

Spożywanie oliwy z oliwek i stężenie kwasu oleinowego w osoczu a zapadalność na udar mózgu: wyniki badania Three-City

Cécilia Samieri, PhD,^{1,3} Catherine Féart, PhD,^{1,3} Cécile Proust-Lima, PhD,^{2,3} Evelyne Peuchant, MD, PhD,^{4,5} Christophe Tzourio, MD, PhD,^{6,7} Christian Stapf, MD,^{7,8} Claudine Berr, MD, PhD,^{9,10} Pascale Barberger-Gateau, MD, PhD^{1,3}

¹ Research Center INSERM, U897, Department of Nutritional Epidemiology, Bordeaux, Francja; ² Research Center INSERM, U897, Department of Biostatistics, Bordeaux, Francja; ³ University Victor Segalen Bordeaux 2, ISPED, Bordeaux, Francja; ⁴ INSERM, U876, Bordeaux, Francja; ⁵ CHU de Bordeaux, Hôpital Saint-André, Department of Biochemistry, Bordeaux, Francja; ⁶ INSERM, U708, Neuroepidemiology Unit, University Pierre et Marie Curie Paris VI, Paryż, Francja; ⁷ Department of Neurology, Hôpital Lariboisière, APHP, Paryż, Francja; ⁸ University Diderot Paris VII, Paryż, Francja; ⁹ INSERM, U1061, University Montpellier 1, Montpellier, Francja; ¹⁰ CHU Montpellier, CMRR Languedoc Roussillon, Montpellier, Francja

Adres do korespondencji:
Dr. Cécilia Samieri,
Equipe Epidémiologie
de la Nutrition et des
Comportements Alimentaires,
INSERM, U897,
Université Bordeaux 2,
ISPED case 11,
146 rue Léo-Saignat,
F-33076 Bordeaux cedex,
France

e-mail: Cecilia.Samieri@
isped.u-bordeaux2.fr

Neurology 2011;77:418-425

Neurologia po Dyplomie 2011;
6 (5): 8-17

STRESZCZENIE

CEL BADANIA: Ocena, czy spożywanie dużych ilości oliwy z oliwek i duże stężenie kwasu oleinowego w osoczu, jako pośredni marker biologicznego spożywania oliwy, są związane z mniejszą zapadalnością na udar mózgu u osób starszych.

METODY: Wśród uczestników badania Three-City bez udaru mózgu w wywiadzie oceniano zależność między spożywaniem oliwy z oliwek (główna próba, $n=7625$) lub stężeniem kwasu oleinowego w osoczu (próba dodatkowa, $n=1245$) a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu w czasie trwania badania (mediana czasu obserwacji 5,25 roku), które to rozpoznanie było potwierdzane przez komisję ekspertów.

WYNIKI: W głównej grupie badanej doszło do 148 udarów. Po uwzględnieniu zmiennych socjodemograficznych, diety, aktywności fizycznej, wskaźnika masy ciała oraz czynników ryzyka wystąpienia udaru zaobserwowano mniejszą zapadalność na udar związaną ze spożywaniem większych ilości oliwy z oliwek (p dla trendu 0,02). W porównaniu z osobami, które nigdy nie spożywały oliwy z oliwek, badani spożywający jej duże ilości charakteryzowali się o 41% (95% przedział ufności [PU] 6-63%, $p=0,03$) mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru. W grupie dodatkowej doszło do 27 udarów. Po uwzględnieniu wszystkich zmiennych okazało się, że stężenie kwasu oleinowego w osoczu było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu (p dla trendu 0,03). W porównaniu z osobami z pierwszego tercyla, uczestnicy badania plasujący się w trzecim tercylu pod względem stężenia kwasu oleinowego w osoczu, charakteryzowali się 73% (95% PU 105-92%, $p=0,03$) redukcją ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

PODSUMOWANIE: Wyniki sugerują ochronny wpływ spożywania dużej ilości oliwy z oliwek na ryzyko wystąpienia udaru mózgu u osób starszych.

Zdarzenia naczyniowo-mózgowe stanowią istotne obciążenie kliniczne, a związana z nimi zapadalność przewyższa obecnie dotyczącą choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza wśród osób w starszym wieku.¹ Ryzyko udaru można zmniejszyć przez modyfikację czynników związanych z trybem życia, w tym diety,² szczególnie przez zwiększenie spożycia owoców i warzyw³ i zmniejszenie spożycia sodu, które jest silnie związane z nadciśnieniem.⁴ Przestrzeganie diety śródziemnomorskiej⁵ jest związane z mniejszym ryzykiem zgonu z powodu chorób układu krążenia⁶ i z redukcją głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.⁷⁻⁹ Spożywanie dużej ilości oliwy z oliwek jest jedną z najbardziej stałych cech

diety śródziemnomorskiej i może odpowiadać za większość jej wpływu kardioprotekcyjnego.¹⁰ Oliwa z oliwek zawiera 80% jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) w postaci kwasu oleinowego, 20% tłuszczów wielonienasyconych i różne składniki antyoksydacyjne, w tym fenolowe, obecne w oliwie z pierwszego tłoczenia.¹⁰ Spożywanie większej ilości oliwy z oliwek jest związane z mniejszym ryzykiem zawału serca,¹¹ zgonu z różnych przyczyn u osób po przebytym zawale¹² i mniejszą grubością kompleksu intima-media ścian tętnic szyjnych.¹³ W dużej europejskiej grupie badanych oliwa z oliwek była jedynym składnikiem diety śródziemnomorskiej swoiście związanym z mniejszymi wartościami ciśnienia tętniczego.¹⁴

Z dostępnych danych wynika, że nigdy dotychczas nie była oceniana zależność między spożywaniem dużej ilości oliwy z oliwek a zmniejszeniem zapadalności na udar mózgu, niezależnie od innych nawyków dietetycznych i czynników ryzyka. Autorzy zbadali zależność między konsumpcją oliwy z oliwek i stężeniem kwasu oleinowego w osoczu, które jest biologicznym markerem jego spożywania, a 6-letnią zapadalnością na udar mózgu u starszych uczestników badania Three-City (3C).

Metody

BADANA POPULACJA

Badanie 3C jest nadal trwającym wielośrodkowym kohortowym badaniem populacyjnym dotyczącym naczyniowych czynników ryzyka wystąpienia otępienia, które rozpoczęło się w latach 1999-2000 i objęło 9294 mieszkańców trzech francuskich miast: Bordeaux ($n=2104$), Dijon ($n=4931$) i Montpellier ($n=2259$). Do badania 3C kwalifikowały się osoby mieszkające w jednym z tych miast, w wieku co najmniej 65 lat i nieprzebywające w zakładach opieki.¹⁵ Podstawowy zbiór danych obejmował cechy socjodemograficzne, tryb życia, objawy i zgłaszane przez badanych dolegliwości, istotne choroby przewlekłe, stosowanie leków, wyniki testów neuropsychologicznych, ocenę kliniczną, w tym pomiar ciśnienia tętniczego krwi, EKG i badania krwi.

ZATWIERDZENIE STANDARDOWEGO PROTOKOŁU,

REJESTRACJA I ZGODA PACJENTA

Protokół badania 3C został zaaprobowany przez komisję bioetyczną Szpitala Uniwersyteckiego Kremlin-Bicêtre w Paryżu. Wszyscy uczestnicy badania wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w nim.

ROZPOZNIANIE UDARU MÓZGU

Dane dotyczące przebytego udaru były oceniane wyjściowo podczas wywiadu zbieranego bezpośrednio od pacjenta przez przeszkolonych psychologów i pielęgniarki, a wystąpienie udaru w trakcie badania było odnotowywane

podczas każdej wizyty kontrolnej po 2, 4 i 6 latach od wizyty początkowej, na podstawie bezpośredniej rozmowy z pacjentem lub za pomocą kwestionariusza wypełnianego przez niego samodzielnie. Podczas każdej wizyty uczestników pytano, czy przebyli udar mózgu lub czy wystąpiły u nich objawy udaru i czy byli hospitalizowani. W przypadku osób, które przebyły udar, gromadzono informacje medyczne dotyczące interwencji w ostrej fazie udaru i hospitalizacji, wyników badań neuroobrazowych i informacji zebranych od lekarza pacjenta lub jego rodziny.¹⁶ Zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia¹⁷ udar definiowano jako nowy ogniskowy deficyt neurologiczny o nagłym początku i przypuszczalnie naczyniowej etiologii, trwający co najmniej 24 godziny lub prowadzący do śmierci. Specjalna komisja weryfikująca składała się z neurologów, którzy dokonywali przeglądu wszystkich dostępnych danych, a następnie akceptowali lub nie rozpoznali udaru mózgu i jego podtypu (niedokrwienno lub krwotoczny). Pacjenci z TIA nie byli włączani do badania. Zdarzenia zakończone zgonem były klasyfikowane zgodnie z ICD-10.¹⁸ Więcej informacji o procedurze rozpoznawania udaru dostępne jest na stronie Neurology pod adresem www.neurology.org w zakładce e-Methods.

Dane dotyczące diety i biologicznych substancji odżywczych

DANE DOTYCZĄCE DIETY

Jak opisano we wcześniejszej publikacji,¹⁹ na początku badania odnotowywano częstość spożywania głównych rodzajów pożywienia i preferowanych tłuszczów spożywczych, używanych przez poszczególnych uczestników badania 3C do sosów, gotowania i smarowania. Wyodrębniono 3 kategorie spożywania oliwy z oliwek: „niespożywanie”, „spożywanie umiarkowanych ilości” (stosowanie oliwy jedynie do gotowania lub do sosów), „spożywanie dużych ilości” (używanie oliwy zarówno do gotowania, jak i do sosów), co zostało opisane w innej pracy.²⁰ U osób z ośrodka w Bordeaux oceniano również średnią całkowitą dobową podaż energii na podstawie jadłospisu, który badany relacjonował podczas wywiadu zbieranego przez przeszkolonych dietetyków. W przypadku osób z dwóch pozostałych ośrodków badania 3C (Dijon i Montpellier), całkowita podaż energii była uwzględniana w analizach wrażliwości.

STĘŻENIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W OSOCZU

Stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu było oceniane na początku obserwacji na podstawie analizy próbek krwi pobranej na czczo od 1364 osób z ośrodka Bordeaux, zgodnie z metodologią opisaną poprzednio.²¹ Wyniki dla każdego kwasu tłuszczowego były wyrażane jako procent całkowitego

stężenia kwasów tłuszczowych, a suma wszystkich stężeń była równa 100%. Jako pośredni marker biologiczny spożycia kwasu oleinowego dostarczanego w oliwie z oliwek stosowano stężenie tego kwasu w osoczu.²²

POZOSTAŁE ZMIENNE

Zmienne socjodemograficzne obejmowały wiek, płeć i wykształcenie. Odnotowywano również średnią ilość spożywanego alkoholu (liczba drinków tygodniowo). Aktywność fizyczna była definiowana jako regularna w przypadku systematycznego uprawiania sportu lub spędzania co najmniej godziny dziennie na aktywnym odpoczynku lub wykonywaniu prac domowych. Odnotowywano też wszystkie leki przyjmowane co najmniej raz w tygodniu w ciągu ostatniego miesiąca i klasyfikowano je przy wykorzystaniu Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemicznej Klasyfikacji WHO.²³ Wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI) obliczano według wzoru masa ciała/wzrost² (kg/m²). Hipercholesterolemia była definiowana jako stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 6,20$ mmol/l lub stosowanie leczenia hipolipemizującego. Czynniki ryzyka wystąpienia udaru mózgu omawiane w niniejszym doniesieniu są bardzo podobne do ocenianych w „Framingham Stroke risk function”, co zdefiniowano wcześniej w ramach badania 3C.¹⁶ Obejmowały one palenie tytoniu (liczba paczkat), skurczowe ciśnienie krwi (średnia z dwóch niezależnych pomiarów), leczenie hipotensyjne, cukrzycę (glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l lub leczenie hipoglikemizujące), chorobę układu krążenia (zawał mięśnia sercowego w wywiadzie lub dławica piersiowa, lub stan po pomostowaniu naczyń wieńcowych, angioplastyce bądź chirurgicznym leczeniu zwężenia tętnic kończyn dolnych) i migotanie przedsionków (stwierdzone w badaniu EKG lub zgłaszane przez badanego).

ANALIZY STATYSTYCZNE

Analiza główna

Głównym ocenianym parametrem było wystąpienie pierwszego udaru niedokrwiennego lub krwotocznego mózgu, zakończonego lub niezakończonym zgonem. W głównej analizie oceniano zależność między ilością spożywanej oliwy z oliwek na początku badania a ryzykiem wystąpienia udaru w ciągu kolejnych 6 lat. W celu oszacowania ilorazów zagrożeń (HR) wystąpienia udaru mózgu i ich przedziałów ufności (PU) u osób spożywających umiarkowane i duże ilości oliwy w porównaniu z osobami, które jej nie spożywają, zastosowano model proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Zastosowano kolejno dwa modele wieloczynnikowe: 1) z uwzględnieniem wieku, płci, wykształcenia i ośrodka i 2) z uwzględnieniem dodatkowo systematycznego spożywania innych produktów spożywczych (ryb \geq raz w tygodniu), mięsa \geq dwa razy w tygodniu, roślin strączkowych \geq raz w tygodniu, surowych warzyw \geq dwa razy w tygodniu, surowych owoców

≥ 4 razy w tygodniu), gotowanych owoców lub warzyw ≥ 4 razy w tygodniu] lub produktów zbożowych \geq raz w tygodniu),²⁴ spożywania średnich lub dużych ilości olejów bogatych w kwas omega-3 (olej rzepakowy, z orzecha włoskiego i sojowy), olejów bogatych w kwas omega-6 (olej arachidowy, słonecznikowy, z pestek winogron i kukurydzy), masła lub tłuszczu z gęsi lub kaczki, spożywania alkoholu, aktywności fizycznej, innych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu (skurczowe ciśnienie krwi, leczenie hipotensyjne, cukrzyca, palenie tytoniu, choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, migotanie przedsionków), BMI, triglicerydemii i hipercholesterolemii.

Analiza wtórna

Zależność między stężeniem kwasu oleinowego w osoczu na początku obserwacji a sześciolletnim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu była badana w podgrupie Bordeaux 3C. Ilorazy zagrożeń dla udaru były oceniane w drugim (T2) i trzecim (T3) tercylu stężenia kwasu oleinowego w osoczu w porównaniu z pierwszym (T1) tercylem. Ponieważ zależność między stężeniem kwasu oleinowego a zapadalnością na udar mózgu była nieliniowa, w celu zapewnienia dostatecznej mocy testów statystycznych dla porównań i uwzględniając względnie małą liczbę incydentów udarowych, wartości odcięcia zostały wybrane a priori według tercylu rozkładu. Zastosowano trzy modele: 1) z uwzględnieniem wieku, płci i wykształcenia, 2) z uwzględnieniem dodatkowo spożywania alkoholu, aktywności fizycznej, czynników ryzyka wystąpienia udaru, BMI, triglicerydemii i hipercholesterolemii, 3) z uwzględnieniem ponadto pierwszych 2 komponentów uzyskanych w analizie głównych składowych obejmującej proporcje nasyconych kwasów tłuszczowych, kwasów omega-3 oraz kwasów omega-6 w osoczu i przeprowadzonej z powodu współliniowości między stężeniami kwasów tłuszczowych w osoczu.

Uzupełnianie brakujących danych

W ramach podstawowego badania nie uzyskano informacji na temat aktywności fizycznej u 10,6% uczestników. U 3,8% osób natomiast nie było danych na temat spożywania alkoholu, w tym przypadku prawdopodobieństwo ich braku było związane z ryzykiem wystąpienia udaru. Dlatego brakujące dane dotyczące aktywności fizycznej i spożywania alkoholu uzupełniono metodą wielokrotnej imputacji, jako funkcji wszystkich innych zmiennych towarzyszących oraz liczby stosowanych leków, utraty masy ciała > 3 kg w ostatnim czasie i braku aktywności ruchowej, ocenionego przy użyciu skali Rosow.²⁵ Informacje na temat całkowitej ilości spożytej energii były dostępne jedynie u 1048 badanych z ośrodka Bordeaux, uzupełnienie brakujących danych i uwzględnienie całkowitej ilości spożytej energii zostało przeprowadzone jedynie za pomocą analizy wrażliwości, a wiarygodność uzupełnień była dokładnie sprawdzana (więcej szczegółów w zakładce e-Methods).

Wyniki

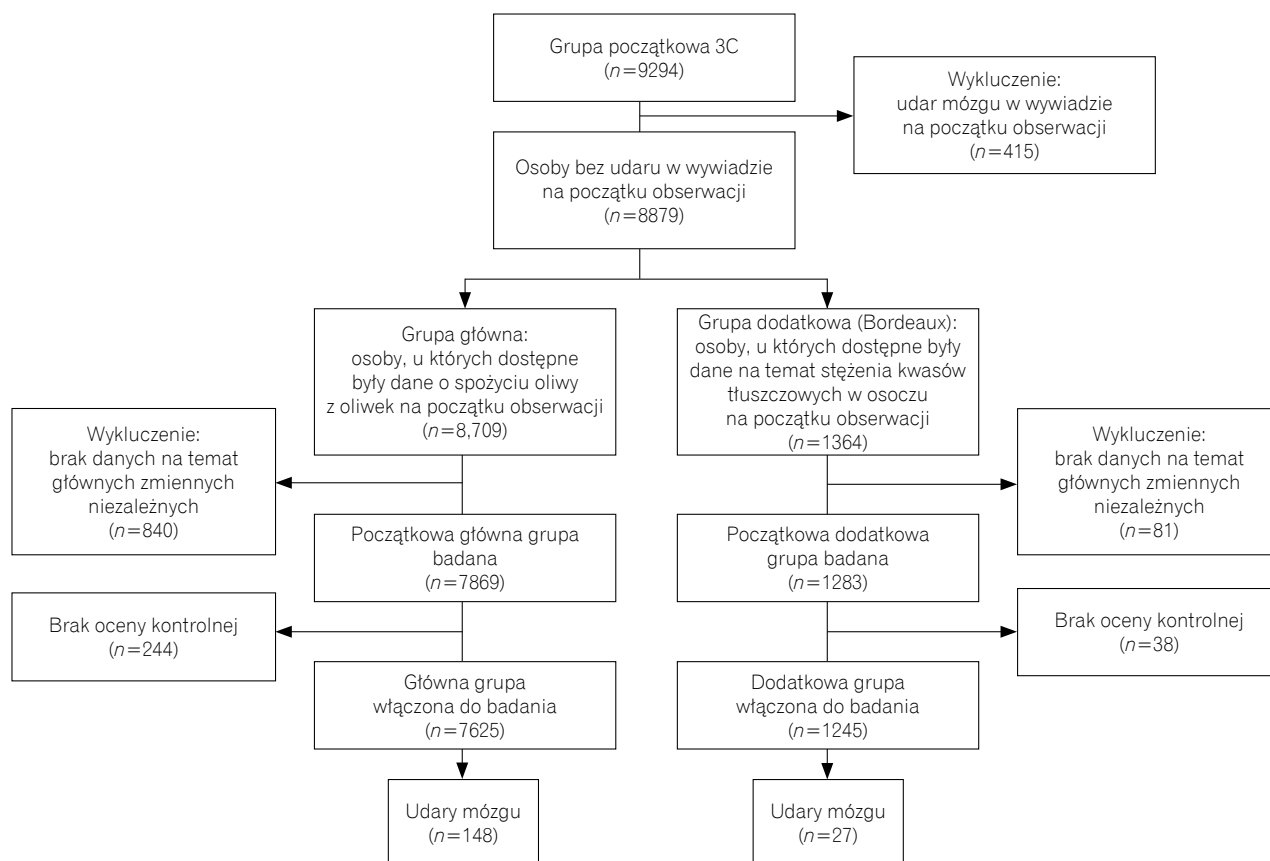
Z 9294 osób z wyjściowej grupy 3C wykluczono 415 z udarem mózgu w wywiadzie na początku badania (ryc. 1). Wśród pozostałych 8879 osób, główna grupa badanych liczyła 8709 uczestników, dla których dostępne były dane na temat spożywania oliwy z oliwek. Grupa dodatkowa liczyła 1364 osób z Bordeaux, u których na początku analizy zmierzono stężenie tłuszczu w osoczu. Po wykluczeniu osób, u których brakowało danych na temat głównych zmiennych niezależnych, oraz tych, których nie poddano dalszej obserwacji, do głównej grupy badanej włączono ostatecznie 7625 uczestników, a do dodatkowej 1245.

W porównaniu do uczestników bez udaru w wywiadzie na początku badania, których nie włączono do głównej grupy badanej ($n=1254$), osoby do niej włączone ($n=7625$) były młodsze, przeważały wśród nich kobiety i osoby z wyższym wykształceniem. Jak oceniono na podstawie kilku podstawowych wskaźników, charakteryzowały się one również lepszym stanem zdrowia (tab. e-1 na stronie internetowej Neurology).

SPOŻYWANIE OLIWY Z OLIVEK A ZAPADALNOŚĆ NA UDAR MÓZGU

Podstawowe cechy charakterystyczne głównej grupy badanej, określone jako funkcja spożywania oliwy z oliwek (22,8% niespożywających, 40,0% spożywających umiarkowane ilości i 37,2% spożywających duże ilości) są przedstawione w tab. 1 (i e-2). Duże ilości oliwy częściej spożywali uczestnicy z Montpellier (Morze Śródziemne, 41,9%) i Dijon (środkowy wschód, 38,5%) niż osoby z ośrodka w Bordeaux (Ocean Atlantycki, 28,1%).

Osoby spożywające umiarkowane i duże ilości oliwy były młodsze i lepiej wykształcone niż te, które nie używały oliwy. Rzadziej występowały u nich czynniki ryzyka udaru mózgu lub były one mniej nasilone. Ponadto odnotowano w tej grupie niższe wskaźniki BMI (tab.1), mniejsze stężenie triglicerydów i mniejszy iloraz stężenia cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL (tab. e- 2). Osoby te częściej podejmowały regularną aktywność fizyczną, częściej spożywały ryby oraz owoce i warzywa, a także częściej używały olejów bogatych w kwasy omega-3. Ponadto w porównaniu z osobami niespożywającymi lub spożywającymi umiarkowane ilości oliwy



RYCINA. Diagram włączenia uczestników badania Three-City (1999-2005).

Spożywanie oliwy z oliwek i stężenie kwasu oleinowego w osoczu a zapadalność na udar mózgu

TABELA 1. CHARAKTERYSTYKA 7625 UCZESTNIKÓW BADANIA THREE-CITY (1999-2005) BEZ UDARU W WYWIADZIE NA POCZĄTKU OBSERWACJI JAKO FUNKCJA WYJŚCIOWEGO SPOŻYCIA OLIIWY Z OLIVEK

	Cała główna grupa badana (n=7625)	Osoby nie spożywające oliwy (n=1738)	Osoby spożywające umiarkowane ilości oliwy (n=3052)	Osoby spożywające duże ilości oliwy (n=2835)	p ^a
Miasto, n (%)					
Bordeaux	1607 (21,1)	539 (31,0)	616 (20,2)	452 (15,9)	<0,001
Dijon	4047 (53,1)	1025 (59,0)	1465 (48,0)	1557 (54,9)	
Montpellier	1971 (25,8)	174 (10,0)	971 (31,8)	826 (29,1)	
Płeć męska, n (%)	2876 (37,7)	683 (39,3)	1141 (37,4)	1052 (37,1)	0,16
Wiek, lata, średnia (SD)	73,8 (5,3)	74,6 (5,4)	73,6 (5,3)	73,4 (5,2)	<0,001
Wykształcenie, n (%)					
Brak lub podstawowe	1947 (25,5)	579 (33,3)	734 (24,1)	634 (22,4)	<0,001
Średnie	2767 (35,9)	672 (38,7)	1100 (36,0)	965 (34,0)	
Licencjat	1539 (20,2)	282 (16,2)	642 (21,0)	615 (21,7)	
Wyższe	1402 (18,4)	205 (11,8)	576 (18,9)	621 (21,9)	
SBP, mm Hg, średnie (SD)	146,3 (21,6)	148,7 (22,2)	145,9 (21,2)	145,2 (21,5)	<0,001
Leczenie hipotensyjne, n (%)	3633 (47,6)	904 (52,0)	1428 (46,8)	1301 (45,9)	<0,001
Cukrzyca, n (%)	689 (9,0)	196 (11,3)	253 (8,3)	240 (8,5)	0,004
Palenie tytoniu, paczkołata, średnio (SD)	8,3 (16,8)	9,3 (18,6)	8,0 (16,0)	8,0 (16,5)	0,02
Choroba układu krążenia w wywiadzie, n (%)	868 (11,4)	221 (12,7)	337 (11,0)	310 (10,9)	0,09
Migotanie przedsionków, n (%)	321 (4,2)	83 (4,8)	122 (4,0)	116 (4,1)	0,32
BMI, średnio (SD)	25,7 (4,0)	26,2 (4,4)	25,5 (4,0)	25,5 (3,9)	<0,001
6-letnia zapadalność na udar, n (%) przypadków	148 (1,9) 45 (2,6)	11-67	60 (2,0)	43 (1,5)	
Zapadalność na 100 osobolat (95% PU)	0,39 (0,33-0,46)	0,54 (0,38-0,69)	0,40 (0,30-0,50)	0,30 (0,21-0,40)	0,008

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała, PU – przedział ufności, SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie krwi.

^a Test chi kwadrat dla zmiennych skategoryzowanych, test Cochran-Armitage'a dla zmiennych binarnych (p dla trendu), analiza wariancji (p dla trendu) dla zmiennych ciągłych, model proporcjonalnych zagrożeń Coxa dla udarów mózgu (p dla trendu).

TABELA 2. ZALEŻNOŚĆ WIELOCZYNNIKOWA MIĘDZY SPOŻYCIEM OLIIWY Z OLIVEK A SZEŚCIOLETNIĄ ZAPADALNOŚCIĄ NA UDAR MÓZGU WŚRÓD 7625 UCZESTNIKÓW BEZ UDARU W WYWIADZIE NA POCZĄTKU BADANIA-THREE CITY (1999-2005)

	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	HR (95% PU)	p	HR (95% PU)	p
Spożycie oliwy z oliwek na początku obserwacji	Ref	–	Ref	–
Osoby nie spożywające oliwy	Ref	–	Ref	–
Umiarkowane spożycie oliwy (do gotowania lub do sosów)	0,83 (0,56-1,23)	0,35	0,80 (0,53-1,20)	0,28
Duże spożycie oliwy (do gotowania i sosów)	0,65 (0,42-0,99)	0,05	0,59 (0,37-0,94)	0,03
p dla trendu	0,05		0,02	

PU – przedział ufności, HR – iloraz zagrożeń.

^a Model 1: model proporcjonalnych zagrożeń Coxa z uwzględnieniem wieku, płci, wykształcenia i ośrodka.

^b Model 2: model 1 + spożywanie ryb, mięsa, roślin strączkowych, surowych warzyw, surowych owoców, gotowanych owoców i warzyw, produktów zbożowych, regularne spożywanie olejów bogatych w kwasy omega-3, olejów bogatych w kwasy omega-6, masła, tłuszczu z gęsi lub kaczkę, spożywanie alkoholu (brakujące dane uzupełnione dla 3,8% z grupy), aktywność fizyczna (brakujące dane uzupełnione dla 10,6%), czynniki ryzyka wystąpienia udaru (skurczowe ciśnienie krwi, leczenie hipotensyjne, cukrzyca, palenie tytoniu, choroba układu krążenia w wywiadzie, migotanie przedsionków), wskaźnik masy ciała, triglicydemia i hipercholesterolemia.

badani spożywający jej duże ilości rzadziej używali olejów bogatych w kwasy omega-6 (tab. e-2).

W czasie obserwacji, której mediana wynosiła 5,25 roku (średnio 4,9 roku, zakres 1,5 miesiący i 6 lat), w głównej grupie badanej doszło do 148 udarów mózgu, w tym 115 o etiologii niedokrwiennej, 28 krwotocznych i 5 o nieokreślonej przyczynie. U osób spożywających duże ilości oliwy z oliwek zaobserwowano istotny trend w kierunku mniejszej zapadalności na udar (tab. 1). Tendencja ta była istotna statystycznie w odniesieniu do udaru niedokrwiennego, ale nie dla krwotocznego (tab. e-2).

Wieloczynnikowa zależność między spożywaniem oliwy z oliwek a występowaniem udaru w okresie 6 lat została przedstawiona w tabeli 2. Na podstawie modelu pełnego (model 2) wykazano, że w porównaniu do osób nigdy niespożywających oliwy, u osób spożywających ją w dużych ilościach ryzyko

udaru było mniejsze o 41% (95% PU 6-63%). W porównaniu z modelem 1 uwzględnienie regularnego spożywania olejów bogatych w kwasy omega-6, ale nie innych zmiennych niezależnych, nieznacznie zwiększyło siłę zależności między spożywaniem oliwy a ryzykiem udaru (patrz model pośredni w tabeli e-3). Żadne inne zmienne związane z dietą, brane pod uwagę zarówno osobno, jak i łącznie w modelu 2, nie miały istotnego wpływu na zapadalność na udar mózgu (tab. e-4).

STĘŻENIE KWASU OLEINOWEGO W OSOCZU A ZAPADALNOŚĆ NA UDAR MÓZGU

Cechy charakterystyczne dodatkowej grupy badanej z ośrodka Bordeaux na początku obserwacji przedstawione według tercylu proporcji stężenia kwasu oleinowego w osoczu zamieszczono w tabeli 3 (i e-5). Większa proporcja kwasu oleinowego w osoczu była istotnie związana

TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA 1245 UCZESTNIKÓW Z GRUPY BADANEJ Z OŚRODKA BORDEAUX, BEZ UDARU MÓZGU W WYWIADZIE NA POCZĄTKU BADANIA THREE-CITY (1999-2005) JAKO FUNKCJA WYJŚCIOWEGO STĘŻENIA KWASU OLEINOWEGO WE KRWI

	Cała dodatkowa grupa badana (n=1245)	Tercyle proporcji stężenia kwasu oleinowego w osoczu (% wszystkich kwasów tłuszczowych)			p ^a
		T1 (3,5, 19,0) (n=411)	T2 (19,1, 21,9) (n=419)	T3 (22,0, 31,5) (n=415)	
Spożycie oliwy z oliwek na początku obserwacji, n (%)					
Osoby niespożywające oliwy	421 (33,8)	161 (39,2)	153 (36,5)	107 (25,8)	<0,001
Umiarkowane spożycie oliwy	481 (38,6)	152 (37,0)	167 (39,9)	162 (39,0)	
Duże spożycie oliwy	343 (27,6)	98 (23,8)	99 (23,6)	146 (35,2)	
Płeć męska, n (%)	477 (38,3)	149 (36,3)	150 (35,8)	178 (42,9)	0,06
Wiek, lata, średni (SD)	74,3 (4,8)	73,8 (5,0)	74,6 (4,6)	74,4 (4,8)	0,04
Wykształcenie, n (%)					
Brak lub podstawowe	436 (35,0)	152 (37,0)	144 (34,3)	140 (33,7)	0,94
Średnie	328 (26,3)	110 (26,8)	108 (25,8)	110 (26,5)	
Licencjat	272 (28,9)	84 (20,4)	95 (22,7)	93 (22,4)	
Wyższe	209 (16,8)	65 (15,8)	72 (17,2)	72 (17,4)	
SBP, mm Hg, średnie (SD)	143,8 (21,4)	143,8 (22,4)	144,4 (21,5)	143,3 (20,2)	0,71
Leczenie hipotensyjne, n (%)	675 (54,2)	211 (51,3)	225 (53,7)	239 (57,6)	0,07
Cukrzyca, n (%)	113 (9,1)	29 (7,1)	31 (7,4)	53 (12,8)	0,004
Palenie tytoniu, paczkołata, średnie (SD)	9,0 (18,5)	6,4 (14,1)	9,5 (19,9)	11,0 (20,6)	<0,001
Choroba układu krążenia w wywiadzie, n (%)	169 (13,6)	53 (12,9)	48 (11,5)	68 (16,4)	0,10
Migotanie przedsionków, n (%)	58 (4,7)	21 (5,1)	16 (3,8)	21 (5,1)	0,98
BMI, średnio (SD)	26,4 (4,2)	26,0 (4,1)	26,5 (4,5)	26,8 (4,1)	0,004
6-letnia zapadalność na udar, n (%) przypadków	27 ^b (2,2)	13 (3,2)	10 (2,4)	4 (1,0)	
Zapadalność na 100 osobolat (95% PU)	0,46 (0,29-0,63)	0,66 (0,30-1,02)	0,51 (0,19-0,83)	0,20 (0,004-0,40)	0,04

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała, PU – przedział ufności, MUFA (monounsaturated fatty acids) – jednonienasycone kwasy tłuszczowe, SBP (systolic blood pressure) – skurczowe ciśnienie krwi, SFA (saturated fatty acids) – nasycone kwasy tłuszczowe.

^a Test chi kwadrat dla zmiennych skategoryzowanych, test Cochran-Armitage'a dla zmiennych binarnych (p dla trendu), analiza wariacji (p dla trendu) dla zmiennych ciągłych, model proporcjonalnych zagrożeń Coxa dla incydentów udarowych (p dla trendu).

^b Obejmujące 20 udarów niedokrwienych i 7 krwotocznych.

TABELA 4. ZALEŻNOŚĆ WIELOCZYNNIKOWA MIĘDZY STĘŻENIEM KWASU OLEINOWEGO W OSOCZU A 6-LETNIA ZAPADALNOŚCIĄ NA UDAR MÓZGU WŚRÓD 1245 UCZESTNIKÓW Z DODATKOWEJ GRUPY BADANEJ Z OŚRODKA BORDEAUX, BEZ UDARU W WYWIADZIE NA POCZĄTKU BADANIA THREE-CITY (1999-2005)

Tercyle wyjściowych proporcji stężenia kwasu oleinowego w osoczu (% wszystkich kwasów tłuszczowych)	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
	HR (95% PU)	p	HR (95% PU)	p	HR (95% PU)	p
T1 (3,5, 19,0)	Ref	–	Ref	–	<0,001	
T2 (19,1, 21,9)	0,69 (0,30-1,59)	0,39	0,67 (0,28-1,59)	0,37	0,62 (0,26-1,50)	0,29
T3 (22, 31,5)	0,30 (0,10-0,91)	0,03	0,27 (0,08-0,90)	0,03	0,25 (0,08-0,86)	0,03
p dla trendu	0,03	–	0,03	–	0,02	

^a Model 1: model proporcjonalnych zagrożeń Coxa uwzględniający wiek, płeć i wykształcenie.

^b Model 2: model 1 + spożywanie alkoholu (brakujące dane uzupełnione dla 2,3% grupy), aktywność fizyczna (brakujące dane uzupełnione dla 12% grupy), czynniki ryzyka udaru (skurczowe ciśnienie krwi, leczenie hipotensyjne, cukrzyca, palenie tytoniu, choroba układu krążenia w wywiadzie, migotanie przedsionków), wskaźnik masy ciała, triglicydemia i hipercholesterolemia.

^c Model 3: model 2 + 2 pierwsze główne składowe z analizy głównych składowych dotyczącej całkowitego stężenia kwasów tłuszczowych (jako suma proporcji w osoczu kwasu palmitynowego, mirystynowego i stearynowego), całkowitego stężenia kwasów omega-6 (jako suma proporcji kwasu linolowego, γ-linolenowego i arachidonowego) i całkowitego stężenia kwasów omega-3 (jako suma proporcji kwasu α-linolenowego, eikozapentanowego, dokozapentaenowego i dokozaheksaenowego) w osoczu.

ze spożywaniem większych ilości oliwy z oliwek. Średni odsetek zawartości kwasu oleinowego w osoczu u osób niespożywających oliwy wynosił 19,9% (SD 3,3), u osób spożywających jej umiarkowane ilości 20,5% (SD 3,7), a u tych, którzy spożywali ją w dużych ilościach, 20,7% (SD 4,2) (p dla trendu 0,002, r²=1%). Innymi istotnymi związanymi z dietą czynnikami predykcyjnymi zawartości kwasu oleinowego w osoczu były dodatkowo tłuszcze: oleje bogate w kwasy omega-6 (ujemna zależność), masło oraz tłuszcz z gęsi lub kaczki (dodatnia zależność) (tab. e-6).

W przeciwieństwie do osób spożywających oliwę z oliwek uczestnicy, u których proporcja kwasu oleinowego w osoczu była większa, byli nieco starsi i bardziej obciążeni czynnikami ryzyka chorób naczyniowych (tab. 3 i e-5).

W omawianej obecnie grupie w czasie obserwacji, której mediana wynosiła 5 lat (zakres 6 miesięcy i 6 lat), doszło do 27 udarów mózgu, w tym 20 niedokrwiennych i 7 krwotocznych. U osób z większą proporcją kwasu oleinowego obserwowano trend w kierunku mniejszej zapadalności na udar (tab. 3). Trend ten był istotny statystycznie w odniesieniu do udaru niedokrwiennego. W porównaniu z osobami, u których proporcja kwasu mieściła się w tercylu T1, u uczestników zaklasyfikowanych do T3 w modelu 2 i 3 stwierdzono odpowiednio 73% (95% PU 10-92%) do 75% (95% PU 14%-92%) zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru (tab. 4).

ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

W głównej analizie uwzględnienie imputowanej średniej całkowitej podaży energii nie wpływało istotnie na wyniki (zakładka e-Results na www.neurology.org), a rozkład obserwowanych i imputowanych wartości uzależnionych od podaży energii był bardzo zbliżony (ryc. e-1). Ponadto, uwzględnienie ilorazu stężenia cholesterolu całkowitego

do cholesterolu HDL zamiast hipercholesterolemii lub wykluczenie osób z otępieniem na początku badania (n=96 w głównej grupie badanej i n=23 w grupie z Bordeaux) nie wpłynęło istotnie na wyniki (dane nie przedstawione).

Omówienie

W prezentowanym badaniu populacyjnym wykazano, że (po uwzględnieniu licznych czynników zakłócających, w tym stylu życia i sposobu odżywiania, głównych czynników ryzyka wystąpienia udaru i stężenia lipidów we krwi) spożywanie dużych ilości oliwy z oliwek było perspektywnie związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu.

Kilka danych sugeruje ochronną rolę spożywania dużych ilości oliwy z oliwek w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru mózgu u osób starszych: 1) spożywanie oliwy było związane z mniejszym ryzykiem udaru mózgu, 2) stężenie kwasu oleinowego w osoczu krwi było związane z mniejszym ryzykiem udaru mózgu, 3) stężenie kwasu oleinowego w osoczu było pośrednim markerem spożywania oliwy, ponieważ duże stężenie było istotnie związane z częstszym jej spożywaniem, 4) żaden inny związany z dietą czynnik predykcyjny stężenia kwasu oleinowego w osoczu nie był istotnie związany z ryzykiem wystąpienia udaru.

Jednak wyniki badania powinny być interpretowane ostrożnie, ponieważ stężenie kwasu oleinowego w osoczu nie jest swoistym markerem spożywania oliwy z oliwek. Jego źródłem mogą być również inne produkty spożywcze i endogenna synteza wątrobowa z tłuszczów nasyconych,²⁶ dlatego stężenie tego kwasu może stanowić marker spożywania oliwy jedynie w populacjach, które używają jej w umiarkowanych lub dużych ilościach.²² Mimo że większe

stężenie kwasu oleinowego w osoczu istotnie wiązało się ze spożywaniem większych ilości oliwy, siła tej zależności była bardzo mała. Co więcej, stężenie kwasu wiązało się również ze spożywaniem większych ilości masła i tłuszczu z gęsi lub kaczki, które również są jego źródłem. To może tłumaczyć związek niekorzystnego układu czynników ryzyka z większym stężeniem kwasu oleinowego we krwi.

Chociaż wyniki dotychczasowych badań epidemiologicznych nie pozwalają na ocenę działania oliwy z oliwek w izolacji od innych elementów diety śródziemnomorskiej, prawdopodobnie dlatego, że wcześniej nie uwzględniano w nich spożywania oliwy, tylko stosunek stężenia kwasów tłuszczowych jednonienasyconych do nasyconych,²⁷ wyniki aktualnych badań popierają założenie, że działającym ochronnie składnikiem diety śródziemnomorskiej jest głównie oliwa z oliwek, niezależnie od innych elementów diety. Może to częściowo tłumaczyć ochronny wpływ oliwy z oliwek²⁰ i diety śródziemnomorskiej²⁸ na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych, który zaobserwowano w badaniu 3C. Wykazany korzystny wpływ spożywania oliwy z oliwek na układ naczyniowy obejmuje zmniejszenie ciśnienia krwi, poprawę profilu lipidowego, zmniejszenie podatności na oksydację lipoprotein małej gęstości oraz poprawę uszkodzenia naczyń związanego z procesami oksydacji i funkcji śródbłonna,¹⁰ prawdopodobnie przez modulowanie funkcji kluczowych genów odgrywających rolę w rozwoju reakcji zapalnej w obrębie naczyń, powstawaniu komórek piankowatych i zmian zakrzepowych.²⁹ Właściwości te były pierwotnie przypisywane działaniu kwasu oleinowego,³⁰⁻³² a ostatnio także składnikom fenolowym znajdującym się w oliwie z oliwek z pierwszego tłoczenia,^{33,34} które działają przeciwzapalnie.³⁵ Ochronny wpływ oliwy z oliwek na występowanie udaru mózgu okazał się istotny w odniesieniu do udaru niedokrwiennego, ale nie krwotocznego, w przypadku którego mała liczba zdarzeń końcowych ogranicza siłę badania.

Chociaż incydenty naczyniowe poza obszarem unaczynienia mózgowego obejmują ostre incydenty wieńcowe i dotyczące naczyń obwodowych, zwłaszcza u osób starszych,¹ wyniki pojedynczego dużego kohortowego badania prospektywnego wykazały, że ściślejsze przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej wiązało się z mniejszą zapadalnością na udar mózgu.³⁶ Zależność między każdym składnikiem tej diety a zapadalnością na udar nie została jednak przedstawiona oddzielnie. Wyniki badania przeprowadzonego w przeszłości wykazały, że większe stężenie kwasu oleinowego w osoczu wiązało się z większą 32-letnią zapadalnością na udar,³⁷ co stoi w sprzeczności z obserwacjami autorów niniejszej pracy. Rozbieżność ta może być jednak tłumaczona różnymi nawykami żywieniowymi badanych populacji.

Główne mocne strony prezentowanego badania obejmują jego longitudinalny charakter przy dużej liczebności próby, mały współczynnik strat oraz stosowanie standaryzowanych

i scentralizowanych procedur zapisywania danych i zatwierdzania wyników klinicznych. Inną ważną zaletą badania jest wykorzystanie danych biologicznych do uzupełnienia i zatwierdzenia obserwowanych związków z danymi dotyczącymi diety. Badanie to ma jednak również pewne ograniczenia. Ponieważ ostateczne rozpoznanie udaru mózgu zależało od wstępnego zgłoszenia przez samego badanego, niektóre przypadki mogły zostać przeoczone. Ponadto mimo dokładnego badania każdego przypadku udaru przez niezależną komisję ekspertów nie można wykluczyć, że niektóre rozpoznania mogły być fałszywie dodatnie. Chociaż w celu potwierdzenia wyników, jako marker spożywania oliwy stosowano stężenie kwasu oleinowego w osoczu, brak danych ilościowych dotyczących jej spożywania nie pozwolił na dokładną ocenę zależności między stężeniem kwasu a spożyciem oliwy, które w badaniu autorów było bardzo małe. Dlatego znaczenie stężenie kwasu oleinowego we krwi jako pośredniego markera spożywania oliwy w badanej populacji wymaga dalszej oceny. Chociaż pewne dowody sugerują, że ze względu na dużą zawartość polifenoli, spożywanie oliwy z pierwszego tłoczenia wywiera korzystniejszy wpływ na układ krążenia niż oliwy rafinowanej,³⁴ autorzy nie mogli rozróżnić rodzajów spożywanej oliwy w badanej populacji. Założono jednak, że uczestnicy badania wybierali przeważnie produkt z pierwszego tłoczenia, ponieważ na rynku francuskim stanowi ona 98% tego tłuszczu.³⁸

Duża częstość występowania udaru mózgu u osób starszych podkreśla konieczność stosowania w tej grupie wiekowej pierwotnej i wtórnej profilaktyki. Wyniki badania autorów wykazały silną zależność między spożywaniem dużych ilości oliwy z oliwek a mniejszą zapadalnością na udar, co sugeruje potrzebę rozpowszechnienia nowego podejścia do zaleceń dietetycznych, mającego na celu zapobieganie występowania tej choroby w starszej populacji.

Wkład poszczególnych autorów

Projekt i prowadzenie badania: dr Barberger-Gateau, dr Berr, dr Tzourio. Gromadzenie danych: dr Barberger-Gateau, dr Berr, dr Tzourio. Kierownictwo: dr Barberger-Gateau, dr Berr, dr Tzourio. Analiza i interpretacja danych: dr Samieri, dr Proust-Lima, dr Féart. Przygotowanie rękopisu: dr Samieri, dr Barberger-Gateau. Przegląd i zatwierdzenie rękopisu: dr Samieri, dr Féart, dr Proust-Lima, dr Tzourio, dr Stapf, dr Berr, dr Barberger-Gateau. Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dr Samieri.

Podziękowania

Autorzy dziękują pozostałym współpracownikom: End Point Committee for Stroke: M.G. Bousser (Chair), C. Stapf (Co-Chair), F. Pico, J.F. Pinel, F. Rouanet.

Konflikt interesów

Dr Samieri otrzymała dotację od Institut Carnot LISA (Lipides pour l'Industrie et la Santé [Lipids for Industry, Safety and Health]). Dr Féart nie zgłosiła konfliktu interesów. Dr Proust-Lima jest konsultantem firmy Danone i otrzymuje dotacje od INCA (Institut National du Cancer [National Institute for Cancer]). Dr Peuchant nie zgłosiła konfliktu interesów. Dr Stapf pracuje jako zastępca redaktora naczelnego *Cerebrovascular Disease* i otrzymuje dotacje od NIH/NINDS, Columbia University i University Paris. Dr Tzourio pracuje w zespole doradców naukowych w Merck Sharp & Dohme i Fondation Plan Alzheimer, w zespole redakcyjnym *Neuroepidemiology* i *Journal of Hypertension* i otrzymuje dotacje od Agence Nationale de la Recherche i Fondation Plan Alzheimer. Dr Berr pracuje w zespole doradców naukowych w Janssen, w zespole redakcyjnym *Revue Epidemiologie et Santé Publique* i otrzymuje dotacje od Agence Nationale de la Recherche i Fond de Coopération Scientifique Alzheimer. Dr Barberger-Gateau pracuje w zespole doradców naukowych dla Caisse Nationale pour la Solidarité et l'Autonomie (CNSA), otrzymał wynagrodzenie za wygłoszenie wykładu i sfinansowanie podróży od Lesieur, Bausch & Lomb, Aprifel, Canadian Association of Gerontology i Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, jest członkiem zespołu redakcyjnego *Disability and Rehabilitation* oraz *European Journal of Ageing* i otrzymuje dotacje od Lesieur, Danone, Agence Nationale de la Recherche i Institut Carnot LISA.

Źródła finansowania badania

Badanie Three-City Study jest prowadzone według umowy spółki cywilnej między Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Institut de Santé Publique et Développement de the Victor Segalen Bordeaux 2 University i firmą sanofi-aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale sfinansowała przygotowanie i rozpoczęcie badania. Badanie 3C jest również wspomagane przez Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Mutuelle Generale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Regional Governments of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France i Ministry of Research—INSERM Programme „Cohortes et Collections de Données Biologiques.” Badanie zostało przeprowadzone przy wsparciu finansowym „ANR: Agence Nationale de la Recherche [The French National Research Agency]” według „Programme National de Recherche en Alimentation et Nutrition Humaine,” projekt COGINUT ANR-06-PNRA-005.

Copyright© 2011 AAN Enterprises, Inc. Translated and reproduced with permission from Wolters Kluwer.

PIŚMIENNICTWO

1. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773–1783.
2. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 60–68.
3. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005; 65: 1193–1197.
4. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. *N Engl J Med* 2010; 362: 2102–2112.
5. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995; 311: 1457–1460.
6. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence about benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189–1196.
7. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440–1446.
8. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1–11.
9. Fito M, Guxens M, Corella D, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1195–1203.
10. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 284–294.
11. Fernandez-Jarne E, Martinez-Losa E, Prado-Santamaria M, et al. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 474–480.
12. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 604–611.
13. Buil-Cosiales P, Irimia P, Berrade N, et al. Carotid intima-media thickness is inversely associated with olive oil consumption. *Atherosclerosis* 2008; 196: 742–748.
14. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1012–1018.
15. Three-City Study Group. Vascular Risk factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 316–325.
16. Bineau S, Dufouil C, Helmer C, et al. Framingham stroke risk function in a large population-based cohort of elderly people: the 3C study. *Stroke* 2009; 40: 1564–1570.
17. WHO. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration: WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105–114.
18. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). WHO: Geneva; 1992.
19. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69: 1921–1930.
20. Berr C, Portet F, Carriere I, et al. Olive oil and cognition: results from the three-city study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 357–364.
21. Samieri C, Feart C, Letenneur L, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 714–721.
22. Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 331–346.
23. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. WHO: Oslo; 2000.
24. Larrieu S, Letenneur L, Berr C, et al. Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects: the 3C study. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 497–502.

Spożywanie oliwy z oliwek i stężenie kwasu oleinowego w osoczu a zapadalność na udar mózgu

25. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* 1966; 21: 556–559.
26. Knopp RH, Retzlaff B, Walden C, et al. One-year effects of increasingly fat-restricted, carbohydrate-enriched diets on lipoprotein levels in free-living subjects. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225:191–199.
27. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599–2608.
28. Feart C, Samieri C, Rondeau V, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302:638–648.
29. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010; 208: 442–450.
30. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–1155.
31. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1115–1119.
32. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 suppl): 213S–223S.
33. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 333–341.
34. Konstantinidou V, Covas MI, Munoz-Aguayo D, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J* 2010; 24: 2546–2557.
35. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature* 2005; 437: 45–46.
36. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, et al. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009; 119: 1093–1100.
37. Wiberg B, Sundstrom J, Arnlöv J, et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: a community-based study with long-term follow-up. *Stroke* 2006; 37: 2898–2903.
38. International Olive Council. Economic: Country Profile. Available at: <http://www.internationaloliveoil.org/downloads/economia/france-fr.pdf>. Accessed August 2010.