

Fettintag och kardiovaskulär hälsa – är vi helt felinformerade?



GÖRAN BERGLUND, professor
goran.berglund@med.lu.se

PETER M NILSSON, docent, uni-
versitetslektor

MARGRÉT LEÓSDÓTTIR, ST-läkare,

doktorand; samtliga
institutionen för kliniska
vetenskaper, Malmö, Lunds
universitet, Universitetssjuk-
huset MAS, Malmö

Under de senaste tre decennierna har hela västvärlden rekommenderats äta mindre av såväl totalfett som mättat fett för att undvika hjärt-kärlsjukdom och cancer. Grunden har varit ett antal observationsstudier som visade att befolkningsgrupper med höga intag av mättat fett löpte hög risk för hjärt-kärlsjukdom och ökad dödlighet. Andra studier visade att man genom att sänka intaget av mättat fett under kort tid (veckor, månader) kunde sänka serumkolesterol, den faktor man ansett vara länken mellan mättat fett i kosten och risk för hjärt-kärlsjukdom. På dessa vetenskapliga grunder har det bedrivits en intensiv kampanj för att minska mättat fett i kosten i primärpreventivt syfte. Även om vissa forskare ifrågasatt grunderna har de stora vetenskapliga sammanslutningarna och nationella ansvariga organen varit eniga, och budskapet har kraftfullt trumats igenom.

Inget stöd för att högt fettintag är farligt

De senaste svenska kostrekommendationerna från 2005 (<http://www.slv.se>) säger: Totalintaget av fett bör begränsas till 25–35 energiprocent och intaget av mättat fett plus transfett till omkring 10 procent av energiintaget. De amerikanska riktlinjerna för förebyggande av hjärt-kärlsjukdom är mycket snarlika [1].

Senare års forskning har emellertid inte kunnat stödja hypotesen att vare sig höga intag av totalfett eller av mättat fett är farliga. Harvardgruppen har i en serie studier [2, 3] visat att högt intag av vare sig totalfett eller mättat fett var associerat med risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. I Malmö har vi visat närmast identiska fynd som i Harvardgruppens studier vad gäller effekter av totalt energiintag och fettintag baserat på prospektiva data från Malmö Kost Cancer, en stor befolkningsstudie (n=28 098) med en kostregistrering vid baslinjeundersökningen 1992–1996 [4–6]. Populationsbaserade studier av intag av totalfett respektive mättat fett i relation till risken att utveckla bröstcancer [7] och koloncancer [8] har inte heller kunnat påvisa ett signifikant positivt risksamband.

Nyligen presenteras tre publikationer baserade på samma amerikanska kvinnoprojekt – The Women's Health Initiative (WHI). Hela 19 000 kvinnor minskade sitt intag av fett från i medeltal 38 procent till 29 procent under åtta år. Även intaget av mättat fett sjönk signifikant: 3 procent jämfört med intaget i kontrollgruppen. Förändringen påverkade dock inte risken för bröstcancer [9], tjocktarmscancer [10] eller hjärt-kärlsjukdom

»Redan här tycker man att epidemiologer och näringsexperter borde ha reagerat på den osannolikt höga förklaringsgraden.«

[11]. Resultaten är i linje med de tidigare nämnda observationsstudierna från Harvard och Malmö: andelen fett i kosten förefaller inte påverka risken för dessa allvarliga sjukdomar.

Syftet med denna artikel är att beskriva de viktigaste studierna som belyser sambandet mellan fettintag och allvarlig sjukdom, här huvudsakligen exemplifierad med hjärt-kärlsjukdom. För att ge läsaren en balanserad bild, presenterar vi grundbulten för fetthypotesen – Seven Countries-studien – och senare tids observations- och interventionsstudier något mer i detalj.

Bevisen för och emot hypotesen

Observationsstudier. Det huvudsakliga underlaget för den nu dominerande uppfattningen i vetenskapssamhället vad gäller fettintag och hjärt-kärlsjukdom kommer ursprungligen från den välkända Seven Countries-studien. Denna ekologiska studie genomfördes under 1960- och 1970-talen i Europa av en ytterst imponerande grupp av epidemiologer, inkluderande Ancel Keys, Matti Karvonen, Henry Blackburn m fl.

Resultaten av 15 års uppföljning publicerades 1986 [12]. De visade att kvoten mellan intaget av enkelomättat och mättat fett förklarade 85 procent av all död, 96 procent av all krans-kärlssjukdom och 55 procent av all cancer; detta även sedan man tagit hänsyn till individernas ålder, blodtryck, kolesterol och rökvanor. Redan här tycker man att epidemiologer och näringsexperter borde ha reagerat på den osannolikt höga förklaringsgraden.

Studiens syfte var att studera sambandet mellan näringsämnen som bidrar till energiintaget och död totalt samt död i krans-kärlssjukdom, stroke och cancer. Studiegrupperna bestod av 15 grupper av 40–59-åriga män, totalt 11 579 män. Vid elva centra inbjöds alla män i en liten by i respektive land: i Holland en stadsbefolkning; i USA och i Rom män som arbetade vid järnvägen och slutligen i Serbien män som var anställda vid ett stort jordbrukskollektiv. Studiegruppen kan inte sägas representera en europeisk befolkning i allmänhet. Metoderna för kostbestämning är tankeväckande. Man lät 30–50 män i varje by genomgå en bestämning av kostintaget, dvs inta-

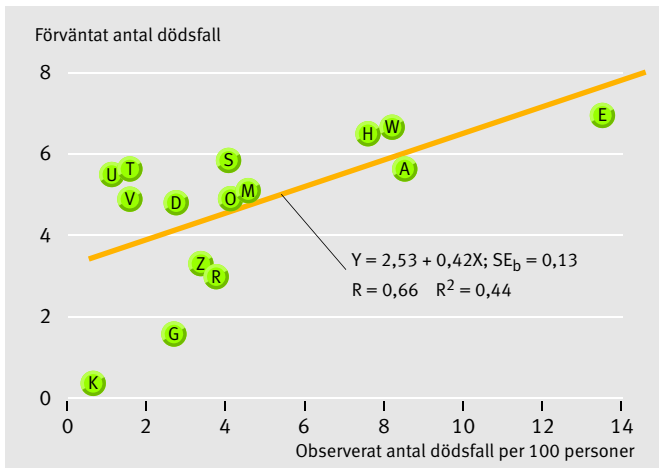
SAMMANFATTAT

Nya resultat från primärpreventiva interventionsstudier med långvarig sänkning av kostintag av såväl totalfett som mättat fett visar ingen signifikant effekt på risken att insjukna i cancer eller hjärt-kärlsjukdom. Fynden är i linje med en längre tids samlade observationsstudier.

Gällande kostrekommendationer för prevention och behandling av t ex hjärt-kärlsjukdom säger enhälligt att

befolkningen kraftigt bör sänka sitt intag av fett, framför allt intaget av mättat fett och transfetter.

Vi behöver nu en ny vetenskaplig debatt och strukturerade systematiska analyser av hela det publicerade underlaget för sambandet mellan fettintag och allvarliga sjukdomar som cancer och hjärt-kärlsjukdom. Först då kan nya, vetenskapligt grundade rekommendationer utarbetas.



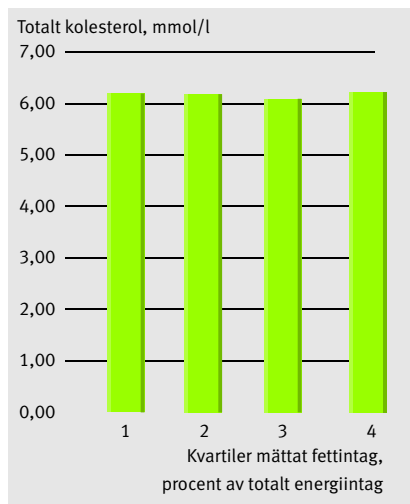
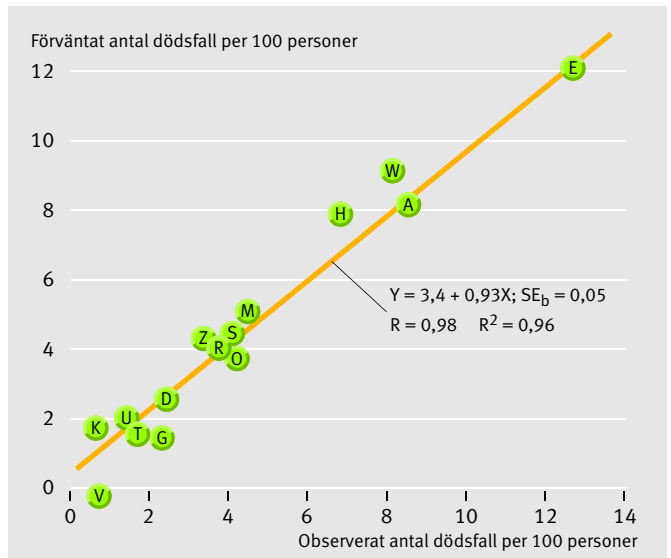
Figur 1. Resultat från Seven Countries-studien. Figuren ovan visar sambandet mellan observerad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom per 100 män (X) och predicerad dödlighet (Y) från en multipel regressionsanalys med kvoten mellan enkelomättat och mättat fettintag. Figuren till höger visar samma samband när man justerar för ålder, BMI, systoliskt blodtryck, serumkolesterol och antalet cigaretter per dag. Bokstäverna i cirklarna identifierar kohorterna: A: amerikanska järnvägsarbetare, C: Crevalcore, Italien, D: Dalmatien, Jugoslavien, E: Östra Finland, G: Korfu, Grekland, H: Zutphen, Holland, K: Kreta, Grekland, M: Montegeorgio, Italien, R: Rom, järnvägsarbetare, S: Slovenien, Jugoslavien, T: Tamashimari, Japan, W: Västra Finland, U: Us-huka, Japan, V: Velika Krsna, Jugoslavien, Z: Zrenjanin, Jugoslavien.

get bestämdes endast för totalt runt 500 män. Kostbestämningssmetoderna varierade mellan centra. Dessa intagsdata relaterades sedan till 15-årsdödligheten i de elva grupperna.

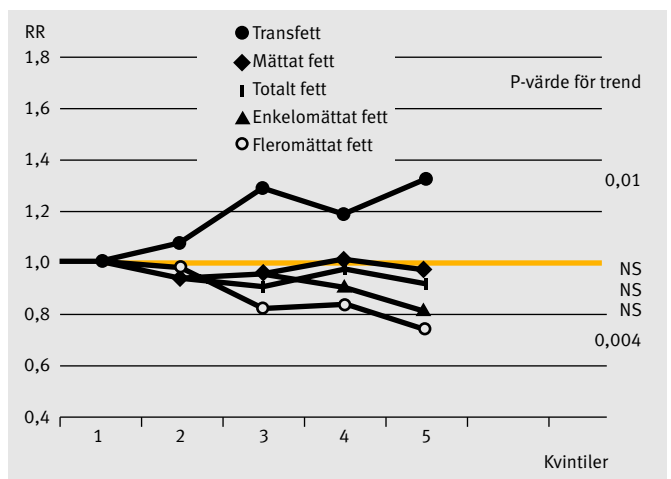
Figur 1 visar sambandet mellan den observerade risken att dö i kranskärlsjukdom och den predicerade risken från kvoten mellan enkelomättat och mättat fettintag (vänstra bilden) och samma kvot samt riskfaktorerna ålder, BMI, systoliskt blodtryck, serumkolesterol och antal cigaretter per dag, i de deltagande kohorterna (bilden till höger). Enbart kvoten mellan enkelomättat och mättat fettintag förklarade 44 procent, och efter justering för ovanstående riskfaktorer förklarade denna enda faktor således 96 procent av risken att dö i kranskärlsjukdom. För forskare som arbetar med epidemiologiska samband ter sig dessa siffror som obegripligt höga. Trots detta har fynden blivit den kanske viktigaste basen för gällande kostrekommendationer i hela västvärlden. Kvoten förklarar alltså lika mycket av risken att dö i hjärt-kärlsjukdom som samtliga nio faktorer i INTERHEART-studien [13].

Även om heterogeniteten i intag i Seven Countries-studien kan ses som en fördel överväger den ekologiska designens svagheter. Det är ganska självklart att ett stort antal faktorer av betydelse för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom skiljer mellan t ex Grekland och Finland. Faktorer som inte har mätts i Seven Countries-studien är t ex livsstilsfaktorer eller genetiska faktorer.

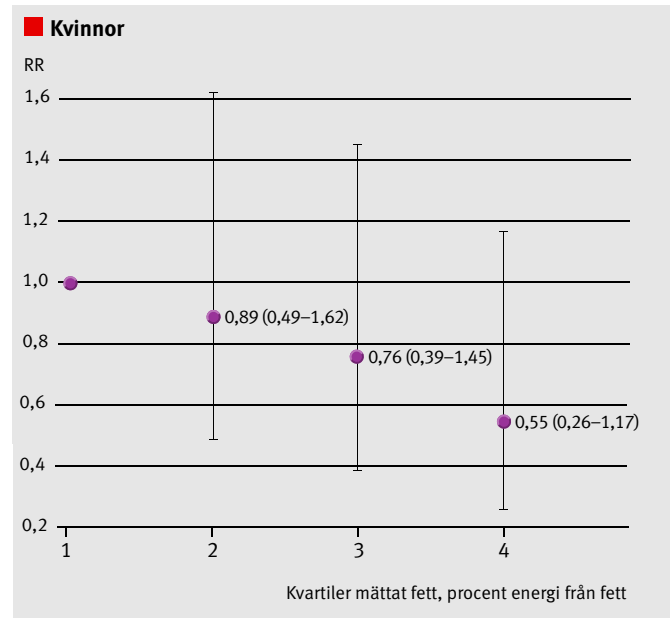
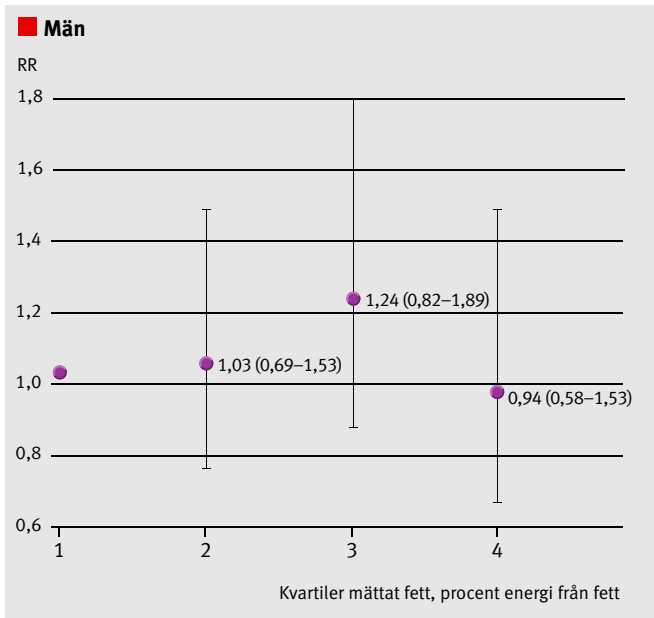
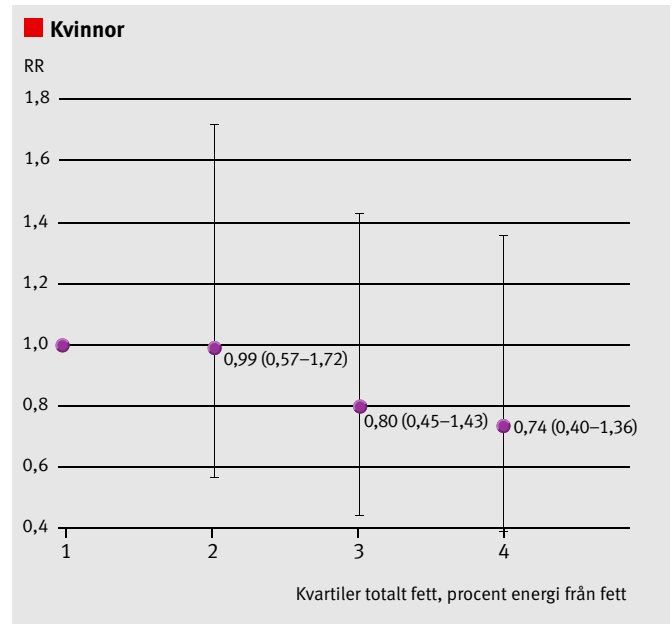
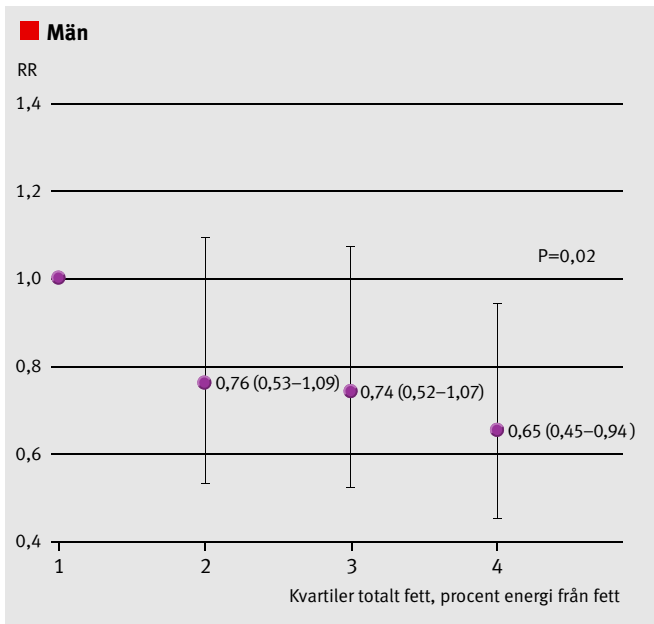
En viktig länk i beviskedjan är det påstådda sambandet mellan högt fettintag och högt serumkolesterol. Sambandet stöds av ett antal korta interventionsstudier, där man med sänkning av framför allt mättat fett i kosten kunnat visa en liten till måttlig sänkning av serumkolesterol [14]. I stora epidemiologiska studier har man dock inte kunnat påvisa ett sådant samband. Figur 2 visar just sambandet mellan intag av mättat fett (energijusterat) och serumkolesterol i Malmö Kost Cancer-studien [opubl data]. I denna stora studie, där fettintaget skattats med en metod med god validitet jämfört med andra



Figur 2. Samband mellan intag av mättat fett (energijusterat) och serumkolesterol inom Malmö Kost Cancer-studiens kardiologiska del (n=5 511).



Figur 3. Resultat från Nurses' Health-studien. Sambandet mellan relativ risk (RR) för hjärt-kärlsjukdom och kvintiler av energijusterat intag av transfett, mättat fett, totalt fett, enkelomättat fett och fleromättat fett. Justerat för övriga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom samt för övriga kategorier av fettintag [3].



Figur 4. Totalt intag av fett (energijusterat) i Malmö Kost Cancer-studien och risken att dö i hjärt-kärlsjukdom för män och kvinnor. Risken är justerad för ålder, rökning, alkoholintag, socioekonomisk status, fiberintag, BMI och systoliskt blodtryck.

enkla kostmetoder [15], finns inte ens antydning till samband. Fetthypotesens tillskyndare har förklarat att detta tillkortakommande beror på att både fettintag och serumkolesterol mäts med oprecisa metoder, vilket leder till en underskattning av det sanna sambandet (en »utspädningsbias«). Underrapportering av fettintaget är en felkälla i studier av detta slag. Variationen i fettintag i Malmöstudien är dock avsevärd. En alternativ förklaring kan i stället vara att fettintaget inte är en stark, långsiktig determinant av serumkolesterol, beroende på levermetabolismens stora förmåga att ta hand om variationer i fetttillförseln.

Harvardgruppen presenterade i början av 2000-talet två mycket stora, prospektiva observationsstudier: en på män, The Health Professionals' Follow-up Study [2], och en på kvinnor,

The Nurses' Health Study [3]. I båda relaterade man fettintag till risken att utveckla framtida hjärt-kärlsjukdom. Studiernas resultat var samstämmiga. Efter statistisk justering för andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom konkluderade man följande

- Inget samband fanns mellan totalt fettintag och risk.
- Inget signifikant samband fanns mellan mättat fettintag och risk.
- Negativt samband fanns mellan intag av fleromättat fett och risk.
- Positivt samband fanns mellan transfettsintag och risk.

För enkelomättat fett och risk för hjärtsjukdom var resultaten olika i de två studierna: negativt samband bland män och inget

signifikant samband bland kvinnor. Resultaten illustreras i Figur 3 gällande fynden i Nurses' Health-studien.

Fynden i analyserna i Malmö Kost Cancer-studien [5] är helt i linje med dem från Harvardgruppen. Även denna studie baseras på en stor prospektiv observationsstudie med högt genomsnittligt fettintag (39 energiprocent) och stor variation, lång uppföljning (6,6 år) och följaktligen många kardiovaskulära händelser och hög statistisk styrka att påvisa kliniskt betydelsefulla samband. Vi finner inget statistiskt signifikant samband mellan totalt eller mättat fettintag (procent av energiintaget från respektive fett) och dödlighet i kranskärlssjukdom, vilket illustreras i Figur 4. Som framgår snarast minskar dödligheten i kranskärlssjukdom vid högre energijusterat intag av fett, signifikant vad gäller totalfettintag hos män.

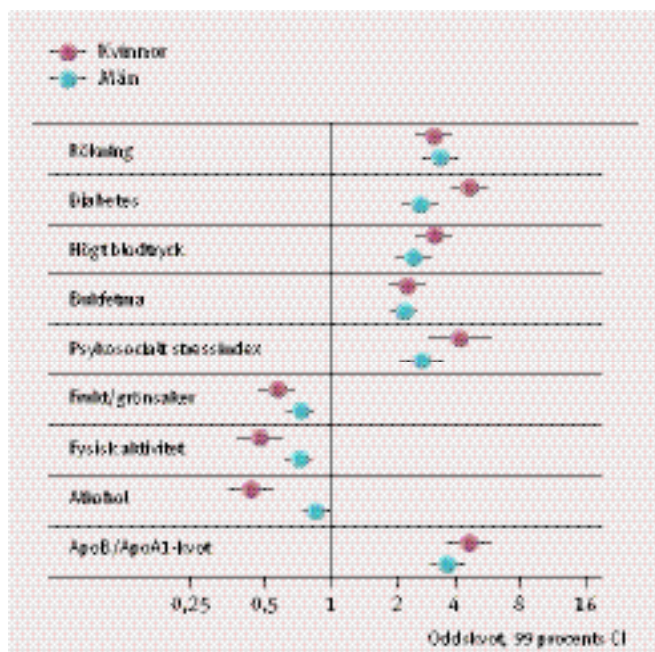
De stora, väldesignade observationsstudier som publicerats under de senaste åren visar således en ganska enhetlig bild. Totalt fettintag och intag av mättat fett har inte kunnat visas ha något samband med risk för hjärt-kärlsjukdom. Dessa fynd är gjorda i stora studier med så hög statistisk styrka att flertalet mätta riskfaktorer för kranskärlssjukdom, som rökning, blodtryck, LDL-kolesterol, BMI, glukosmetabola variabler, ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom, lågt socioekonomiskt index och självupplevd psykosocial stress, har fallit ut som oberoende riskfaktorer för kranskärlssjukdom – men inte fettintagsvariablerna!

INTERHEART-studien [13], en mycket stor fall-kontrollstudie av över 15 000 patienter med hjärtinfarkt i 52 länder, publicerades 2004. Nio modifierbara faktorer kunde förklara över 90 procent av risken att få hjärtinfarkt, bland dessa faktorer fanns högt intag av frukt och grönsaker som skyddsfaktor (Figur 5). Totalt intag av fett eller mättat fett föll inte ut som en signifikant riskfaktor [13], trots att grunddata om fettintag registrerats i en enkel kostenkät i alla deltagande länder [Yusuf S, pers medd; 2006].

Interventionsstudier. Tre analyser av betydelsen av att sänka fettintaget för risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, bröstcancer eller tjocktarmscancer presenterades helt nyligen [9-11]. Analyserna stammar från Women's Health Initiative Dietary Modification Trial, där 19 541 postmenopausala kvinnor randomiserades till att sänka det totala fettintaget till under 20 procent av det totala energiintaget och att öka intaget av frukt/grönsaker och fibrer, medan 29 294 utgjorde en kontrollgrupp utan egentlig dietintervention. Båda grupperna följdes upp under 8,1 år.

I interventionsgruppen insjuknade 1 000 kvinnor i kranskärlssjukdom, 434 i stroke och totalt 1 357 i hjärt-kärlsjukdom, dvs antalet fall är större än i alla andra interventionsstudier med fettinskränkning i kosten som mål [11]. Totalintaget av fett sjönk med 8 procent och av mättat fett med 3 procent; intaget av frukt/grönsaker och fibrer steg signifikant i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Ingen statistiskt signifikant skillnad kunde ses i risken att insjukna i kranskärlssjukdom eller stroke mellan interventions- och kontrollgrupperna (Figur 6). Inte heller risken för bröstcancer [9] eller tjocktarmscancer [10] påverkades signifikant. Denna enda, stora, långa och kontrollerade interventionsstudie är viktig för beviskedjan vad gäller fettintagets betydelse för allvarlig sjukdom.

Metaanalyser. Två metaanalyser, baserade på Cochrane och andra stora databaser, om samband mellan ändring av fettintag och risk för hjärt-kärlsjukdom, har publicerats av samma intressegrupp av dietister (UK Heart Health and Thoracic Dietitians Interest Group). Den första [16] inkluderade enligt förfat-



Figur 5. Effekt av potentiellt modifierbara riskfaktorer för hjärtinfarkt i INTERHEART-studien [13].

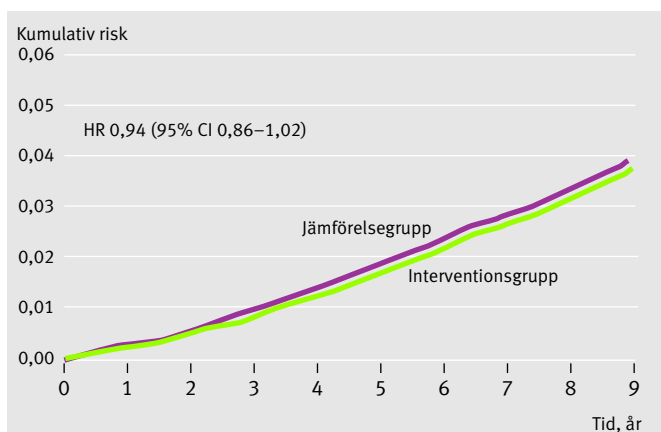
tarna randomiserade, kontrollerade interventionsstudier av friska, vuxna deltagare, där fett och/eller kolesterolintag förändrades under minst sex månader. Man kunde inte påvisa någon effekt av förändring i fettintag vad gäller död totalt eller död i hjärt-kärlsjukdom. Man fann en signifikant reduktion i totala hjärthändelser, som dock försvann när Oslostudien, som adderade omega-3-fettsyror till kosten, togs bort. De studier som bidrog med flest fall innehöll enbart patienter med redan etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Den andra studien [17] är egentligen bara en uppdatering av den första studien till och med 2005. Konklusionerna i denna senare metaanalys är likartade dem i den första. Nu nämns emellertid inte längre att effekten av fettreduktion på risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom försvann när studien som adderade omega-3-fettsyror exkluderades. Resultaten av dessa metaanalyser av relativt små, korta interventionsstudier måste självklart sättas i relation till utfallet i den enda stora, långa interventionsstudien som hittills publicerats, dvs Women's Health Initiative [11], som inte visade någon skyddseffekt av sänkning av fettintaget hos kvinnor.

Kostrekommendationer och trovärdighet

Rekommendationer till befolkningen om livsstilsförändringar för att förebygga eller behandla sjukdom måste för sin trovärdighets skull vara baserade på vetenskapliga fakta. Samtliga rekommendationer från American Heart Association, European Society of Cardiology, flera gemensamma rekommendationer från andra vetenskapliga sammanslutningar och svenska Socialstyrelsen och Livsmedelsverket anger att totalfettintaget skall sänkas och att intaget av mättat fett skall begränsas till omkring 10 procent av det dagliga totala energiintaget. Varken stora, välgjorda observationsstudier eller primärpreventiva interventionsstudier, som syftar till att nå dessa mål, stödjer dessa rekommendationer. Kostomläggning med inslag av fettreduktion kan dock möjligen spela en positiv roll för att minska kardiovaskulär risk vid sekundärprevention; nyligen sammanfattat i en aktuell rapport [17].

Vetenskapliga sammanslutningar och nationella organ med



Figur 6. Kaplan-Meierestimat av kumulativa risker för hjärtinfarkt, död i hjärt-kärlsjukdom och revaskularisering. Resultat från Women's Health Initiative-studien [11] av dietmodifikation i form av lägre fettintag.

ansvar för folkhälsan skall se till att de rekommendationer som ges ut är vetenskapligt korrekta och innefattar någon form av evidensgradering. Det förtroendekapital som forskarvärlden åtnjuter i befolkningen kan mycket snabbt annars raseras i den massmediala värld vi nu lever i. Förtroendekapitalet bevaras bäst av en öppen diskussion av tillgängliga vetenskapliga data. En sådan debatt behövs inför den revidering av kostrekommendationerna för undvikande av allvarliga sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom och cancer som nu ter sig nödvändig.

Maktens ansvar

Det finns en stark gemensam uppfattning i stora delar av vetenskapssamhället och i nationella organ som står för kostrekommendationer: Begränsa intag av fett till 25–35 procent av energiintaget och av mättat fett till omkring 10 procent av energiintaget. Som vi ser ovan bryter det vetenskapliga underlaget för dessa rekommendationer snabbt samman under på-

verkan av fynd i systematiska översikter och i en stor interventionsstudie. Rekommendationerna kommer med stor sannolikhet att skrivas om för att bättre reflektera vetenskapens landvinningar. En risk finns dock att de vetenskapliga sammanslutningar som tagit fram rekommendationerna kommer att kraftigt försvara dessa. Varför? En stor del av dessa sammanslutningars anseende och inflytande är baserade på dessa rekommendationer. De används till en del för att bygga en plattform inom ett vetenskapsområde som garanterar sammanslutningen – och dess ledare – en roll i hur sjukdomen (t ex hjärt-kärlsjukdom) skall diagnostiseras, behandlas och förebyggas. Som så ofta rör det sig alltså om makt. Makt att påverka hur patienters livsstil skall utformas för att förebygga eller behandla sjukdom.

Socialstyrelsen har det yttersta ansvaret för att förebyggande åtgärder, som t ex kostråd, står på sund vetenskaplig grund. SBU skall utreda metoder för sjukdomars prevention, diagnostik och behandling. Här finns en viktig roll för Cochrane-baserad metodik, dvs systematisk genomgång av all tillgänglig information. En uppmaning till SBU och Socialstyrelsen blir därför att tillsätta en utredning som går igenom det vetenskapliga underlaget för de kostrekommendationer som nu finns för primärt förebyggande av hjärt-kärlsjukdom. Även sambandet mellan fettintag och annan allvarlig sjukdom som bröstcancer och koloncancer bör granskas.

Vilka kostrekommendationer är då att betrakta som idag evidensbaserade för prevention av hjärt-kärlsjukdom, framför allt hjärtinfarkt? Ökat intag av frukt, grönsaker och kostfibrer samt ett måttligt och i tiden utspritt intag av alkohol är enligt den stora INTERHEART-studien [13] kärnan i detta kostbudskap. I övrigt talar mycket för att kosten bör vara energibalanserad i förhållande till vardagens fysiska krav i arbete och på fritid så att en rimlig viktstabilitet kan vidmakthållas för majoriteten av vuxna. Kan denna kost kombineras med tobaksfrihet och daglig motion så finns en grund för kardiell primärprevention för stora delar av vår befolkning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- American Heart Association. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: a statement for health professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102(18):2284-99.
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*. 1996;313:84-90.
- Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):672-9.
- Leosdottir M, Nilsson P, Nilsson JÅ, Månsson H, Berglund G. The association between total energy intake and early mortality: data from the Malmö Diet and Cancer Study. *J Intern Med*. 2004;256:499-509.
- Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Berglund G. Dietary fat intake and early mortality patterns – data from the Malmö Diet and Cancer Study. *J Intern Med*. 2005;258:153-65.
- Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JÅ, Berglund G. Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals – data from The Malmö Diet and Cancer Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:701-6.
- Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Cohort studies of fat intake and breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med*. 1996;334:356-61.
- Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Duffy S, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 1997;8:215-28.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. *JAMA*. 2006;295:629-42.
- Beresford SA, Johnson KC, Ritengaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2006;295:643-54.
- Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2006;295:655-66.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F; The INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation on the experimental data. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:875-83.
- Elmståhl S, Riboli E, Lingårde F, Gullberg B, Saracci R. The Malmö Food Study: the relative validity of a modified diet history method and an extensive food frequency questionnaire for measuring food intake. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50:143-51.
- Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, Thompson RL, Capps NE, Smith GD, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ*. 2001;322:757-63.
- Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O; UK Heart Health Group, Thoracic Dietitians Interest Group (Specialist group of the British Dietetic Association): Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet*. 2006;19:401-19.