* 1989; Cui *et al.* 2007). En 1997 sont publiés dans le JAMA les résultats de l'étude « Framingham » montrant une relation inverse entre apport en AGS et accident vasculaire cérébral (Gillman *et al.* 1997). Ces résultats seront confirmés par l'étude américaine « Professional's Health Study » (He *et al.* 2003).

Un relevé de la mortalité par cardiopathie ischémiques ajustée sur l'âge en Europe montrait en 2008 que la France avait la plus faible prévalence de cette mortalité, malgré des apports en AGS plus élevé que dans la plupart des autres pays (France/Europe/États-Unis. Des chiffres et des actes, 2008).

Face à ces contradictions plusieurs hypothèses pouvaient être émises : soit il existe des facteurs protecteurs qui annulent l'effet délétère des AGS dans certains pays (e.g. vin et fromage en France, régime méditerranéen,...), soit les approches méthodologiques ne sont pas pertinentes, notamment parce que les études écologiques et de migration analysent des styles de vie et des styles alimentaires différents et/ou que les AGS sont issus d'aliments ayant des effets différents.

LES ÉTUDES PROSPECTIVES RÉCENTES

Siri-Tarino *et al.* (2010a) ont publié une méta-analyse des études prospectives ne montrant aucune relation entre apports en AGS et risque de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ni de maladie cardio-vasculaire. Parmi celles-là l'étude « Nurses' Health Study » ne montrait qu'une faible association entre AGS C12:0-C18:0 et risque cardio-vasculaire, mais aucune association avec le C16:0 ni avec les C4:0-C10:0 (Hu *et al.* 1999). Des interrogations et des éléments explicatifs étaient proposés (Siri-Tarino *et al.* 2010b; Astrup *et al.* 2011) en particulier les biais méthodologiques des études antérieures, le rôle délétère d'un excès de glucides en cas d'apport faible en AGS et enfin l'importance de la source alimentaire des AGS. En 2014 une nouvelle méta-analyse relative aux apports en AGS regroupant 20 études prospectives ne mettait pas non plus en évidence de relation avec les événements coronariens (Chowdhury *et al.* 2014). En 2015 une revue de la littérature et une méta-analyse confirmaient l'absence d'association entre les apports en AGS et : mortalité totale, mortalité coronarienne, mortalité cardio-vasculaire, mortalité coronarienne, accident vasculaire cérébral ou risque de diabète de type 2 (de Souza *et al.* 2015).

En 2014, l'étude « Kuoppio » confirmait avec un suivi de 21 ans l'absence de lien entre apport en AGS et risque coronarien chez les hommes ou entre apport en AGS et athérosclérose carotidienne, mais notait une association positive avec les AGMI et inverse avec les AGPI (Virtanen *et al.* 2014).

Très récemment, l'étude prospective « Cardiovascular Health Study » de 3 491 sujets âgés de plus de 65 ans suivis pendant près de 20 ans a considéré la relation entre les teneurs en AGS des phospholipides plasmatiques et la mortalité (Fretts *et al.* 2016). Des concentrations élevées en C18:0, C22:0 et C24:0 étaient associées à une réduction du risque de mortalité totale de 15-20%. L'acide stéarique (C18:0) tissulaire était surtout d'origine alimentaire tandis que l'origine des acides gras à très longue chaîne était probablement mixte. En revanche, une concentration élevée en C16:0 était associée à un risque accru de mortalité totale (+25%). Il faut noter cependant que les taux plasmatiques de C16:0 ne reflètent pas tant les apports nutritionnels que l'origine endogène de l'acide palmitique accru via la lipogenèse *de novo* en cas de faible apport en AGS.

De même dans la « cohorte EPIC » néerlandaise une association inverse, et donc protectrice, était observée sur 12 ans entre apport en AGS et incidence des cardiopathies ischémiques (Praagman *et al.* 2016).

Une étude norvégienne récente n'a pas trouvé de relation entre apport en AGS et mortalité et morbidité coronarienne chez des coronariens (Puaschitz *et al.* 2015). Mais on peut formuler l'hypothèse que les coronariens avaient réduit leurs apports en AGS du fait de leur maladie.

Dans ce concert d'études ne soutenant pas le rôle des AGS dans le risque cardio-vasculaire, une étude australienne sur une petite cohorte de femmes âgées (75,2 ± 2,7 ans) se distingue car les femmes ayant des apports très élevés en AGS (> 31,3 g/j) y présentaient un risque cardio-vasculaire très augmenté, alors qu'il n'y avait ni lien entre AGS et cholestérol LDL, ni lien entre cholestérol LDL et risque cardio-vasculaire (Blekkenorhorst *et al.* 2015). Enfin, sur un suivi de six ans dans l'étude « PREDIMED » (PREvención con DIeta MEDiterránea), la comparaison entre les quintiles extrêmes d'AGS montrait une association positive entre le risque cardio-vasculaire et les AGS et inverse pour les AGMI et les AGPI (Guasch-Ferré *et al.* 2015). Mais de quoi ces acides gras sont-ils le marqueur dans un régime méditerranéen ? Probablement plus de l'huile d'olive ou des produits végétaux alors que dans l'alimentation européenne plus septentrionale ils reflètent plutôt l'apport en viande.

Très récemment deux études japonaises (Yamagishi *et al.* 2010; 2013) ont montré un effet protecteur des AGS sur le risque d'accident vasculaire cérébral avec une très forte diminution de ce risque pour les consommations les plus fortes, le bénéfice étant observé dès le seuil de 20 g/j d'AGS (Wakai *et al.* 2014).

LA CRITIQUE DE « L'ÉTUDE DES 7 PAYS »

Dès 1957, Yerushaluy & Hilleboe critiquaient « l'étude des 7 pays » en précisant que toutes les données n'avaient pas été utilisées dans l'analyse. On sait notamment que les données de 16 pays ne montrant pas d'association entre le taux de lipides et les décès coronariens avaient été exclues (Ravnskov *et al.* 2014). Dans l'ensemble de la population il n'existait pas d'association entre apport en AGS et mortalité cardio-vasculaire. Ainsi, la mortalité coronarienne était 16 fois plus élevée à Corfou qu'en Crète alors que l'apport en AGS était le même dans ces deux îles grecques. On sait aussi que l'analyse alimentaire n'avait été effectuée que chez 500/13000 hommes avec de surcroît des insuffisances méthodologiques (e.g. les aliments « transformés » avaient été classés en AGS même s'ils étaient essentiellement glucidiques ; ni les AG *trans* ni les oméga-6, ni les oméga-3, non reconnus à l'époque, n'avaient été distingués parmi les AGPI). En réalité, « l'étude des 7 pays » ne faisait, comme toutes les études écologiques, que comparer les effets de mode de vie différents.

RÔLES PHYSIOLOGIQUES DES AGS

Le métabolisme des AGS diffère selon la longueur de leur chaîne : les acides gras à chaîne courte et moyenne parviennent directement au foie par voie porte sans être hydrolysés, tandis que les acides gras à chaîne longue sont hydrolysés en acides gras libres dans l'intestin ou en 2-monoglycéride, resynthétisés sous forme de triglycérides dans l'entérocyte, incorporés dans les chylomicrons pour parvenir au foie après avoir été ou non libérés de ces lipoprotéines par la lipoprotéine lipase.

L'acide myristique a un rôle fonctionnel majeur puisqu'il acyle (« myristoylation ») un nombre important de protéines et leur permet ainsi d'exercer leur rôle dans la cellule (Rioux *et al.* 2002). De plus l'acide myristique active les $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases impliquées dans l'incorporation des doubles liaisons au cours de la synthèse des AGPI à partir de leur précurseur - l'acide linoléique pour les oméga-6 et l'acide alpha linoléique pour les oméga-3 - (Jan *et al.* 2004). L'acide laurique et l'acide palmitique présentent aussi une capacité d'acylation. Les AGS sont incorporés dans les membranes cellulaires, notamment cérébrales, où ils contribuent à leur structure. Non indispensables, ils sont synthétisés à partir de l'alcool et des glucides au niveau hépatique, notamment par l'hélice de Wakil, jusqu'à l'acide palmitique. Dès lors que les apports sont faibles, cette voie est stimulée entraînant une augmentation de l'acide cis-palmitoléique qui en est le marqueur. À l'inverse, elle est diminuée (et l'acide cis-palmitoléique abaissé) dès que l'apport en AGS s'élève (Volek *et al.* 2009; Forsythe *et al.* 2010). En cas de faible apport en AGS (et d'apport élevé en glucides), ce processus aboutit à une production accrue d'acide palmitique hépatique incorporé dans les triglycérides puis dans les VLDL riches en triglycérides, eux-mêmes riches en acide palmitique, le tout aboutissant à des LDL petites et denses et à des HDL riches en triglycérides. De même, en cas de trop faible apport en AGS, certains AGPI - en particulier l'acide alpha linolé-

rique - sont détournés de leur rôle fonctionnel et structurel pour être oxydés et jouer un rôle dans le métabolisme énergétique. Quant à l'acide stéarique, il provient essentiellement de l'alimentation mais peut subir une élongation vers l'acide oléique.

EFFETS BIOLOGIQUES ET SUR LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

L'élévation du cholestérol total par les AGS est indéniable. En comparaison des glucides, ils élèvent le cholestérol LDL tandis que leur substitution par les AGPI l'abaisse. L'élévation du cholestérol LDL par les AGS n'est toutefois observé que lorsque l'apport en AGPI est faible (Hayes *et al.* 1997; Wijendran & Hayes, 2004). Cet effet est variable selon les AGS, les plus hypercholestérolémiants étant par ordre décroissant les acides myristique > laurique > palmitique > stéarique. Mais dans l'alimentation, les plus abondants ne sont pas l'acide myristique (dix fois moindre que l'acide palmitique) ni l'acide laurique. D'autre part l'élévation du cholestérol LDL ne permet pas de prédire son effet sur le risque cardio-vasculaire. On ne sait pas non plus si la baisse du cholestérol LDL obtenue par l'alimentation a les mêmes effets sur le risque cardio-vasculaire que ceux obtenue par les statines (Lamarche & Couture, 2014). Les AGS élèvent aussi le cholestérol HDL, mais on ignore si cette augmentation issue de l'alimentation a un effet protecteur. Ce que l'on sait en revanche c'est que la réduction des apports en AGS au profit des glucides entraîne une élévation des triglycérides, une baisse du cholestérol HDL (Lefevre *et al.* 2005) et une augmentation de l'apolipoprotéine B, témoin de LDL petites et denses, hautement athérogènes et des HDL riches en triglycérides non anti-athérogènes (Dreon *et al.* 1998). Ainsi la réduction des apports en AGS augmente le phénotype B des LDL (LDL petites et denses) parallèlement à l'élévation des triglycérides et de l'apport glucidique ainsi qu'à la réduction de l'apport lipidique (Krauss *et al.* 2006). Or les LDL petites et denses sont très oxydables et donc athérogènes (Siri-Tarino *et al.* 2015). Par ailleurs les AGS ne sont pas impliqués dans la peroxydation lipidique, contrairement aux AGPI.

L'insulino-sensibilité est une autre question très débattue. Jebb *et al.* (2010) ont montré que, comparativement aux AGMI, les AGS ne présentent pas d'effet délétère et que seul un régime hypolipidique et riche en glucides de faible index glycémique augmente l'insulino-sensibilité. De fait, une revue récente de la littérature révèle que les AGS n'accroissent pas l'insulino-résistance (Morio *et al.* 2016).

L'effet des AGS sur la fonction endothéliale a également été étudié. Un régime pauvre en glucides et riche en AGS n'altère pas la fonction endothéliale ni les marqueurs de la dysfonction endothéliale (ICAM-1, VCAM-1, E- et P-Selectine) chez des sujets présentant une obésité abdominale (Keogh *et al.* 2008). De même, le remplacement des AGS par des AGMI ou des glucides n'a pas d'effet sur la fonction endothéliale (Sanders *et al.* 2013). Le remplacement des AGS par les AGPI ou par les AGMI n'a pas d'impact sur la fonction endothéliale bien que les AGMI diminuent E-Selectine (Vafeiadou *et al.* 2015).

Les AGS entraînent une moindre lipémie post-prandiale que les AGPI, dont on sait que c'est un facteur de risque cardio-vasculaire (Tholstrup *et al.* 2001). Un régime riche en AGS et pauvre en glucides réduit les marqueurs de l'inflammation (Keogh *et al.* 2008). Cependant un régime hyperlipidique accroît la réaction inflammatoire post-prandiale, et l'incubation *in vitro* de cellules endothéliales ou d'adipocytes avec l'acide palmitique stimule la réaction inflammatoire incluant l'activation de NF- κ B, l'expression de Cox-2 et d'autres marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et TNF α ; mais on est très loin des conditions physiologiques (Shi *et al.* 2006; Lee *et al.* 2001; Laine *et al.* 2007). De sorte que Calder conclut que l'impact des AGS sur l'inflammation n'est pas clair et que d'autres recherches sont nécessaires (Calder *et al.* 2011).

Les effets des AGS sur les marqueurs de la thrombose sont également discutés (Kelly *et al.* 2001; 2002; Tholstrup *et al.* 2003). En cas d'apport très élevés ils peuvent augmenter le fibrinogène et le facteur VII, mais un régime pauvre en glucides et riche en AGS réduit le tPA et le PAI1. Des études anciennes sur l'agrégabilité plaquettaire avaient montré un effet défavorable mais elles n'étaient pas contrôlées pour l'apport en AGPI et concernaient des populations ayant un apport très élevé en AGS. Enfin l'acide stéarique semble avoir un effet favorable sur l'agrégation plaquettaire comparativement à l'acide palmitique.

LA SUBSTITUTION DES ACIDES GRAS

Tant dans les études expérimentales que dans les observations prospectives, les effets d'un nutriment dépendent en partie du comparateur. Cela signifie concrètement que réduire les AGS aura des effets différents selon qu'on les remplace par des glucides ou par d'autres acides gras. Le but la substitution dans les études épidémiologiques est d'observer cet effet. Il s'agit de calcul de différences selon les profils alimentaires et non pas d'études d'intervention.

À titre d'exemple, l'étude « Kuopio » a montré que la substitution des AGS par des glucides ou des AGMI est associée à une augmentation du risque coronarien et du risque de progression de l'athérosclérose carotidienne, tandis que la substitution des AGS par des AGPI est associée à une diminution de ces deux critères (Virtanen *et al.* 2014). Une méta-analyse publiée par Jakobsen *et al.* (2009) confirme et chiffre ces évolutions pour les événements coronariens (+7% pour la substitution par les glucides, +19% pour la substitution par les AGMI et -13% pour la substitution par les AGPI) et pour les décès coronariens (-26% pour la substitution par les AGPI).

Dans une étude publiée un an plus tard, Jakobsen *et al.* (2010) rapportent que l'effet de la substitution des AGS par les glucides dépend de l'index glycémique de la ration glucidique, et n'était défavorable que pour un apport glucidique dont l'index glycémique était élevé.

Dans une étude prospective de 235 femmes ménopausées coronariennes avec au moins une sténose supérieure à 30 %, le suivi

sur trois ans de 2245 segments coronariens a montré que la progression de l'athérosclérose était d'autant plus forte que les apports en AGS étaient bas et les apports glucidiques étaient élevés (Mozaffarian *et al.* 2004) ! Ces effets délétères sont très vraisemblablement liés aux modifications défavorables du profil lipidique observé en cas de faible apport en AGS (LDL petites et denses, triglycérides élevés, cholestérol HDL bas) et apport glucidique élevé, surtout en cas de syndrome métabolique associé.

LES ÉTUDES D'INTERVENTION

Les études d'intervention sont les plus difficiles à mettre en œuvre mais elles sont les plus pertinentes car, correctement réalisées, elles permettent de confirmer une hypothèse.

Une remarquable étude de prévention primaire auprès de 48 835 femmes américaines âgées de 62,3 ans en moyenne, avec un indice de masse corporelle moyen de 29 kg/m², a été publiée en 2006. L'objectif de cette étude (« Women's Health Initiative ») était de vérifier le bénéfice d'une réduction de l'apport lipidique total sur le risque cardio-vasculaire (Howard *et al.* 2006). La population a été randomisée en deux groupes, l'un réduisant ses apports lipidiques à 28,8 % de l'apport énergétique, l'autre maintenant des apports à 37,8 %. La répartition des apports en acides gras était respectivement pour les groupes intervention et contrôle : AGS 9,5 % et 12,7 % ; AGPI 6,1 % et 7,8 % ; AGMI 10,6 % et 14,4 %. Aucune réduction du risque coronarien, vasculaire cérébral et cardio-vasculaire n'a été observée. Pire, une augmentation de 26 % du risque d'événements majeurs s'est révélée dans le sous-groupe des sujets ayant des antécédents cardio-vasculaires. Après celui de l'étude « Multiple Risk Factor Intervention Trial » en 1989 (Iso *et al.* 1989), il s'agissait du second échec de prévention des risques par réduction de l'apport en lipides et en AGS.

Dès les années 60 et durant les décennies 70 et 80 des études d'intervention en prévention secondaire ont été publiées, toutes fondées sur la réduction des AGS et l'augmentation des AGPI. Certaines comme la « Finish Mental Hospital » (Turpeinen *et al.* 1979; Miettinen *et al.* 1983) ou celle du « Club anticoronarien de New York » (Rinzler, 1968) ont semblé favorables mais leurs suivis et leurs méthodologies étaient peu satisfaisantes de telle sorte qu'elles ne font que grever les méta-analyses ultérieures (Mozaffarian *et al.* 2010). La « Los Angeles Veteran Administration Study » ne montrait pas de réduction significative du risque cardio-vasculaire mais une augmentation significative des décès non cardio-vasculaires (Dayton *et al.* 1968). La « British MRC Soy Study » ne montrait pas de diminution significative du risque cardio-vasculaire (Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction, 1968).

Seules les études « Oslo Diet Heart Study » et « Oslo Diet and Antismoking Trial » menées par le Dr Hjerman ont montré une diminution significative des événements coronariens, respectivement de 25% et de 47% (Leren, 1970; Hjermann *et al.* 1981). Mais l'intervention comportait pour la première de l'huile de soja, de l'huile de poisson (c'est-à-dire des AGPI oméga-3) et pour la seconde de l'huile de soja, du poisson et l'arrêt du tabac.

Méthodologiquement cette dernière était discutable car le même investigateur suivait les 2 groupes mais elle était spectaculaire en raison l'introduction de l'arrêt du tabac dans l'étude. À l'inverse, d'autres investigations ont conclu à une augmentation des événements coronariens : c'est le cas de l'étude de Rose *et al.* (1965) avec de l'huile de maïs. L'étude de Strandberg *et al.* (1991) a décrit une augmentation tardive du risque cardio-vasculaire dans le groupe intervention. Récemment les études « Sydney Diet Heart Study » (Ramsden *et al.* 2013) et « Minnesota Coronary Experiment » ont été réévalués à très long terme (Ramsden *et al.* 2016). La première a montré une augmentation importante du risque cardio-vasculaire et coronarien dans le groupe intervention. La seconde n'a pas révélé de bénéfice sur la mortalité totale, mais une augmentation dans le sous-groupe des plus de 65 ans et une relation positive entre baisse du cholestérol et risque de décès. Dans toutes ces études on constate : une baisse du cholestérol total et de l'apport en AGS (8-9 %) et une hausse de l'apport en AGPI (14-17 % de l'apport énergétique total). Il est particulièrement intéressant de noter que dans les études « Rose Corn Oil », « Minnesota » et « Sydney » l'augmentation considérable des apports en AGPI n'a concerné que l'acide linoléique. Dans sa méta-analyse des études de prévention secondaire, Ramsden *et al.* (2013) rapportent que les études d'intervention avec réduction de l'apport en AGS et accroissement de l'apport en acide linoléique seul à forte dose induisent des effets négatifs, alors que celles avec un apport en oméga-6 et en oméga-3 entraînent un bénéfice. On peut en rapprocher les études d'observation (e.g. « Kuopio ») qui concluent que le risque cardio-vasculaire le plus faible est observé pour des apports de plus de 3,3 % en AGPI oméga-6 et de plus de 0,7 % en AGPI oméga-3 (Virtanen *et al.* 2014). L'étude de Wu *et al.* (2014) montrait aussi que le risque de mortalité cardio-vasculaire le plus faible était observé pour le dernier quartile des teneurs en acide linoléique ou en oméga-3 dans les phospholipides plasmatiques. Une méta-analyse des études prospectives des taux circulants d'acides gras a confirmé la réduction du risque coronarien pour des teneurs élevées en AGPI oméga-3 à longue chaîne et pour l'acide arachidonique C20:4n-6, dérivé de l'acide linoléique (Chowdhury *et al.* 2014). Ainsi, en prévention secondaire, la réduction importante de l'apport en AGS associée à une augmentation très importante (quatre fois supérieure aux apports nutritionnels conseillés français) de l'apport en acide linoléique seul n'est pas bénéfique mais délétère.

LE RÔLE MAJEUR DE LA SOURCE DES ACIDES GRAS

La question de la source, c'est à dire de l'environnement nutritionnel des aliments n'a été posée que tardivement. Les mêmes acides gras peuvent avoir des origines différentes et traduire un style alimentaire différent ou refléter des apports en aliments différents sur d'autres plans. L'étude « Multi Ethnic Study of Atherosclerosis » a initié cette réflexion en 2012 (de Oliveira Otto *et al.* 2012). Une analyse de substitution a été faite sur une population de 5209 sujets : une augmentation de 5 g/j des apports en AGS a été associée à une augmentation de 26 % du

risque cardio-vasculaire si elle provenait de graisses carnées, mais à une réduction de 21 % de ce risque si elle provenait de graisses laitières. En termes de pourcentage de l'apport énergétique total, une augmentation de 5 % des AGS provenant des graisses carnées ou laitières est associée à une augmentation de 48 % ou à une réduction de 38 % du risque cardio-vasculaire, respectivement !

En 2013 une méta-analyse des études prospectives a décrit une augmentation de la mortalité totale associée à la consommation de viande (+17%) et une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire associée à la consommation de charcuterie (+17%) tandis que la consommation de produits laitiers se révélait sans d'effet (O'Sullivan *et al.* 2013).

En 2015 dans l'étude « Malmö Diet and Cancer » avec un suivi de 14 ans, Ericson *et al.* (2015) ont montré que, chez les sujets du plus haut quintile d'apport en produits laitiers entiers, l'incidence du diabète de type 2 était plus faible (-23 %), avec une réduction encore plus significative pour la crème et les produits laitiers fermentés (yaourt), ce qui n'était pas le cas pour les produits laitiers allégés. En revanche, la consommation de viande grasse était associée à une augmentation de l'incidence de diabète de type 2. Les acides gras à chaîne courte et moyenne de même que l'acide laurique et l'acide myristique étaient associés à une réduction de ce risque.

Dès 1999, l'étude des infirmières américaines avait montré que seul l'acide stéarique (le moins hypercholestérolémiant !) était associé à une augmentation du risque coronarien (Hu *et al.* 1999). Dans leur résumé les auteurs mentionnaient un accroissement du risque associé à la consommation de produits laitiers maigres ou de gras de viande rouge mais, l'association n'était pas significative pour les produits laitiers après ajustement multivarié des résultats.

En 2015, une étude très sophistiquée sur les AGS à très longue chaîne (« Cardiovascular Health Study ») a été publiée (Lemaitre *et al.* 2015) : l'acide béhénique (C22:0) et l'acide lignocérique (C24:0) étaient associés à une forte réduction du risque de diabète de type 2 (-33% et -37%) atténuée après ajustement sur l'acide palmitique mais pas sur l'acide arachidique (-32%). Cette association résulterait en partie des valeurs basses d'acide palmitique tissulaire et de triglycérides. Or ces valeurs sont plus basses en cas de faible apport en glucides. L'origine de ces acides gras à très longue chaîne est à la fois endogène, puisqu'ils sont synthétisés à partir de l'acide stéarique, et alimentaire provenant des noix, des amandes et de l'huile de colza.

En 2016 c'est la « cohorte EPIC néerlandaise » qui a été étudiée avec un suivi de 35 597 sujets sur 12 ans (Praagman *et al.* 2016). L'apport en AGS était associé à un plus faible risque de cardiopathie ischémique (-17%). La substitution avec les AGMI et les AGPI était associée à un risque accru (mais on peut se demander si les coronariens n'augmentent pas leurs apports en acides gras insaturés !). Enfin il était diminué pour l'acide butyrique, l'acide caprique, l'acide myristique, la somme de l'acide pentadécaénoïque et de l'acide heptadécaénoïque et pour les AGS apportés par les produits laitiers.

Ces données confirment les nombreuses études cas-témoins et prospectives qui ont montré un effet bénéfique des produits laitiers sur le risque cardio-métabolique et notamment le diabète de type 2. Il s'agissait d'études ayant utilisé des marqueurs des acides gras laitiers tels que l'acide pentadécaénoïque (C15:0), l'acide heptadécaénoïque (C17:0), l'acide trans-palmitoléique ou l'acide linoléique conjugué (Lecerf, 2015) ou des études fondées sur des enquêtes alimentaires.

CONCLUSION

Longtemps les AGS ont été considérés comme délétères pour la santé cardio-vasculaire et métabolique sur la base de « l'étude des 7 pays » et d'études écologiques et de migration. Bien que les biais de « l'étude des 7 pays » et les limites des études écologiques soient connus de longue date, il a fallu attendre 2010 pour qu'une révision de ce dogme soit envisagée. Les études prospectives ne montrent pas d'association entre les apports en AGS et le risque cardio-vasculaire, voire une relation inverse pour les accidents vasculaires cérébraux. Les études d'intervention primaire n'ont pas révélé d'effet significatif. Une réduction sévère des AGS et une augmentation importante et isolée des AGPI oméga-6 entraînent une augmentation du risque cardio-vasculaire dans les études de prévention secondaire. Seule une augmentation des AGPI oméga-6 et oméga-3 a permis d'obtenir

une réduction du risque cardio-vasculaire. Une substitution des AGS par les glucides est délétère, excepté si l'index glycémique des glucides est bas.

Certes, les acides gras élèvent les cholestérols LDL et HDL mais les effets sur les autres marqueurs du risque ne sont pas convaincants *in vivo*. De plus les AGS ne peuvent être considérés en bloc. Bien que non indispensables ils sont utiles et un faible apport déclenche une synthèse endogène accrue d'acide palmitique qui s'incorpore dans les triglycérides hépatiques et dans les phospholipides plasmatiques et tissulaires.

Les causes de l'erreur sont méthodologiques car d'une part les études écologiques analysent des styles alimentaires (qui peuvent être défavorables) et d'autre part les apports en AGS reflètent des apports en aliments différents dont des effets sont différents. Il apparaît clairement que lorsqu'ils reflètent des apports en excès de produits carnés, le résultat final est délétère, alors qu'il est favorable lorsqu'ils résultent d'apports en produits laitiers. Cette dualité d'effet peut rendre compte d'un effet global nul. En outre, on ne peut préjuger des effets des AGS issus d'autres sources, l'huile de palme par exemple. Si les AGS ne peuvent plus être considérés comme délétères, leur excès n'est pas souhaitable car leurs effets sont attachés à leur source. Il n'est pas judicieux de les inclure dans les équations utilisées pour les logos nutritionnels. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les rôles spécifiques de chaque acide gras.

BIBLIOGRAPHIE

- Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu, FB, Jakobsen MU *et al.* The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011; 93:684-8.
- Blekkenhorst LC, Prince RL, Hodgson JM, Lim WH, Zhu K, Devine A *et al.* Dietary saturated fat intake and atherosclerotic vascular disease mortality in elderly women: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101:1263-8.
- Boniface DR, Tefft ME. Dietary fats and 16-year coronary heart disease mortality in a cohort of men and women in Great Britain. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:786-92.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, *et al.* Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011; 106:S5-S78.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson, L *et al.* Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 160:398-406.
- Connor SL, Gustafson JR, Artaud-Wild SM, Flavell DP, Classick-Kohn CJ, Hatcher LF *et al.* The cholesterol/saturated-fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet.* 1986; 1:1229-32.
- Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet.* 1968; 2:693-9.
- Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T *et al.* Study Group Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis.* 2007; 194:415-20.
- Dayton S, Pearce ML, Goldman H, Harnish A, Plotkin D, Shickman M *et al.* Controlled trial of a diet high in unsaturated fat for prevention of atherosclerotic complications. *Lancet.* 1968; 2:1060-2.
- de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR *et al.* Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96:397-404.
- de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T *et al.* Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J.* 2015; 351:h3978.
- Dreon DM, Fernstrom HA, Campos H, Blanche P, Williams, PT, Krauss RM. Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67:828-36.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010. 8: 1-107.
- Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, Schulz CA, Sonestedt E, Wallström P *et al.* Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101:1065-80.
- Esrey KL, Joseph L, Grover SA. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:211-6.
- Forsythe CE, Phinney SD, Feinman RD, Volk BM, Freidenreich D, Quann E, *et al.* Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. *Lipids.* 2010; 45:947-62.

- France/Europe/Etats Unis. Des chiffres et des actes. Chole-Doc 2008; 106:1-4
- Fretts AM, Mozaffarian D, Siscovick DS, King IB, McKnight B, Psaty B. *et al.* Associations of Plasma Phospholipid SFAs with Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults Differ According to SFA Chain Length. *J Nutr.* 2016; 146:298-305.
- Gillman MW, Cupples LA, Millen B.E, Ellison RC, Wolf PA. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *J Am Med Assoc.* 1997; 278:2145-50.
- Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S *et al.* PREDIMED Study Investigators Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102:1563-73.
- Hayes KC, Khosla P, Hajri T, Pronczuk A. Saturated fatty acids and LDL receptor modulation in humans and monkeys. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997; 57:411-8.
- He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett, WC *et al.* Dietary fat intake and risk of stroke in male US health-care professionals: 14 year prospective cohort study. *Br Med J.* 2003; 327:777-82.
- Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet.* 1981; 2:1303-10.
- Howard B, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S *et al.* Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *J Am Med Assoc.* 2006; 295:655-66.
- Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer F *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.
- Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989; 320:904-10.
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE *et al.* A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:1425-32.
- Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, Tjønneland A, Schmidt EB *et al.* Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1764-8.
- Jan, S, Guillou, H, D'Andrea, S, Daval, S, Bourriel, M, Rioux, V *et al.* Myristic acid increases delta6-desaturase activity in cultured rat hepatocytes. *Reprod Nutr Dev.* 2004; 44:131-40.
- Jebb SA, Lovegrove JA, Griffin BA, Frost G S, Moore CS, Chatfield MD *et al.* RISCK Study Group Effect of changing the amount and type of fat and carbohydrate on insulin sensitivity and cardiovascular risk: the RISCK (Reading, Imperial, Surrey, Cambridge, and Kings) trial. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92, 748-58.
- Kagan A, Popper J.S, Rhoads G.G. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke.* 1980; 11:14-21.
- Kannel WB & Gordon T. The Framingham diet study: Diet and the regulation of serum cholesterol. The Framingham study. An epidemiologic investigation of cardiovascular disease. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, National Institutes of Health; 1971.
- Kato H, Tillotson J, Nichaman, MZ, Rhoads, G. G, Hamilton, H. B. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Epidemiol.* 1973; 97:372-85.
- Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Abedin L, Li DA stearic acid-rich diet improves thrombotic and atherogenic risk factor profiles in healthy males. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55:88-96.
- Kelly FD, Sinclair AJ, Mann NJ, Turner AH, Raffin FL, Blandford MV *et al.* Short-term diets enriched in stearic or palmitic acids do not alter plasma lipids, platelet aggregation or platelet activation status. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:490-9.
- Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, Belobrajdic DP, Buckley JD, Clifton PM. Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:567-76.
- Keys A. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. *J Am Med Assoc.* 1957; 164:1912-9.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition.* 1997; 13:250-2.
- Krauss RM, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Williams PT. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1025-31.
- Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, el Lozy M, Bourke G *et al.* Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med.* 1985; 312:811-8.
- Laine PS, Schwartz EA, Wang Y, Zhang WY, Karnik SK, Musi N *et al.* Palmitic acid induces IP-10 expression in human macrophages via NF-kappaB activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 358:150-5.
- Lamarche B & Couture P. It is time to revisit current dietary recommendations for saturated fat. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39:1409-11.
- Lecerf JM. Acides gras tissulaires d'origine laitière et santé cardio-métabolique. *Chole-Doc* 2015; 145:1-4.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001; 276:16683-9.
- Lefevre M, Champagne C. M Tulley, RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82:957-63;
- Legrand P, Astorg PO, Bougnoux P, Calvarin J, Chalon S, Dallongeville J *et al.* Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. AFSSA. 2010; Saisine no 2006-SA-0359.
- Lemaitre RN, Fretts AM, Sitlani CM, Biggs ML, Mukamal K, King IB *et al.* Plasma phospholipid very-long-chain saturated fatty acids and incident diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101:1047-54.
- Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970; 42:935-42.
- Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Paavilainen E, Elosuo R. Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol.* 1983; 12:17-25.
- Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf JM. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev.* 2016; 74:33-47.
- Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1175-84.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010; 7:e1000252.
- O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 2013; 103:e31-42.

- Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1991; 151:1181-7.
- Praagman J, Beulens JW, Alsema M, Zock PL, Wanders AJ, Sluijs I *et al.* The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103:356-65.
- Ptaschitz NG, Strand E, Norekvål TM, Dierkes J, Dahl L, Svingen GFT *et al.* Dietary intake of saturated fat is not associated with risk of coronary events or mortality in patients with established coronary artery disease. *J Nutr.* 2015; 145:299-305.
- Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM *et al.* Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *Br Med J.* 2013; 346:e8707.
- Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP *et al.* Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *Br Med J.* 2016; 353:i1246.
- Ravnskov U, DiNicolantonio JJ, Harcombe Z, Kummerow FA, Okuyama H, Worm N. The questionable benefits of exchanging saturated fat with polyunsaturated fat. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89:451-3.
- Rinzler SH. Primary prevention of coronary heart disease by diet. *Bull N Y Acad Med.* 1968; 44:936-49.
- Rioux V, Galat A, Jan G, Vinci F, D'Andrea S, Legrand P. Exogenous myristic acid acylates proteins in cultured rat hepatocytes. *J Nutr Biochem.* 2002; 13:66-74.
- Rose GA, Thomson WB, Williams RT. Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. *Br Med J.* 1965; 1:1531-3.
- Sanders TAB, Lewis FJ, Goff LM, Chowienzyk PJ. RISCK Study Group SFAs do not impair endothelial function and arterial stiffness. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98:677-83.
- Shekelle RB, Shryock AM, Paul O, Lepper M, Stamler J, Liu S *et al.* Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric study. *N Engl J Med.* 1981; 304:65-70.
- Shi H, Kokoeva M, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116:3015-25.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010a; 91:535-46.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010b; 91:502-9.
- Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annu Rev Nutr.* 2015; 35:517-43.
- Strandberg TE, Salomaa VV, Naukkarinen VA, Vanhanen HT, Sarna SJ, Miettinen TA. Long-term mortality after 5-year multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases in middle-aged men. *J Am Med Assoc.* 1991; 266:1225-9.
- Tholstrup T, Sandström B, Bysted A, Hølmer G. Effect of 6 dietary fatty acids on the postprandial lipid profile, plasma fatty acids, lipoprotein lipase, and cholesterol ester transfer activities in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:198-208.
- Tholstrup T, Miller GJ, Bysted A, Sandström B. Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:1125-32.
- Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol.* 1979; 8:99-118.
- Vafeiadou K, Weech M, Altowajri H, Todd S, Yaqoob P, Jackson KG, Lovegrove JA. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102:40-8.
- Virtanen JK, Mursu J, Tuomainen TP, Voutilainen S. Dietary fatty acids and risk of coronary heart disease in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34:2679-87.
- Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ *et al.* Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids.* 2009; 44:297-309.
- Wakai K, Naito M, Date C, Iso H, Tamakoshi A, JACC Study Group Dietary intakes of fat and total mortality among Japanese populations with a low fat intake: the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Nutr Metab.* 2014; 11:12.
- Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24:597-615.
- Wu JHY, Lemaitre RN, King IB, Song X, Psaty B, M Siscovick, DS *et al.* Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2014; 130:1245-53.
- Yamagishi K, Iso H, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Ishihara J *et al.* JPHC Study Group Dietary intake of saturated fatty acids and incident stroke and coronary heart disease in Japanese communities: the JPHC Study. *Eur Heart J.* 2013; 34:1225-32.
- Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, Tanabe N, Date C, Kikuchi S, *et al.* JACC Study Group Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92:759-65.
- Yerushalmy J & Hilleboe, HE. Fat in the diet and mortality from heart disease; a methodologic note. *NY State J Med.* 1957; 57:2343-54.