

## PREWENCJA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

# Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych a ryzyko choroby niedokrwiennej serca — zmiana paradygmatu czy metodologiczny węzeł gordyjski?

## Dietary saturated fatty acids and ischaemic heart disease risk — a paradigm shift or a methodological Gordian knot?

**Jakub Sobiecki, Daniel Śliż**

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**STRESZCZENIE**

Małe spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA) jest podstawowym zaleceniem żywieniowym w prewencji chorób układu krążenia. W ostatnich latach jednak wyniki dwóch meta-analiz badań kohortowych nad związkiem spożycia SFA i ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (CAD) poddały w wątpliwość zasadność tego zalecenia. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie metodologicznych aspektów badań z zakresu epidemiologii żywienia. Ponadto omawiano różne elementy będące częścią związku przyczynowo-skutkowego między dietą a ryzykiem CAD, tj.: błędy pomiaru w ocenie sposobu żywienia, niewzięcie pod uwagę zróżnicowanych efektów substytucji SFA poszczególnymi składnikami energetycznymi diety oraz nadmierna adjustacja miar ryzyka o osoczowe stężenia lipidów.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 217–222***Słowa kluczowe:** miażdżyca, dieta, kwasy tłuszczowe**ABSTRACT**

Low intake of saturated fatty acids (SFA) has been recommended as the mainstay of dietary prevention of cardiovascular disease. In recent years, the results of two meta-analyses of cohort studies of the relationship between SFA intake and coronary artery disease (CAD) risk have called this recommendation into question. This paper aims to describe the methodological issues encountered in nutritional epidemiology and pinpoint the possible reasons for obtaining these results, namely: measurement error in dietary assessment, not accounting for diverse effects of substituting SFA with other caloric nutrients, and the effect of over-adjustment of measures of risk by serum lipids, which lie on the causal pathway between SFA intake and CAD.

*Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 217–222***Key words:** atherosclerosis, diet, fatty acids**WPROWADZENIE**

Małe spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA, *saturated fatty acids*) jest od kilku dekad podstawowym zaleceniem żywieniowym w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca (CAD, *coronary artery disease*). W przeprowadzonych w ostatnich latach

dwóch metaanalizach dotyczących związku między spożyciem SFA a chorobami układu krążenia (CVD, *cardiovascular diseases*) nie zaobserwowano statystycznie istotnych zależności [1, 2]. Wyniki te odbiły się szerokim echem zarówno w środkach masowego przekazu, jak i w świecie nauki. Na kanwie ostatniej z tych metaanaliz magazyn *TIME* zamieścił na swojej okładce zdjęcie masła wraz z opisem: „Jedz masło. Naukowcy zrobili z tłuszczu wroga numer jeden. Oto dlaczego nie mieli racji [3]”, a Harvardzka Szkoła Zdrowia Publicznego —

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Daniel Śliż  
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Solec 93, 00–382 Warszawa  
e-mail: daniel.sliz@wum.edu.pl

jeden z wiodących ośrodków epidemiologii żywienia — zorganizowała poświęconą jej debatę z udziałem swojej kadry oraz dr Alice Lichtenstein z Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego [4].

### **EVIDENCE-BASED NUTRITION A EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Z powodu wymaganych dużych liczebności prób, długiego czasu obserwacji, a także zastrzeżeń natury etycznej w odniesieniu do długoterminowego stosowania w badaniach klinicznych „niezdrowych” diet wiedza o związkach między sposobem żywienia a ryzykiem przewlekłych chorób niezakaźnych pochodzi w znacznym stopniu z prospektywnych badań kohortowych. Abstrahując od względów praktycznych, w nauce o żywieniu człowieka tego typu badania są wyżej w hierarchii dowodów niż w przypadku klasycznie rozumianej *evidence-based medicine*, a ich wyniki — skorygowane o czynniki zakłócające w postaci pozostałych elementów stylu życia — są stosowane do wnioskowania o przyczynowości [5, 6].

Z jednej strony, ze względu na złożoność interakcji między składnikami pokarmowymi, przeprowadzenie badań eksperymentalnych w odniesieniu do znacznej części zagadnień żywieniowych nie jest technicznie możliwe. Z drugiej strony, w badaniach kohortowych zazwyczaj uwzględnia się zróżnicowane grupy wiekowe i społeczne oraz zróżnicowanie aktywności fizycznej i palenia tytoniu, w związku z czym mają zasadniczą zaletę w postaci większej możliwości generalizacji ich wyników. Niemniej jednak poleganie przede wszystkim na dowodach nieeksperymentalnych nastroża trudności interpretacyjnych i jest źródłem wielu kontrowersji w nauce o żywieniu człowieka.

Fundamentalnym ograniczeniem obserwacyjnej epidemiologii żywienia jest fakt, że występowanie większości składników odżywczych w diecie jest ze sobą silnie skorelowane [7]. W tego typu badaniach uniemożliwia to *de facto* uzyskiwanie informacji o wyizolowanym wpływie poszczególnych składników na ryzyko choroby. Jak opisali to McGee i wsp. [8] na przykładzie związku diety z CAD: „Jeśli chcemy się dowiedzieć, czy dane zmienne żywieniowe [spożycie składników pokarmowych — przyp. aut.] jako grupa są predyktorem CAD, to używamy odpowiednich ku temu metod. Jeżeli z kolei interesuje nas interpretacja związku pojedynczej zmiennej żywieniowej z efektem zdrowotnym po skorygowaniu o pozostałe zmienne żywieniowe, to wówczas współliniowość

danych wydaje się problemem raczej strukturalnym niż matematycznym bez oczywistego rozwiązania [8]”.

Dodatkowo żywieniowe badania obserwacyjne są obarczone dużym błędem instrumentów pomiarowych oraz ograniczone do badania zakresów i rozkładów spożycia poszczególnych składników pokarmowych, występujących w dietach spożywanych zwyczajowo w badanych populacjach [9] — w przeciwieństwie do badań klinicznych nad kompleksowymi interwencjami żywieniowymi, w których możliwe jest osiągnięcie spożycia poszczególnych składników w ilościach znacznie odbiegających od zwyczajowego spożycia. Pozwala to potencjalnie na uzyskanie w badaniach klinicznych silniejszych związków między badanymi parametrami diety a efektami zdrowotnymi oraz zwiększa szansę na ich ujawnienie przy danej liczebności badanych grup. Należy mieć na uwadze, że zakresy spożycia części składników pokarmowych w badaniach kohortowych mogą nie obejmować fizjologicznego optimum ich zawartości w diecie, a zależność między tymi składnikami a analizowanymi efektami zdrowotnymi może nie być liniowa. Ewentualne stwierdzenie braku takich istotnych statystycznie zależności nie może być więc traktowane jako definitywny dowód na ich faktyczny brak.

Jako przykład dla tego zjawiska warto przywołać w tym miejscu słowa autorów *Malmö Diet and Cancer Study*, które uwzględniono w obu wcześniej cytowanych metaanalizach związku SFA–CAD [1, 2]: „[...] należy zwrócić uwagę, że tylko 1,2% populacji obecnego badania stosowała się do szwedzkich zaleceń żywieniowych w zakresie spożycia SFA (< 10% przyjmowanej energii). Ścisłe mówiąc, hipoteza SFA–CAD nie jest więc w pełni możliwa do przetestowania w tej populacji [10]”.

### **WIARYGODNOŚĆ METOD OCENY SPOŻYCIA SKŁADNIKÓW POKARMOWYCH**

Kolejnym aspektem istotnym z perspektywy interpretacji wyników badań z zakresu epidemiologii żywienia jest wiarygodność (ang. *validity*) stosowanych metod oceny spożycia składników pokarmowych. Zależność między oszacowanym spożyciem a rzeczywistym spożyciem ma kluczowe znaczenie dla uzyskiwanej siły analizowanego następnie związku czynnika żywieniowego z ryzykiem choroby [7].

W ujęciu epidemiologicznym metody oceny spożycia składników pokarmowych są w dużej mierze ograniczone do zwalidowanych kwestionariuszy częstotliwości spożycia (FFQ, *food frequency questionnaire*) i wielokrot-

nych, niezapowiedzianych, 24-godzinnych wywiadów żywieniowych lub kombinacji tych dwóch metod, przy czym FFQ jest najpowszechniej stosowaną metodą ze względu na generowanie najniższych kosztów [11]. Metoda kilkudniowego notowania bieżącego spożycia — stanowiąca większe obciążenie dla uczestnika badania i wymagająca większych nakładów pracy ze strony zespołu badawczego — jest wykorzystywana jako metoda referencyjna dla FFQ w badaniach walidacyjnych [12]. W przypadku badań epidemiologicznych o stosunkowo niewielkich wielkościach prób bywa ona — aczkolwiek niezmiernie rzadko — używana jako metoda oceny diety u wszystkich uczestników badania.

Walidacja FFQ optymalnie odbywa się w odniesieniu do tak zwanych biomarkerów odzysku składników odżywczych (ang. *recovery biomarkers*), dostarczających najdokładniejszych danych o rzeczywistym spożyciu. Ich zastosowanie jest ograniczone do oceny ilości dostarczonej energii (metoda podwójnie znakowanej wody) oraz spożycia białka, sodu i potasu (stężenie w zbiorce moczu odpowiednio azotu, sodu i potasu) [12]. Wszystkie niebiomarkerowe metody oceny spożycia składników pokarmowych charakteryzuje znaczący błąd systematyczny oraz losowy [7, 11, 12]. Wobec braku analogicznych biomarkerów odzysku dla pozostałych składników pokarmowych — w tym tłuszczu oraz poszczególnych rodzajów kwasów tłuszczowych — stopień tych błędów jest niemożliwy do oszacowania w odniesieniu do tych składników.

### WPŁYW METOD OCENY DIETY NA WYNIKI ŻYWIENIOWYCH BADAŃ EPIDEMIOLOGICZNYCH

Za minimalny dopuszczalny współczynnik korelacji między spożyciem danego składnika pokarmowego, oszacowanym za pomocą FFQ, a jego spożyciem oszacowanym metodą referencyjną uznaje się wartość na poziomie około 0,4, choć nie ma w tym zakresie żadnego konkretnego punktu odcięcia [13]. Teoretycznie współczynnik korelacji o wartości 0,4 dla danej metody oznaczałby, że rzeczywiste ryzyko względne o wartości 2,0 w badaniu z zastosowaniem tej metody wynosiłoby jedynie  $2^{0,4} = 1,32$  [14, 15].

Suma błędów systematycznych i losowych FFQ prowadzi do spłaszczenia nachylenia linii regresji i obserwowania słabszej niż rzeczywista zależności między spożyciem danego składnika pokarmowego a ryzykiem choroby [16]. Może to prowadzić do błędnego stwierdzenia braku istotnej statystycznie asocjacji i/lub niedoszacowaniem tego ryzyka.

Dobrze obrazują to wyniki badania EPIC-Norfolk — jednej z dwóch brytyjskich kohort paneuropejskiego badania *European Prospective Investigation Into Cancer*. Wyjątkowo uczestniczyło w nim 13 070 kobiet, wśród których zastosowano zarówno FFQ, jak i metodę 7-dniowego, bieżącego notowania informacji na temat spożywanej żywności. Na podstawie uzyskanych danych autorzy przeprowadzili badanie kliniczne obejmujące 168 przypadków raka sutka, porównując je z grupą kontrolną zdrowych kobiet dobranych celowo w stosunku 4:1. Porównano w nim zależność między ryzykiem wystąpienia choroby a spożyciem SFA oszacowanym dwoma metodami [17]. W przypadku FFQ nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności ( $p = 0,229$ ) oraz zanotowano niższe ryzyko względne ( $HR = 1,10$ ) niż w przypadku metody 7-dniowego bieżącego notowania ( $HR = 1,22$ ), w przypadku której stwierdzono wysoce istotną statystycznie zależność ( $p = 0,005$ ).

Warto dodać, że w niedawno opublikowanej analizie danych pochodzących z wszystkich kohort badania EPIC, obejmującej 337 327 kobiet, u których średni okres obserwacji wynosił 10,5 roku, zaobserwowano związek między spożyciem SFA a ryzykiem raka sutka  $ER^+PR^+$  i  $HER2$  [18]. Także w trwającym 20 lat badaniu 88 804 kobiet — *Nurses' Health Study II* — zaobserwowano związek między spożyciem tłuszczu pochodzenia zwierzęcego w wieku przed menopauzą z późniejszym ryzykiem raka sutka u kobiet [19].

### NASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE I CAD — PRZYCZYNY KONTROWERSJI

W dwóch metaanalizach dotyczących związku spożycia SFA z ryzykiem CAD i CVD ogółem nie zaobserwowano statystycznie istotnych zależności między zawartością SFA w diecie a tym ryzykiem [1, 2]. Aby zilustrować kontrowersje, jakie wzbudziły ich publikacje, warto przywołać fakt, że — w odniesieniu do chronologicznie pierwszej metaanalizy Siri-Tarino i wsp. [1] — *American Journal of Clinical Nutrition* opublikował pełen krytyki artykuł Stamlera [20] i dwa listy do redakcji, natomiast w *Annals of Internal Medicine* zamieszczono aż dziesięć takich listów w odpowiedzi na drugą z kolei metaanalizę Chowdhury'ego i wsp [2].

W odpowiedzi 7 z 16 badań uwzględnionych w publikacji Siri-Tarino i wsp. oraz 6 z 20 w pracy Chowdhury'ego i wsp. oszacowane względne ryzyko CAD w grupach o najwyższym spożyciu SFA zostało skorygowane o osoczowe stężenia lipidów, co jest nadmierną korekcją

(ang. *overadjustment*) i błędnym potraktowaniem stężeń lipidów jako czynnika zakłócającego zależności między spożyciem SFA a ryzykiem CAD [21]. W związku z tym, że wzrost spożycia SFA powoduje wzrost osoczowego stężenia cholesterolu [22], a ryzyko CAD zwiększa się wraz z wyższymi wartościami osoczowych stężeń cholesterolu [23], stężenia lipidów są częścią związku przyczynowo-skutkowego zależności SFA–CAD. Są one więc mediatorem tej zależności, a uwzględnienie w modelu statystycznym mediatora jako czynnika zakłócającego prowadzi do osłabienia siły obserwowanej asocjacji [21].

Dodatkowo w około połowie badań uwzględnionych w metaanalizie Siri-Tarino i wsp. i około 1/3 badań w metaanalizie Chowdhury'ego i wsp. zastosowano pojedynczą ocenę sposobu żywienia w czasie 24 godzin lub inną niezwalidowaną metodę. Pojedynczy 24-godzinny wywiad żywieniowy nie pozwala na uzyskanie wiarygodnych danych o zwyczajowym sposobie żywienia poszczególnych uczestników badania [24]. Uniemożliwia to odpowiednio precyzyjne oszacowanie spożycia składników pokarmowych, szczególnie w odniesieniu do populacji o mało zróżnicowanym spożyciu danego składnika, co dotyczy większości populacji uwzględnionych w obu metaanalizach w kontekście SFA [21]. Wywołuje to zjawisko określane jako atenuacja (ang. *attenuation*) [25] lub błąd rozrzedzenia regresji (ang. *regression dilution bias*) [26], systematycznie osłabiające siłę obserwowanej asocjacji. W badaniach nad związkiem diety z osoczowymi stężeniami lipidów, w których zastosowano metodę pojedynczego 24-godzinnego wywiadu żywieniowego, nie wykazano jego istnienia, co jest sprzeczne z pozostałymi dowodami uzyskanymi na podstawie poprawnie przeprowadzonej oceny sposobu żywienia [27]. Zerowe wyniki dyskutowanych metaanaliz mogą więc być częściowo efektem rozrzedzenia regresji.

Nawet wykazanie zależności między kompozycją kwasów tłuszczowych zwyczajowej diety a osoczowymi stężeniami lipidów również jest obarczone znaczącymi metodologicznymi trudnościami [28]. Mimo że w badaniach klinicznych typu *metabolic ward studies*, ze ściśle kontrolowanymi dietami o znanej zawartości poszczególnych grup kwasów tłuszczowych, jednoznacznie dowiedziono hipercholesterolemicznego wpływu SFA [22], to nie odnotowano tej asocjacji w przekrojowych analizach badań *Framingham*, *Tecumseh* i *Zutphen* [29–31]. Już Ancel Keys — „ojciec chrzestny” hipotezy lipidowej etiologii miażdżycy — wykazał, że wewnątrzsobnicza wariancja spożycia kwasu palmitynowego (z grupy SFA)

jest ponad dwa razy większa niż wariancja międzysobnicza (na podstawie dwóch pomiarów) [32]. W odniesieniu do stężeń cholesterolu osób na diecie o stosunkowo stałej kompozycji Keys odnotował wewnątrzsobnicze odchylenie standardowe na poziomie około połowy całkowitego odchylenia standardowego [32]. Obserwacje te ukazują skalę zmienności wewnątrzsobniczej w odniesieniu do spożycia SFA i stężeń lipidów, ze wzrostem której zwiększa się wartość błędu i zmniejsza siła obserwowanej korelacji. Dodatkowymi źródłami błędów są: 1) błędne identyfikowanie spożywanych produktów w tabelach wartości odżywczej, 2) rozbieżność między zawartością składników pokarmowych w spożytych produktach a uśrednionymi wartościami w tabelach, 3) błędy w oszacowaniu wielkości porcji, 4) błędne zapamiętywanie lub zapisywanie spożywanych produktów przez uczestników badania i 5) różnice między dietą ocenianą w momencie badania stężenia cholesterolu a dietą w ostatnich 2–4 tygodniach [33].

Należy zwrócić uwagę, że przy założeniu utrzymywania stałej masy ciała zmniejszone spożycie SFA oznacza zwiększone spożycie innych składników odżywczych dostarczających energii. W analizie efektów zdrowotnych kalorycznych składników diety powinien być zatem uwzględniony tak zwany efekt substytucji przez inne kaloryczne składniki — nie miało to miejsca w omawianych metaanalizach. Nie były one jedynymi próbami systematycznego opisanego dostępnymi badaniami związku SFA–CAD. W 2009 roku została opublikowana zbiorcza analiza (ang. *pooled analysis*) 11 badań autorstwa Jakobsen i wsp. [34] dotycząca związku poszczególnych rodzajów kwasów tłuszczowych z ryzykiem CAD, z uwzględnieniem efektu substytucji. Zaobserwowano w niej, że zamiana 5% przyjmowanej energii z SFA na wielonienasycone kwasy tłuszczowe wiązała się z niższym o 26% ryzykiem zgonu w wyniku CAD (HR = 0,74; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,61–0,89) [34]. Jest to wynik spójny z wynikami badań klinicznych, w których dowiedziono skuteczności substytucji SFA przez omega 6 w obniżaniu ryzyka CAD [35].

Nasycone kwasy tłuszczowe w diecie mogą zastępować zarówno węglowodany złożone, nienasycone kwasy tłuszczowe, białko roślinne, jak i kwasy tłuszczowe *trans* lub węglowodany pochodzące z wysoko przetworzonych produktów. W przypadku dwóch ostatnich składników substytucja nimi SFA może prowadzić do gorszych efektów zdrowotnych niż pozostanie przy większym spożyciu SFA [26, 27]. Biorąc pod uwagę fakt, że badania



uwzględnione w obu metaanalizach przeprowadzono w krajach zachodnich, jest prawdopodobne, że część ich uczestników spożywających stosunkowo mało SFA mogła się jednocześnie cechować stosunkowo dużym spożyciem kwasów tłuszczowych *trans* i/lub węglowodanów pochodzących z wysoko przetworzonych produktów. Mogło się to przyczynić do zmniejszenia siły analizowanej asocjacji.

O ile dowody na bardziej szkodliwy niż SFA wpływ kwasów tłuszczowych *trans* na ryzyko CAD są spójne [2, 22, 36], o tyle efekt substytucji SFA poszczególnymi rodzajami węglowodanów nie jest dobrze poznany. Autorzy dostępnych badań sugerują negatywny wpływ węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym na ryzyko CAD i protekcyjny wpływ węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym w porównaniu z SFA [37, 38]. Obrazuje to złożoność możliwych efektów zastosowania różnych sposobów żywienia o zróżnicowanej zawartości SFA zależnie od składników odżywczych.

## PODSUMOWANIE

W artykule opisano najnowsze doniesienia dotyczące związku spożycia SFA z ryzykiem CAD. Omówiono podstawowe kwestie metodologiczne z zakresu epidemiologii żywienia oraz przyczyny zaistniałych kontrowersji.

Ancel Keys już w 1967 roku przewidział problemy współczesnej epidemiologii żywienia, pisząc: „Starania opisania z jakąkolwiek wiarygodnością spożycia składników pokarmowych istotnych dla stężeń lipidów oraz progresji miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca na poziomie jednostki w kulturowo homogenicznej populacji są jałowe. Ten wniosek dotyczy, co prawda, metod stosowanych dotychczas, ale metody nie są niczemu winne; to spontaniczna zmienność jednostek jest nieuniknionym ograniczeniem. Zaakceptowanie tego zasadniczego faktu zaoszczędzi wiele zmarnowanego wysiłku i bezcelowych sporów [39]”. Keys dodał jednak w bardziej optymistycznym tonie: „Żadne z powyższych nie jest wyrazem dezaprobaty dla epidemiologii żywieniowej — musimy po prostu używać tego narzędzia z mniej naiwnymi oczekiwaniami. Ta dziedzina potrzebuje znacznie więcej i znacznie bardziej wysublimowanych starań [39]”.

W kontekście udowodnienia **bezpośredniego** związku między spożyciem SFA a ryzykiem CAD te słowa pozostają w dalszym ciągu aktualne, choć przedmiotem debaty może być pytanie, czy cel ten nie został w pewnym sensie osiągnięty przez analizę zbiorczą Jakobsen i wsp. [34]. Niewykluczone, że w związku z opisanymi w ni-

niejszej pracy ograniczeniami epidemiologii żywienia dostarczenie definitywnych, bezpośrednich dowodów na istnienie tego związku nigdy nie nastąpi. Część autorów sugeruje niezbędność dwuetapowego podejścia do oceny hipotezy SFA–CAD w postaci analizy wpływu SFA na stężenia lipidów i oddzielnej oceny wpływu stężeń lipidów na ryzyko CAD [7, 40]. W tym modelu wyniki badań potwierdzające tę hipotezę są spójne [22, 23].

Istnieją również wysoce sugestywne dowody pośrednie na jej poparcie. Pierwszym z nich jest obniżenie współczynników umieralności na CVD w krajach, w których nastąpiła redukcja spożycia SFA [41], w tym w Polsce [42]. Drugim jest bardzo niska zapadalność na CAD — określana jako *virtually non-existent* — na obszarach, na których zwyczajowa dieta zawiera 2–2,5 razy mniej tłuszczu niż dieta mieszkańców krajów zachodnich, co automatycznie przekłada się na bardzo małe spożycie SFA. Przykładem są wiejskie terytoria Chin, gdzie średnie osoczowe stężenia cholesterolu całkowitego wynosiły około 135 mg/dl [42, 43]. Na korzyść hipotezy SFA–CAD przemawia również skuteczność programu Ornisha [44] w leczeniu tej choroby. Polega on na zastosowaniu niskotłuszczowej, prawie pozbawionej produktów pochodzenia zwierzęcego diety, w połączeniu z zaprzestaniem palenia i technikami relaksacyjnymi. Taka kompozycja diety, obejmująca praktycznie najniższą osiągalną zawartość SFA, umożliwia obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) o 36% w czasie 4 tygodni i jest jedynym znanym żywieniowym sposobem cofania zmian miażdżycowych [45]. Należy zaznaczyć, że w związku z kompleksowością modyfikacji sposobu żywienia za skuteczność programu Ornisha [45] odpowiadają najprawdopodobniej zróżnicowane mechanizmy, a znaczne obniżenie spożycia SFA jest tylko jednym z nich. Jednocześnie jest to ogólna obserwacja, którą można poczynić na temat wpływu SFA na zdrowie — w każdym przypadku ich spożycie jest tylko częścią szerszej interwencji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B. i wsp. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 535–546.
2. Chowdhury R., Warnakula S., Kunutsor S. i wsp. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 160: 398–406.
3. Time Magazine 2014; 183 (24). Dostępne na: <http://time.com/magazine/south-pacific/2864439/june-23rd-2014-vol-183-no-24-asia-europe-middle-east-and-africa-south-pacific>. Dostęp: 23.06.2014.
4. Dostępne na: [http://www.hsph.harvard.edu/news/features/saturated-or-not-does-type-of-fat-matter/?utm\\_source=SilverpopMailin](http://www.hsph.harvard.edu/news/features/saturated-or-not-does-type-of-fat-matter/?utm_source=SilverpopMailin)

- g&utm\_medium=email&utm\_campaign=HSPH+Update+April+2014+--+Friends+%281%29&utm\_content. Dostęp 13.12.2014.
5. Blumberg J., Heaney R.P., Huncharek M. i wsp. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutr. Rev.* 2010; 68: 478–484.
  6. Mann J.I. Evidence-based nutrition: does it differ from evidence-based medicine? *Ann. Med.* 2010; 42: 475–486.
  7. Sempos C.T., Liu K., Ernst N.D. Food and nutrient exposures: what to consider when evaluating epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 1330S–1338S.
  8. McGee D., Reed D., Yano K. The results of logistic regression analyses when the variables are highly correlated: an empirical example using diet and CHD incidence. *J. Chronic Dis.* 1984; 37: 713–719.
  9. Gibson R. Validity in dietary assessment methods. W: Principles of nutrition assessment. Wyd. 2. Oxford University Press, New York 2005: 149–167.
  10. Wallström P., Sonestedt E., Hlebowicz J. i wsp. Dietary fiber and saturated fat intake associations with cardiovascular disease differ by sex in the Malmö Diet and Cancer Cohort: a prospective study. *PLoS One* 2012; 7: e31637.
  11. Willett W., Sampson L. Food frequency methods. W: Nutritional epidemiology. Wyd. 3. Oxford University Press, New York 2012: 79–89.
  12. Thompson F.E., Subar A.F. Dietary assessment methodology. W: Nutrition in the prevention and treatment of disease. Wyd. 3. Waltham and San Diego Academic Press, London 2012: 6–46.
  13. Freedman L.S., Commins J.M., Moler J.E. i wsp. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for energy and protein intake. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180: 172–188.
  14. Kipnis V., Izmirlian G. The impact of categorization of continuous exposure measured with error [abstract]. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: S28.
  15. Fraser G.E., Yan R. A multivariate method for measurement error correction using pairs of concentration biomarkers. *Ann. Epidemiol.* 2007; 17: 64–73.
  16. Kipnis V., Midthune D., Freedman L. i wsp. Bias in dietary-report instruments and its implications for nutritional epidemiology. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 915–923.
  17. Bingham S.A., Luben R., Welch A. i wsp. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003; 362: 212–214.
  18. Sieri S., Chiodini P., Agnoli C. i wsp. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106: pii: dju068.
  19. Farvid M.S., Cho E., Chen W.Y. i wsp. Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 145: 255–265.
  20. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 497–499.
  21. Scarborough P., Rayner M., van Dis I. i wsp. Meta-analysis of effect of saturated fat intake on cardiovascular disease: over adjustment obscures true associations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 458–459.
  22. Clarke R., Frost C., Collins R. i wsp. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br. Med. J.* 1997; 314: 112–117.
  23. Prospective Studies Collaboration; Lewington S., Whitlock G., Clarke R. i wsp. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
  24. Kromhout D., Geleijnse J.M., Menotti A. i wsp. The confusion about dietary fatty acids recommendations for CHD prevention. *Br. J. Nutr.* 2011; 106: 627–632.
  25. Kannel W.B., Gordon T. The Framingham Diet Study: diet and the regulation of serum cholesterol. W: The Framingham Study — an epidemiological investigation of cardiovascular disease. US Department of Health, Education, and Welfare, PHS, NIH Washington 1970: 26–37.
  26. Nichols A.B., Ravenscroft C., Lamphiear D.E. i wsp. Daily nutritional intake and serum lipid levels. The Tecumseh Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976; 29: 1384–1392.
  27. Beaton G.H., Milner J., Corey P. i wsp. Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1979; 32: 2546–2559.
  28. Kromhout D. Body weight, diet and serum cholesterol in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (The Zutphen Study). *Am. J. Clin. Nutr.* 1983; 38: 591–598.
  29. Keys A. Dietary survey methods in studies on cardiovascular epidemiology. *Voeding* 1965; 26: 464–483.
  30. Jacobs D.R. Jr, Anderson J.T., Blackburn H. Diet and serum cholesterol — do zero correlations negate the relationship? *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 77–87.
  31. Jakobsen M.U., O'Reilly E.J., Heitmann B.L. i wsp. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1425–1432.
  32. Liu K., Stamler J.S., Dyer A. i wsp. Statistical methods to assess and minimize the role of intra-individual variability in obscuring the relationship between dietary lipids and serum cholesterol. *J. Chronic Dis.* 1978; 31: 399–418.
  33. Clarke R., Shipley M., Lewington S. i wsp. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 341–353.
  34. Jakobsen M., Dethlefsen C., Joensen A.M. i wsp. 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: 1764–1768.
  35. 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.
  36. Mozaffarian D., Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009; 63 (supl. 2): S22–S33.
  37. Liu S., Willett W.C., Stampfer M.J. i wsp. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1455–617.
  38. Jakobsen M.U., Dethlefsen C., Joensen A.M. i wsp. 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: 1764–1768.
  39. Keys A. Dietary epidemiology. *Am. J. Clin. Nutr.* 1967; 20: 1151–1157.
  40. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation* 1989; 80: 1070–1078.
  41. Pedersen J.I., James P.T., Brouwer I.A. i wsp. The importance of reducing SFA to limit CHD. *Br. J. Nutr.* 2011; 106: 961–963.
  42. Zatonski W.A., Willett W. Changes in dietary fat and declining coronary heart disease in Poland: population based study. *Br. Med. J.* 2005; 331: 187–188.
  43. Campbell T.C., Parpia B., Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 18T–21T.
  44. Ornish D., Scherwitz L.W., Billings J.H. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001–2007.