

総説（循環器病予防総説シリーズ20：要因編8）

栄養・食生活と循環器疾患：たんぱく質・脂質・炭水化物

吉池 信男^{*1}

キーワード：たんぱく質，脂質，飽和脂肪酸，食事性コレステロール，炭水化物，食物繊維
 （日循予防誌 55：97-103, 2020）

I. はじめに

食事の構成成分の中で、量が多く、エネルギーを産生する栄養素に、たんぱく質（protein）、脂質（fat）、及び炭水化物（carbohydrate）がある。これらは macronutrients（日本語では「主要栄養素」）と呼ばれる。また、エネルギー産生栄養素（energy-providing nutrients）とも呼ばれ、特に総エネルギーに占める割合（「%エネルギー」）とそのバランス（いわゆる「PFC バランス」）を論じる際には、本質的な理解を促す言葉である。

エネルギーの供給源という意味からは、それぞれの栄養素における「エネルギー換算係数」が重要となる。栄養素が由来する食品によって若干異なるが、概数としては Atwater 係数（たんぱく質 4 kcal/g, 脂質 9 kcal/g, 炭水化物 4 kcal/g）が用いられる。なお、現行の日本食品標準成分表（日本食品標準成分表2015年版（七訂））では、食品（群）毎に異なるエネルギー換算係数（FAO）¹⁾を適用しているが、2020年中に公表が予定されている「日本食品標準成分表2020年版（八訂）」（仮称）においては、エネルギーの算定方法が変更される（表1）²⁾。この新法によって、従来の方法よりも実際の摂取エネルギーに近づけることができるが、従来の方法で算出した値とは厳密には比較可能性が失われるので、今後留意が必要である。

表1 「日本食品標準成分表2020年版（八訂）」（仮称）におけるエネルギー値の算定方法²⁾

アミノ酸組成によるたんぱく質 (g) × 4.0 kcal/g
脂肪酸のトリアシルグリセロール当量 (g) × 9.0 kcal/g
利用可能炭水化物（単糖当量）(g) × 3.75 kcal/g
糖アルコール (g) × 2.4 kcal/g
食物繊維総量 (g) × 2.0 kcal/g
有機酸 (g) × 3.0 kcal/g
アルコール (g) × 7.0 kcal/g

注) 組成の成分値がない場合は、当該成分に対してのみ従来法の成分値による計算で代替する。

II. 本稿のスコープ

本稿では、エネルギー産生栄養素の中で、日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾で扱われている栄養成分を対象とする。すなわち、たんぱく質、脂質（うち飽和脂肪酸、n-6系脂肪酸、n-3系脂肪酸、コレステロール）、炭水化物、食物繊維を取り扱い、総エネルギー摂取量については対象とはしない。また、各食品・食品群並びに食事パターンについては、多少の言及はするものの対象外とする。エンドポイントとしては、脳卒中、虚血性心疾患の発症ないしは死亡を主なものとし、必要に応じて血圧などの循環器疾患リスクを採り上げる。そして、日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾及び動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版⁴⁾等を適宜参照しながら解説を加える。

なお、読者の多くは疾病の予防・管理という観点からの興味・関心を中心と思われるが、一方、食品・栄養学という観点からの基本事項の理解も重要と考え、「栄養素としての特性」についても解説した。

^{*1} 青森県立保健大学ヘルスプロモーション戦略研究センター

(〒030-8505 青森県青森市浜館間瀬58-1)

受付日 2020年7月21日・受理日 2020年7月30日

Ⅲ. たんぱく質

1. 栄養素としての特性と食事摂取基準における各種指標

たんぱく質（「蛋白質」「たん白質」「タンパク質」等も用いられ、統一的な表記法がない）は、20種類のL-アミノ酸がペプチド結合された化合物であり、そのうち9種類のアミノ酸（「不可欠アミノ酸」）は体内で合成できないため、食事から直接摂取する必要がある。また、たんぱく質の必要量を算定するに際しては、アミノ酸組成を考慮する必要があるため、「日常食混合たんぱく質」を想定し、その利用効率を考慮したたんぱく質維持必要量が推定されている。成人の場合、体重当たりの必要量から「推定平均必要量」及び「推奨量」が、摂取不足への回避を目的として設定されている。一方、過剰摂取による健康障害を回避するための「耐容上限量」については、腎機能低下のリスクという観点から検討されているが、十分な根拠無しということで設定されていない。

日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾では、生活習慣病及びフレイルの予防との関連から「目標量」が検討されている。下限は主に、高齢者のフレイルやサルコペニアの予防という観点から論じられている。そして、「たんぱく質の摂取不足は脳卒中のリスクになるとするコホート研究もあるが、コホート研究のメタ・アナリシス⁵⁾では両者に有意な関連はなかった」と記述されている。一方、上限については、先に述べた耐容上限量を考慮しながら論じられているが、「十分な科学的根拠はまだ得られていない」としつつ、20%エネルギーと設定している。

2. たんぱく質と循環器疾患リスク

たんぱく質の摂取量を増やすことが、体重の減少や維持、脂質プロファイルの改善、血圧低下等を介して、心血管に関わる健康状態に及ぼす好影響については、慎重な解釈が必要と言われている⁶⁾。その理由として、たんぱく質摂取量の増加は、総エネルギー、他の栄養素、個々の食品、並びに食事パターンの変化にもつながるので、総たんぱく質摂取量そのものが循環器疾患リスクの決定要因であるかの判断は難しい。また、たんぱく質の摂取源（例：植物由来 vs. 動物由来）の相違が、循環器疾患リスクに

与える影響を検討したメタ・アナリシス⁷⁾においても、一定の結論は得られなかった。たんぱく質を多く含む食品（例：赤肉、鶏肉、乳製品、卵、豆類、種実類等）の栄養素等の組成や循環器疾患リスクに及ぼす影響を考えれば、単純には解明できないことが予想される。

多くの疫学研究では、血圧に対する影響を調べている。日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾においても、高血圧の項（第3章 生活習慣病とエネルギー・栄養素との関連）で、植物性たんぱく質、特に大豆たんぱく質の摂取量増加が高血圧リスクを下げるという知見⁸⁾について、記述がなされている。

以上のことから、たんぱく質の摂取量に関しては、まずは不足を確実に回避し、他のエネルギー産生栄養素とのバランスを考慮しながら、動脈硬化促進につながる食品の摂取が過剰とならないように、植物性のたんぱく質を十分に摂取することが、循環器疾患リスク低減に寄与すると考えられる。

Ⅳ. 脂 質

1. 栄養素としての特性と食事摂取基準における各種指標

食品に含まれる脂質（lipids）のうち、栄養学的に重要なものは、脂肪酸（fatty acid）、中性脂肪（neutral fat）、リン脂質（phospholipid）、糖脂質（glycolipid）及びステロール類（sterol）である。脂肪酸には、炭素鎖の二重結合の数や位置により、飽和脂肪酸（SFA）、一価不飽和脂肪酸（MUFA）、多価不飽和脂肪酸（PUFA）があり、PUFAはn-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸に区分される。また、自然界に存在する脂肪酸のほとんどはシス型で、トランス型はわずかである。中性脂肪は、グリセロールと脂肪酸のエステルで、モノアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、トリアシルグリセロールがある。これらのうち、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸は体内で合成することができない必須脂肪酸である。また、脂肪酸は、炭水化物やたんぱく質と比較して、1g当たり2倍以上のエネルギー価をもち、エネルギー蓄積物質としても重要な役割を果たしている。食事性コレステロールは、体内で産生されるコレステロールの約1/3～1/7であり、必須栄養素ではない。

これらのことから、日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾における脂質摂取量の推奨としては、必須脂肪酸が不足しないこと（n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸に関する「目安量」として設定）とともに、総エネルギーに占める割合（すなわち、エネルギー比率）として示されている。また、飽和脂肪酸については、循環器疾患を中心とした生活習慣病予防の観点から、エネルギー比率として「目標量」が示されている。

また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017⁴⁾においては、「適正な総エネルギー摂取量のもとで脂質エネルギー比率を制限することは血清脂質の改善に有効である」（エビデンスレベル1〔質の高い〕以外のRCT及びそれらのメタ解析／システマティック・レビュー）、推奨レベルB〔弱い推奨〕とし、脂肪エネルギー比率を20～25%とする食事を推奨している。

2. 飽和脂肪酸

前述したように飽和脂肪酸は必須栄養素では無いので、日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾では、主に循環器疾患発症との関連で上限が検討されている。エンドポイントとしては、総死亡率、循環器疾患死亡率、冠動脈死亡率及び発症率、脳梗塞死亡率・発症率等が検討され、これらのコホート研究のメタ・アナリシス^{9),10)}等を引用し、有意な関連が認められなかったとしている。一方、飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸置き換えた場合の冠動脈疾患発症や死亡に対する影響を調べたコホート研究や介入研究のメタ・アナリシスではリスク低減があったとしている。

また、わが国における特徴として、飽和脂肪酸摂取量と脳出血及び脳梗塞の発症・死亡との間で観察された負の関連については、過去の「日本人の食事摂取基準」¹¹⁾における飽和脂肪酸の下限の根拠にもされ、比較的最近のメタ・アナリシス¹²⁾でもその関連は確認されている。一方、食事摂取基準2020年版では「この関連が飽和脂肪酸の直接作用によるものか、他の栄養素等の摂取量を介するものなのかについては更なる研究を要する」と記述されている。これらの文献的検討を踏まえて、「既存の研究成果を基に目標量（上限）を算定することは困難である。そこで、日本人が現在摂取している飽和脂肪酸量を

測定し、その中央値をもって目標量（上限）とする」との判断がなされた。結果として、成人・高齢者の目標量（上限）は7%エネルギーとされ、前回（2015年版）と同じとなった。しかし、その設定数値に至るまでの根拠データやロジックは大きく変更されているので、過去のもの（2010年版、2015年版）と比較することも興味ぶかい。

また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017⁴⁾においては、「適正な総エネルギー摂取量のもとで飽和脂肪酸を減らすこと、または飽和脂肪酸に置換することは血清脂質の改善に有効で、動脈硬化性疾患発症予防にも有効である」（エビデンスレベル1＋〔質の高いRCTおよびそれらのメタ解析／システマティック・レビュー〕、推奨レベルA〔強い推奨〕）とし、飽和脂肪酸エネルギー比率を4.5%以上7%未満とする食事を推奨している。

3. n-3系、n-6系脂肪酸

日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾では、n-6系脂肪酸に関して必須脂肪酸としての「目安量」の設定の他に、いくつかのメタ・アナリシス¹³⁾等を引用し、冠動脈疾患発症や死亡との関連から「目標量」の設定が検討された。しかし、結論としては「これらの研究報告に基づいて目標量を算定するのは難しい」とされた。なお、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017⁴⁾においては、「適正な総エネルギー摂取量のもとでn-6系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことによって血清脂質の改善が期待できる」（エビデンスレベル1、推奨レベルA）としながらも、「n-6系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことによる動脈硬化性疾患の予防効果は明らかでない」（エビデンスレベル1）としている。

n-3系脂肪酸についても、必須脂肪酸としての「目安量」の設定の他に、EPA及びDHAの摂取が循環器疾患予防に有効であるかどうかの文献的検討がなされている。多くの観察研究では、EPA及びDHAの摂取量と循環器疾患リスクとの間の負の関連を示しており、介入研究でのそれらの予防効果を指示する知見もあるが、コ克蘭のメタ・アナリシス¹⁴⁾では「予防効果があるとは言えない」とされ、日本人の食事摂取基準（2020年版）³⁾もこの考え方を支持している。また、 α -リノレン酸については、コホート研究のメタ・アナリシス¹⁵⁾では、弱い負の

関連（予防的効果を示唆）を示している。なお、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017⁴⁾においては、「n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことによって冠動脈疾患発症の抑制が期待できる」（エビデンスレベル2「前向きコホート研究及びそれらのメタ解析／システムティック・レビュー」、推奨レベルA）としている。

4. 食事性コレステロール

食事からのコレステロール摂取は、飽和脂肪酸摂取量とともに、血中コレステロール値に影響を与え、さらに循環器疾患リスクとの関連が長年論じられて来た。近年のメタ・アナリシス¹⁶⁾等では、従来考えられてきた程のエビデンスが無いことが指摘されてきている。American Heart Association (AHA)の最新のレビュー（科学的助言）¹⁷⁾においても、循環器疾患予防のために食事性コレステロールを300 mg/日とするという過去の推奨を見直し、例えば2013年の循環器疾患リスク低減のための生活習慣マネジメントに関するAHA/ACCガイドライン(2013)においては食事性コレステロールに対する推奨は無くなり、「食事性コレステロールを減らすことがLDLコレステロール低減につながるかを判断する十分な根拠無し」としている。また、同様にアメリカ人のための食生活指針(2015-2020年)¹⁸⁾においても、食事性コレステロールを300 mg/日とする推奨は削除し、むしろ食事パターンに焦点を当てている。

一方、コレステロール及び卵摂取と循環器疾患発症及び死亡との関連について、米国のコホート研究データのプール解析では、コレステロール及び卵共にリスクを高めている¹⁹⁾ことが報告された。日本人の食事摂取基準(2020版)³⁾では上記の研究等を引用し、「これらの疫学研究の多くにおいてコレステロール摂取量（又は卵摂取量）と心筋梗塞など循環器疾患の発症率及び死亡率との間に有意な関連が観察されなかったとしても、これをもってコレステロール摂取量の上限を設けなくてもよいとは言えない」としつつ、「明確な閾値が観察されていないため、上限を決めるための根拠として用いるのは難しい」という理由から、「循環器疾患予防（発症予防）の観点からは目標量（上限）を設けるのは難しいと考え、設定しない」とされた。

なお、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版⁴⁾では、「高LDLコレステロール血症患者ではコレステロール摂取を抑制することによって動脈硬化性疾患発症を予防できる可能性がある」（エビデンスレベル：直接的なエビデンスはない、推奨レベルA）とし、「脂質異常症の重症化予防の目的からは200 mg/日未満に留めることが望ましい」とされた。

V. 炭水化物、食物繊維

1. 栄養素としての特性と食事摂取基準における各種指標

炭水化物は、単糖あるいはそれらの重合体である。そのうち、生理学的特性としてヒトの消化酵素で消化できない「難消化性炭水化物」が、「食物繊維」にほぼ相当する。しかし、「食物繊維」の定義は国際的にも未だ定まっていない。また、通常摂取している食品（加工された多糖類を除く）においては、「食物繊維」は、そのほとんどが「非デンプン性多糖類」(non-starch polysaccharides; NSP)であると言われている。炭水化物の最も重要な機能は、エネルギー源としての機能であり、前述した「食物繊維」以外の「易消化性炭水化物」、すなわち「糖質」は約4 kcal/gのエネルギーを産生する。一方、食物繊維は、腸内細菌による分解発酵によって、0～2 kcalのエネルギーを産生すると言われている。食物繊維摂取量は、循環器疾患等の多くの生活習慣病の発症率や死亡率に関係していることが報告されている^{20),21)}。

以上のような栄養学的特性や疾病との関連を踏まえて、日本人の食事摂取基準(2020版)³⁾では、「糖質は、エネルギー源として重要な役割を担っているが、その必要量は明らかにできない」「炭水化物が直接に特定の健康障害の原因となるとの報告は、2型糖尿病を除けば、理論的にも疫学的にも乏しい」と記述されている。そして、炭水化物について、推定平均必要量及び推奨量、並びに耐容上限量は設定されていない。その結果、前述したようにエネルギー産生栄養素としてのエネルギー%として、たんぱく質及び脂質についてそれぞれの範囲が設定された“残り”として、成人では50～65%が炭水化物の目標量とされた。一方、食物繊維は、摂取不足による

生活習慣病発症リスクの上昇に関する報告を踏まえて、目標量（下限）が設定されている。その値は、「理想的には 24 g/日以上、14 g/1,000 kcal 以上を目標量とすべき」と述べつつ、日本人の摂取実態（国民健康・栄養調査によると、成人で中央値が 13.7 g/日）と 24 g/日との中間値（18.9 g/日）を参照値として、男女差などにより成人の目標量として17から 21 g/日以上とされた。

2. 炭水化物

日本人の食事摂取基準では、上述のようにエネルギー産生栄養素として、たんぱく質の必要量と仮想的な上限量、並びに総脂質摂取量の生活習慣病予防等の観点からの目標とすべき範囲を差し引いた%エネルギーをもって、伝統的に炭水化物摂取の「目標量」としている。一方、「低炭水化物」の食事は、世界的にも、わが国においても、一般的な話題として、また各種疾病ガイドラインにおいて未だに様々な議論がなされている。このことについて本稿では深く言及しないが、最近のメタ・アナリシスをいくつか紹介する。

循環器疾患リスク因子に対する低炭水化物食の効果について、12のRCTを統合した研究²²⁾では、トリアシルグリセリド、体重、血圧を低下させ、HDL、LDL、並びに総コレステロールを若干上昇させていたが、多くは短期的な介入であり、長期的な効果の検証にはさらなる研究が必要であると述べられている。わが国のコホート研究²³⁾では、女性において、やや炭水化物が低く、たんぱく質及び脂質が高めの食事は、循環器疾患及び総死亡と負の関連があることを示している。一方、米国におけるコホート研究及びメタ・アナリシス²⁴⁾では、炭水化物のエネルギー比率が高くても、低くても、総死亡率は上昇し、50-55%エネルギーで死亡率が最も低くなるU字型となった。低炭水化物の食事についての長期的な予後については、単に数字上の「低炭水化物」「低脂肪」ということよりも、むしろ食事全体の質が重要であること²⁵⁾が確認されている。

3. 食物繊維

食物繊維の十分な摂取が循環器疾患リスクを下げることは、国内の報告²⁶⁾やそれらを含めたメタ・アナリシス²⁷⁾等でも一貫して支持されている。最近のメタ・アナリシス²⁸⁾では、食物繊維の1日当たりの

摂取量が量・反応曲線によって検討され、25~29 g/日の摂取量でリスク低下が大きく期待されるとしている。さらに、食物繊維が循環器疾患を含めた多様な疾患リスクを低減させる機序として、腸内細菌叢を介した経路²⁹⁾が注目されている。

これらのエビデンスが存在する中で、米国の食事摂取基準（DRIs）では成人（19-51歳）で男性 38 g/日、女性 25 g/日が推奨されているが、実際の摂取量は 15 g/程度である³⁰⁾。このような状況（推奨される量と比較して、摂取量が極めて低い）は、わが国も同様である。また、食物繊維の定義や分類そのものも混沌とする中で、実際の食生活上の選択や栄養教育上は、植物中に存在する食物繊維（dietary fiber）と添加食物繊維（added fiber）を区別することも重要かもしれない。食物繊維やGI（glycemic index）等を含めた「炭水化物の質」²⁸⁾という観点から、特に全粒穀物（whole grain）を含めた食品の組み合わせによる食事パターンに重点をおいた研究や推奨が必要と考えられる。

IV. おわりに

本稿では、たんぱく質、脂質、炭水化物、すなわちエネルギー産生栄養素の摂取について、循環器疾患予防の観点から解説した。各栄養素の項でも述べたが、各栄養素が生体に及ぼす影響を、各栄養素の摂取源となる食品、さらには食事パターンと独立して検証することは、サプリメントを用いたRCTの実施が相対的に行いやすい微量栄養素と比較して困難である。さらに言えば、食品の選択や食事パターンを無視して、各栄養素の摂取量を個別に調整することも問題であろう。そのようなことから、エネルギー産生栄養素に関しては、食品・栄養学的な知識や栄養教育上の知見を踏まえて、循環器疾患予防のためにも第一義的にはバランスの良い食事からの摂取が推奨³¹⁾されることが重要と考えられる。

文 献

- 1) Joint FAO/WHO Ad Hoc Expert Committee on Energy and Protein Requirements, World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. Energy and protein requirements : report of a Joint FAO/WHO ad hoc expert

- committee. World Health Organization. 1973. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41042> (2020年7月10日アクセス可能)
- 2) 科学技術・学術審議会資源調査分科会食品成分委員会／文部科学省科学技術・学術政策局政策課資源室. 組成に基づく成分値を基礎としたエネルギー値の算出について. 2019. https://www.mext.go.jp/content/1422931_003_1422931_03.pdf (2020年7月10日アクセス可能)
 - 3) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2020年7月10日アクセス可能)
 - 4) 一般社団法人日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版. 東京: 日本動脈硬化学会, 2017.
 - 5) Zhang XW, Yang Z, Li M, et al. Association between dietary protein intake and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2016; 15; 223: 548-551.
 - 6) Coulston AM, Boushey CJ, Ferruzzi M, et al. (ed.). *Nutrition in the prevention and treatment of Disease*. 4th edition. London: Elsevier Inc., 2017.
 - 7) Richter CK, Skulas-Ray AC, Champagne CM, et al. Plant protein and animal proteins: do they differentially affect cardiovascular disease risk? *Adv Nutr* 2015; 6: 712-728.
 - 8) Dong JY, Tong X, Wu ZW, et al. Effect of soya protein on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011; 106: 317-326.
 - 9) de Souza Russell J, Mente A, Maroleanu A, 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. *BMJ* 2015; 351: h3978.
 - 10) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-546.
 - 11) 厚生労働省健康局. 「日本人の食事摂取基準」(2010年版). 2009. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html> (2020年7月10日アクセス可能)
 - 12) Muto M, Ezaki O. High dietary saturated fat is associated with a low risk of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Japanese but not in non-Japanese: A review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 375-392.
 - 13) Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, et al. Omega - 6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; Issue 7. Art. No.: CD011094
 - 14) Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega - 3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; Issue 3. Art. No.: CD003177
 - 15) Wei J, Hou R, Xi Y, et al. The association and dose-response relationship between dietary intake of α -linolenic acid and risk of CHD: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr* 2018; 119: 83-89
 - 16) Berger S, Raman G, Vishwanathan R, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 276-294.
 - 17) Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e39-e53.
 - 18) US Department of Health and Human Services. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. 2015. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (2020年7月10日アクセス可能)
 - 19) Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality. *JAMA* 2019; 321: 1081-1095.
 - 20) Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch*

- Cardiovasc Dis 2016; 109: 39-54.
- 21) Hartley L, May MD, Loveman E, et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 1. Art. No.: CD011472
 - 22) Dong T, Guo M, Zhang P, et al. The effects of low-carbohydrate diets on cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15: e0225348.
 - 23) Nakamura Y, Okuda N, Okamura T, et al. Low-carbohydrate diets and cardiovascular and total mortality in Japanese: A 29-year follow-up of NIPPON DATA80. *Br J Nutr* 2014; 112: 916-924.
 - 24) Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018; 3: e419-e428.
 - 25) Shan Z, Guo Y, Hu FB, et al. Association of low-carbohydrate and low-fat diets with mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 513-523.
 - 26) Kokubo Y, Iso H, Saito I, et al. Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1233-1241.
 - 27) Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6879.
 - 28) Reynolds A, Mann J, Cummings J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019; 393(10170): 434-445.
 - 29) Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, et al. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2089-2105.
 - 30) Soliman GA. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Nutrients* 2019; 11: 1155.
 - 31) Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 914-926.
-