

Kostråd om fett

– en oppdatering og vurdering av
kunnskapsgrunnlaget

For Nasjonalt råd for ernæring, 2017:

Erik Arnesen
Jøran Hjelmæsæth
Kjetil Retterstøl

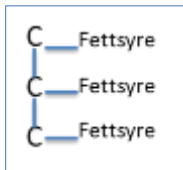
Vedlegg

Innhold

Fettsyrers kjemi og betydning for aterosklerose	3
Hjerte- og karsykdommer.....	12
Epidemiologiske studier	13
Søkestrategi for sammenhenger mellom fettsyrer og risiko for hjerte- og karsykdom, død og risikofaktorer	17
Beskrivelser av kostråd fra andre land og organisasjoner	21
Frankrike, 2010-11.....	21
Irland 2011.....	23
Danmark, 2013.....	24
Sveits, 2013/2014.....	24
Australia, 2013	26
Sør-Afrika, 2013	30
Finland, 2014.....	31
Island, 2014.....	33
Brasil, 2014	34
Tyskland, 2013/2015	35
Nederland, 2015/16	37
New Zealand, 2015.....	41
USA, 2015/16	44
Sverige, 2015.....	46
Østerrike, 2015.....	47
Storbritannia, 2016.....	47
Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO) 2010	49
NICE (Storbritannia) 2010/2014	51
European Society of Cardiology (ESC) / European Atherosclerosis Society (EAS), 2011-2016	52
American Heart Association / American College of Cardiology 2013.....	55
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / The American College of Endocrinology (ACE) / The Obesity Society (TOS), 2013.....	57
Academy of Nutrition and Dietetics, 2014	58
Joint British Societies, 2014	59
Beskrivelser av oversiktsartikler og metaanalyser fra 2010-2016.....	60
Mettet fett og hjerte- og karsykdom	60
Effekt av mettet fett på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom.....	76
Meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom	84
Effekt av meieriprodukter på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom.....	92
Meieriprodukter og risiko for diabetes type 2	95
Spisefett og risiko for hjerte- og karsykdom	101
Effekt av spisefett på risikofaktorer	102
Referanser	105

Fettsyrers kjemi og betydning for aterosklerose

Fett i maten består hovedsakelig av fettsyrer. Fettsyrene i maten er i liten grad i fri form (frie fettsyrer), men er stort sett bundet sammen med glyserol i *triglyserider*, også kalt triacylglyserol (se figur 1). Fettsyrer er en gruppe organiske stoffer med ulike biologiske og fysiske egenskaper som blant annet gir seg utslag i at fettsyrene har ulike virkninger på helse.



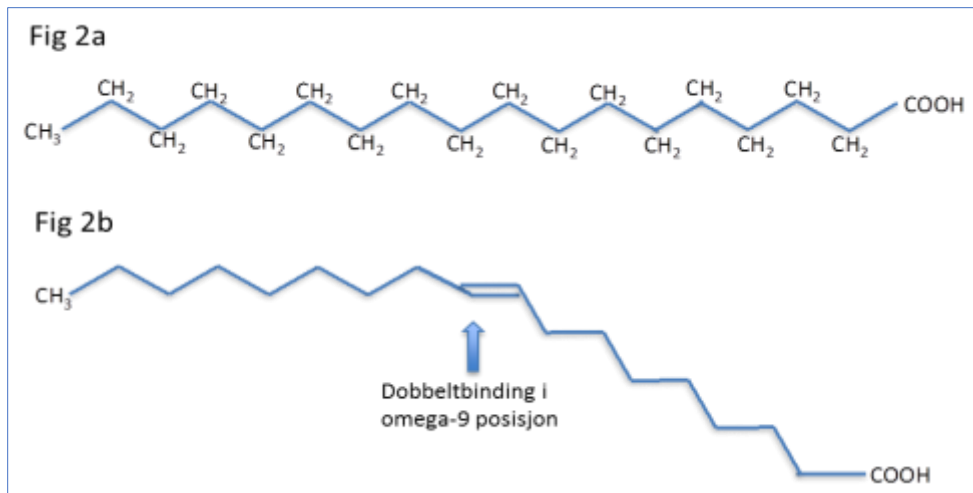
Figur 1 Triglyseridmolekyl

Menneskekroppen kan danne fettsyrer fra karbohydrater og fett, med unntak av de essensielle fettsyrene.

Fettsyrers sammensetning og struktur

Hva slags egenskaper fett (triglyserid) har bestemmes av fettsyrene, som varierer både i størrelse og form. Fettsyrer er kjeder av karbon- og hydrogenatomer med en metylgruppe (CH_3) i den ene enden og en karboksylsyregruppe (COOH) i den andre enden. Fettsyras *lengde* bestemmes av antall karbonatomer, mens *formen* påvirkes av om fettsyra har dobbeltbindinger mellom karbonatomene. En fettsyre uten dobbeltbindinger er som en rett strek, men én dobbeltbinding gir en bøy på fettsyra og hver dobbeltbinding gjør fettsyra mer krokete. Dette skyldes at en dobbeltbinding er litt kortere enn en enkeltbinding (0,133 versus 0,154 nanometer) slik at vinkelen mellom fettsyrene, og dermed fettets fysiske egenskaper, endres. Uten dobbeltbinding benevnes en fettsyre som mettet, *en* dobbeltbinding gjør den *enumettet* og flere dobbeltbindinger gjør den *flerumettet*.

I figur 2a er det tegnet en fettsyre med 18 karbonatomer og 0 dobbeltbindinger, forkortet navn blir «18:0». Denne er mettet. Figur 2b viser en fettsyre med 18 karbonatomer og én dobbeltbinding. Kortnavnet blir da «18:1». Fordi dobbeltbindingen sitter i fettsyras omega-9 posisjon, vil kortnavnet presiseres til «18:1n-9». Denne nomenklaturen er mye brukt og benevnes som «omega» eller «n-x»-nomenklaturen. I figur 2b starter tellingen av karbonatomer i karboksylsyreenden av fettsyra. Ved å telle mot høyre ser man at dobbeltbindingen sitter ved karbon nr. 9, og fettsyra tilhører da omega-9 familien (også benevnt n-9).



Figur 2 En mettet (2a) og umettet (2b) fettsyre

Det er et skarpt skille mellom mettede og umettede fettsyrer rent biokjemisk, men i naturen er skillet mellom mettet og umettet fett mindre tydelig. Enten fett kommer fra ku, palmeolje, kokosolje, rapsolje eller soyaolje, består det av en blanding av triglyseridmolekyler og fettsyrer. Selv fiskefett og tran inneholder både mettede og umettede fettsyrer og i tabell 1 ses de viktigste fettsyrene i ulike matvarer. Fett gir mer enn dobbelt så mye energi per gram som karbohydrat og protein, og både hjerte- og muskelceller bruker både glukose og fettsyrer direkte til energiproduksjon.

Triglyserider

Mer enn 96 prosent av alt fett i maten foreligger i den kjemiske formelen triglyserid. I et triglyseridmolekyl er tre fettsyrer (derav «tri-») bundet til et glyserolmolekyl (derav «glyserid»). I figur 1 ses et forenklet triglyseridmolekyl.

Rette, mettede fettsyrer kan pakkes tettere sammen enn krokete umettede fettsyrer, som resulterer i en lavere smeltetemperatur enn mettede fettsyrer. En enkel huskeregel er at fett som er flytende i kjøleskapet har mye umettede fettsyrer.

Øker karbonkjedens lengde blir fett hardere og får høyere smeltetemperatur. Øker antall dobbeltbindinger blir fett mykere og smeltetemperaturen faller, sammenhengen vises i tabell 2. Kokosfett og palmeolje er i fast form i romtemperatur fordi de inneholder mye mettet fett, henholdsvis 14:0 og 16:0. Fiskefett er flytende i kjøleskapet selv med de lange fettsyrene 20:5n-3 og 22:6n-3 fordi de er flerumettet.

Tabell 1. Fettsyrer og kolesterol i noen matvarer. Kilde: Den norske Matvaretabelen, 2016

Matvare	Totalt fett	Mettet				Enumettet	Flerumettet	Umettet/mettet-ratio	Transfett	Kolesterol (mg)	
		Totalt	C12:0	C14:0	C16:0						C18:0
"Flott" matfett	100	50	13	5	5	29	36	9	0,9:1	0	0
Kokosfett	100	92					6	2	<0,1:1	0	0
Palmeolje	100	48	0,1	1	44	4	37	10	1:1	0	0
Soyaolje	100	14	0	0	11	3	23	58	6:1	0	0
Olivenolje	99	14	0	0	11	3	74	7	6:1	0	0
Rapsolje	99	7	0	0	5	2	59	28	12:1	0	0
Solsikkeolje	98	10	0	0	6	3	28	57	9:1	0	0
Bremykt	82	40	2	5	16	7	29	8	0,9:1	1	142
Smør	82	53	3	9	24	9	19	2	0,4:1	2	231
Fett fra storfe	80	37	0	2	20	14	31	3	0,9:1	1	69
Fett fra svin	80	28	0,1	1	17	9	36	10	2:1	0,2	60
Majones	80	6	0	0	4	1	47	22	12:1	0	60
Melange	80	37					11	27	1:1	0,4	0
Valnøtter	65	6	0	0	4	2	9	47	9:1	0	0
Hasselnøtter	61	5	0	0	3	1	46	8	11:1	0	0
Peanøttsmør	52	13	0	0	5	2	20	17	2,8:1	0	0
Mandler	49	4	0	0	3	1	31	12	11:1	0	0
Sjokolade, 70 % kakao	47	27	0,2	1	11	14	15	1	0,6:1	0	0
Brelett	40	12	1	1	5	3	19	7	2:1	0,3	32
Kremfløte	38	25	1	4	10	4	9	1	0,4:1	1,3	102
Crème Fraiche	35	22	1	4	9	4	8	1	0,4:1	1,2	94
Rømme	35	22	1	4	9	4	8	1	0,4:1	1,2	94
Bacon	32	12	0	0	7	3	14	4	1,5:1	0,1	46
Potetchips	32	3	0	0	1	1	25	3	9:1	0	1
Jarlsbergost	27	17	1	3	7	3	6	1	0,4:1	0,6	72

Leverpostei	25	8	0	0	5	3	9	2	1,4:1	0,2	45
Grillpølser	21	10					10	2	1,1:1	0	47
Makrell i tomat (70 % makrell)	21	4	0	1	3	1	9	7	4:1	0	54
Avocado	20	3	0	0	3	0	13	3	5:1	0	0
Potetchips, mindre fett	18	8	0	0	1	1	8	2	1,3:1	0	0
Hvitost, lettere	16	10	1	2	4	2	4	0	0,4:1	0	43
Laks	16	3	0	1	2	0	6	5	4:1	0	80
Kylling, grillet, med skinn	14	4	0	0	3	1	6	3	2:1	0	128
Egg	10	3	0	0	2	1	4	1	2:1	0	420
Iskrem	10	6	0	1	3	1	3	0	0,5:1	0,4	33
Ørret	10	2	0	0	1	0	4	3	4:1	0	73
Havregryn	8	1	0	0	1	0,1	3	3	5:1	0	0
Kokt skinke	4	1,4	0	0,1	0,8	0,4	2	0,5	1,8:1	0	52
Yoghurt naturell	3	2					1	0	0,5:1	0,1	11

Tabell 2

	Trivialnavn	Kortnavn	Smeltetemperatur, C°
Mettede	Kaprylsyre	8:0	
	Kaprinsyre	10:0	
	Laurinsyre	12:0	43
	Myristinsyre	14:0	54
	Palmitinsyre	16:0	63
	Palmitolsyre	16:1n-9	0
	Transpalmitolsyre	16:1*trans	31
	Stearinsyre	18:0	70
Enumettede	Oljesyre	18:1n-9	14
	Vaccensyre	18:1* trans	57
Flerumettede	Linolsyre	18:2n-6	-5
	Konjugert linolsyre (CLA)	18:2c9t11**	Kalkulert til 15
	Linolensyre	18:3n-3	-11
	Arakidonsyre	20:4n-6	-50
	Eikosapentaensyre (EPA)	20:5n-3	-54
	Docosahexaensyre (DHA)	22:6n-3	-44

*CLA har *cis*-dobbeltbinding ved karbonatom nr 9 og *trans*-dobbeltbinding ved karbonatom nr 11.

Dobbeltbindingene er utsatt for oksidasjon (harskning), og når oksygen angriper dobbeltbindingen oppstår fettsyreperoksid. Lys og varme bidrar til å fremskynde oksideringsprosessen i umettet fett, og gir dårligere holdbarhet. Alle vegetabiliske oljer inneholder naturlige antioksidanter som E-vitamin, men likevel forlenges holdbarheten med mørkt og kald oppbevaring. Olivenolje, som inneholder mye enumettet oljesyre, kan ha mer enn 1 ½ års holdbarhet i romtemperatur.

Dobbeltbindinger hindrer fri rotasjon mellom karbonatomene. Begrepene *cis* og *trans* omhandler denne romstrukturen. De fleste fettsyrer har dobbeltbindinger i *cis*-konfigurasjon, dvs. at alle hydrogenatomer i fettsyren ligger på samme side av kjeden, som i figur 2b. Ved å varme opp en naturlig olje til 260 °C i nærvær av en katalysator, vil *cis*-konfigurasjonen bli endret til *trans*-konfigurasjon som har en annen tredimensjonal struktur enn *cis*. En *trans*-dobbeltbinding gir ingen knekk i fettsyras form og transfettsyren blir derfor mer lik en mettet og rett fettsyre. Transfett blir fastere og smelter i munnen, slik som smør, i tillegg å ha en nøytral smak og lang holdbarhet. For matindustrien var industridannet transfett både billig og forbrukervennlig, men bruken i Norge er nå kraftig begrenset og nede på et akseptabelt nivå under én prosent av energiinntaket ¹.

I naturen dannes også transfett i vommen til drøvtyggere slik at 50 prosent av transfettforbruket i Norge nå kommer fra meieriprodukter og 19 prosent kommer fra kjøtt.

Essensielle fettsyrer og de tre «fettsyrefamiliene» omega-3, omega-6 og omega-9

I kroppen inngår fettsyrer i en dynamisk balanse der de nedbrytes til energiproduksjon, nydannes, forlenges og forkortes. Forkorting er en katabol reaksjon som frigir energi (ATP) og forlengelsen er en anabol reaksjon som krever energi. Det eksisterer således en dynamikk

mellom lange og korte fettsyrer. Fettsyrer kan også få nye dobbeltbindinger (desatureres), men bare i omega-9 posisjon.

Dyr og mennesker har ikke de nødvendige enzymene til å sette dobbeltbindinger inn i omega-6- og omega-3-posisjon, selv om slike fettsyrer er livsnødvendige. Omega-6- og omega-3-fettsyrer må derfor tilføres fra maten og kalles *essensielle*. De er blant annet biokjemiske forstadier til eikosanoider, som er signalmolekyler (prostaglandiner, tromboxaner og leukotriener). En omega-6-fettsyre kan ikke omdannes til en omega-3-fettsyre og vice versa, men innad i hver «familie» kan fettsyrene forandre seg, slik at for eksempel EPA (20:5n-3) kan omdannes til DHA (22:6n-3) og vice versa.

Mettede fettsyrer syntetiseres i kroppen og er dermed ikke essensielle i kostholdet, selv om de er viktige komponenter i blant annet cellemembraner². Kroppens egen syntetisering av mettede fettsyrer er svært begrenset ved et normalt fettinntak.

Bortsett fra de essensielle fettsyrene er det ikke mulig å angi et kvantitativt gjennomsnittlig behov for fett i kostholdet³. Et svært fettfattig kosthold kan imidlertid gi risiko for et for lavt inntak av essensielle fettsyrer og redusere opptaket av fettløselige vitaminer samt enkelte andre næringsstoffer.

De lange omega-3 fettsyrene EPA og DHA finnes i sjømat og alger, og kosttilskudd basert på disse. I Norge inntar vi i gjennomsnitt knapt 1 gram EPA og DHA i et vanlig kosthold. Over 20 prosent av tørrvekten i hjernen består av essensielle fettsyrer og ca. 1/3 av dem tilhører omega-3-familien. EPA og DHA anses ikke som essensielle, i motsetning til alfa-linolensyre (ALA), som er en mye mer vanlig omega-3-fettsyre som forekommer i planteriket. ALA kan forlenges til EPA og DHA, men denne omdanningen i kroppen er som regel svært begrenset. Det er imidlertid EPA og DHA som har vært mest i fokus av omega-3-fettsyrene når det gjelder hjerte- og karhelse.

Absorpsjon og metabolisme

Før fett i maten absorberes, foregår det spalting, eller *lipolyse* (i hovedsak i tynntarmen) av triglyseridene til frie fettsyrer og glyserol. Fettsyrer absorberes tilnærmet fullstendig i tynntarmen. I kroppen transporteres fett (triglyserider) og kolesterol i såkalte *lipoproteiner*, som også består av andre fettlignende stoffer (lipider) og proteiner (apolipoproteiner). Etter absorpsjonen inkorporeres fettsyrene først i *kylomikroner*, som består av triglyserider og kolesterol med et fosfolipidlag rundt. Kylomikroner går i blodbanen via lymfesystemet og frakter fett til vev, inklusive hjertet og fettvev. Mettede fettsyrer med mindre enn 12 karbonatomer (og delvis laurinsyre, C12:0), kan imidlertid fraktes direkte til leveren via portvenen, da de er mer vannløselige.

Fettsyrer lagres i kroppen i form av triglyserid, eller blir spaltet til frie fettsyrer igjen for å forbrennes, i hovedsak i musklene. Leveren tar også opp frie fettsyrer, hvor de forbrennes eller igjen danner triglyserider, som enten lagres eller inngår i lipoproteinet *very low density lipoprotein* (VLDL), som frigjøres i blodet.

VLDL består foruten triglyserider av noe kolesterol og apolipoproteiner (ApoA, Apo B, ApoC og ApoE). Når triglyseridene frigjøres fra VLDL-partiklene og tas opp i kroppens vev, blir noen av de resterende komponentene til *low density lipoprotein* (LDL) som tas opp av leveren via

LDL-reseptorer. LDL-partiklene er mindre enn VLDL-partikler (diameter på i snitt 21,6 nm), men inneholder en større andel kolesterol enn VLDL (42 prosent i kjernen) og er den hovedsakelige kolesterolholdige lipoproteintypen i blodet. LDL-partikler som ikke blir tatt opp av leveren eller andre celler forblir i plasma og har en halveringstid på 2-4 dager. LDL-kolesterol kalles "det dårlige kolesterolet" fordi LDL-partikler fremmer aterosklerose – de er såkalt *aterogene*.

Mettede fettsyrer hemmer aktiviteten til LDL-reseptorene sammenliknet med en- og flerumettede fettsyrer, og bidrar dermed til mindre nedbryting av LDL-kolesterol og til økte LDL-kolesterolnivåer i blodet (se under), mens flerumettede fettsyrer har motsatt effekt⁴. Utenom i leveren kan ikke kroppens celler bryte ned kolesterol. For å motvirke opphopning av kolesterol i cellene, som er toksisk, finnes det en mekanisme for å frakte kolesterol tilbake til leveren (revers kolesteroltransport), hvor *high-density lipoprotein* (HDL) spiller en sentral rolle. HDL er viktig i kolesterolmetabolismen, da de transporterer kolesterol fra organer til leveren, hvor kolesterol nedbrytes og skilles ut med galle.

Tre mettede fettsyrer øker LDL-kolesterol

Selv om mettet fett som gruppe som regel sies å øke kolesterolet⁵, er det kun tre mettede fettsyrer som øker LDL-kolesterol nevneverdig, nemlig laurinsyre (12:0), myristinsyre (14:0) og palmitinsyre (16:0). Den relativt nøytrale effekten av stearinsyre (18:0) skyldes trolig at den raskt omdannes til oljesyre i kroppen, en enumettet fettsyre.

De mettede fettsyrene øker LDL-kolesterolkonsentrasjonene primært ved å redusere LDL-reseptorens nedbrytning av LDL-kolesterol, og dermed fjerningen av LDL-kolesterol fra blodet. I tillegg øker transfettsyrer fra mat LDL-kolesterol. Alle andre fettsyrer har kun svake effekter på LDL-kolesterol i sammenligning, selv om det bør nevnes at linolsyre (18:2n-6) og ALA (18:3n-3) senker LDL-kolesterol noe, mens farmakologiske doser av DHA (22:6n-3) kan øke LDL-kolesterolet.

Animalsk fett, palmeolje og kokosolje har en høy andel kolesteroløkende mettede fettsyrer. Fete kjøttvarer, fete meieriprodukter, kjeks og iskrem er eksempler på slik mat. Fettstoffer i ufiltrert kaffe kan også øke LDL-kolesterolet betydelig.

Selv om de andre mettede fettsyrene er så å si nøytrale for LDL-kolesterol, er det ikke kjent at noen mettede fettsyrer i seg selv forebygger kroniske sykdommer.

Ved å beregne inntaket av mettede og flerumettede fettsyrer og kolesterol kan endringer i serumkolesterol predikeres⁶. Slike prediksjonsligninger har også vist seg å predikere død av koronar hjertesykdom⁷⁻⁹. Forholdet mellom flerumettet og mettet fett – den såkalte P/S-ratio – har også vist seg å korrelere med risiko for koronar hjertesykdom, med lavere risiko ved høyere ratioer¹⁰⁻¹².

Høyt fettinntak øker HDL-kolesterol

Fett, inklusive mettet fett, øker HDL-kolesterolet, populært kalt «det gode kolesterolet» fordi dette er knyttet til lavere risiko for hjerte- og karsykdom. Dette kan være en kompensatorisk endring, ettersom det blir større behov for revers kolesteroltransport. For bare få år siden trodde man at det å øke HDL-kolesterolnivåene var viktig, men mye tyder nå på at det å øke HDL-kolesterol ikke har betydning for hjerte-kar-risikoen. Hverken HDL-kolesteroløkende medikamenter eller HDL-kolesteroløkende naturlige mutasjoner senker

risiko for å få hjerte-karsykdom hos mennesker¹³⁻¹⁶. Noen studier har dessuten antydnet at mettet fett svekker HDL-partiklenes funksjonalitet, selv om HDL-konsentrasjonen øker^{17, 18}.

Hjerte- og karsykdommer

Hjerte- og karsykdommer er de ledende dødsårsaker i Norge og forårsaker om lag fire millioner dødsfall i Europa årlig^{19, 20}. Det rammer flere kvinner enn menn, men menn rammes tidligere i livet.

Den aller vanligste formen for hjerte- og karsykdom er *hjerteinfarkt*²⁰, som oppstår når blodtilførselen til en del av hjertet reduseres betydelig (iskemi). Den underliggende årsaken til dette er vanligvis fettavleiringer på innsiden av hjertets koronararterier¹ som delvis fortetter og hemmer blodgjennomstrømningen. Derved oppstår oksygenmangel i deler av hjertemuskelen som kan føre til brystmerter (angina pectoris). Aterosklerose i hjertets kransarterier er en viktig årsak til iskemisk hjertesykdom, dvs. fettavleiringer på innsiden av pulsårene som gir en kronisk betennelsestilstand i karveggen, og med tiden nedsatt blodforsyning til hjertemuskelen²¹. Et akutt hjerteinfarkt (akutt koronarsyndrom) oppstår vanligvis ved at en kransarterie blir tett, oftest på grunn av en fettavleiring som revner og deretter danner en blodpropp^{21, 22}.

Det finnes flere andre former for hjerte- og karsykdommer:

- *Hjerneslag* er noe mindre vanlig enn hjerteinfarkt. Den vanligste typen hjerneslag er hjerneinfarkt, som skyldes at et blodkar som forsyner hjernen blokkeres, vanligvis fra en blodpropp. Mindre vanlig er blødende hjerneslag som skyldes at en blodåre i hjernen sprekker.
- *Arytmier* – hjerterytmeforstyrrelser – innebærer en unormal rytme av hjertet. Hjertet kan slå for sakte, for fort eller uregelmessig. Rytmeforstyrrelsen kan gjøre medføre at det ikke pumpes nok blod til å dekke kroppens behov. En relativt vanlig hjerterytmeforstyrrelse er atrieflimmer, en rask og uregelmessig aktivitet i hjertets forkamre.
- *Hjertesvikt* betyr at hjertets pumpefunksjon er blitt dårlig. Hjertesvikt kan være en konsekvens av tidligere hjerte- og karsykdom, slik som hjerteinfarkt eller angina pectoris, og rammer derfor først og fremst eldre mennesker.
- I hjertet har vi klaffer som lukker og åpner seg. Det finnes ulike medfødte *klaffesykdommer*, men disse klaffene kan også bli "syke" i løpet av livet. Hjerteklaffene kan blant annet utvikle avleiringer som ligner på aterosklerose og skape forsnævring som reduserer blodgjennomstrømningen direkte eller de kan lukke seg dårlig slik at det oppstår lekkasje. Klaffesykdommer kan således gi hjertet dårlig pumpefunksjon.
- *Abdominal aortaaneurisme* er en "utposning" av hovedpulsåren (aorta) og er forbundet med aterosklerose, høyt blodtrykk og røyking. Aneurismen kan i verste fall sprekke og føre til store blødninger.
- *Perifer karsykdom* skyldes som regel aterosklerose i arteriene i bena. Det er en relativt vanlig tilstand som øker med alderen. Perifer karsykdom i bena er ofte symptomfritt, men kan gi smerter i leggene ved aktivitet.

¹ Også kalt *kransarterier* eller *kransårer*, pulsårer som forsyner hjertemuskelen med blod.

Epidemiologiske studier

Ordet epidemiologi er sammensatt av de greske ordene *epi* (hos), *demos* (folk) og *logos* (lære), dvs. læren om det som er hos folket. Uttrykket ble først brukt om studiet av smittsomme sykdommers utbredelse (epidemier), men i dag brukes det langt bredere om kvantitative beskrivelser og analyser av helseforhold i grupper eller populasjoner. Ernæringsepidemiologi har unike problemstillinger knyttet til studiedesign og metoder²³.

Epidemiologiske studier kan deles inn i to hovedgrupper, eksperimentelle og observasjonsstudier. I eksperimentelle studier (intervensjonsstudier) blir eksponeringen til deltakerne påført av forskerne, i observasjonsstudier har forskerne ikke kontroll over hvordan deltakerne er eksponert.

Intervensjonsstudier, eller **randomiserte kontrollerte studier**, anses generelt som gullstandard for å teste en hypotese om effekten av en behandling eller et tiltak og for å fastsette årsakssammenhenger mellom matvarer eller næringsstoffer og helse blant mennesker. De særlige styrkene ved randomiserte kontrollerte studier er graden av kontroll på "konfunderende variabler" og muligheten til å isolere spesifikke effekter. Dette reduserer sjansene for at en observert effekt skyldes intervensjonen som blir gitt og ikke andre faktorer. I en randomisert kontrollert studie blir én gruppe deltakere (intervensjonsgruppen) gitt eller utsatt for en intervensjon som er bestemt av forskerne, mens en eller flere grupper mottar en annen eller ingen behandling (kontrollgruppe). Hvem som inkluderes i intervensjons- eller kontrollgruppen er tilfeldig; dette er en av de viktigste fordelene ved randomiserte kontrollerte studier, da det sikrer at det ikke er systematiske forskjeller mellom gruppene man sammenlikner, med unntak av behandlingen de får (man sammenlikner "likt med likt")²⁴. Ideelt sett er både deltakerne og forskerne "blindet", dvs. uvitende om hvem som får hvilken behandling.

Et tenkt eksempel på en ideell randomisert kontrollert kostholdsstudie er en studie hvor en stor gruppe personer, utvalgt etter strenge kriterier, blir satt til å spise 50 gram olivenolje og eliminere alt meierismør hver dag i fem år mens en like stor og sammenliknbar kontrollgruppe blir satt til å spise 50 gram smør og eliminere olivenolje hver dag. Ingen av deltakerne vet hvilken gruppe de tilhører ettersom alle måltider lages og utdeles av forskerne og måltidenes smak, utseende og konsistens er umulig å skille fra hverandre. Alle deltakere følger protokollen 100 prosent. Etter fem år undersøkes forskjeller mellom de to gruppene i et gitt helseutfall, for eksempel antallet som har dødd av hjerteinfarkt. Antall døde er så stort at det er mulig å påvise statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Denne studien vil imidlertid aldri kunne iverksettes grunnet kostnader, ressurser og belastning på forskningsdeltakere. Mange intervensjoner kan også være etisk uforvarselige dersom de antas å gi helseproblemer. Dersom den faktisk ble gjennomført ville likevel resultatene være vanskelige å overføres til det "virkelige" liv eller til den generelle befolkningen. I kostholdsforskning er derfor randomiserte kontrollerte studier som regel relativt små og kortvarige og undersøker som regel effekter på fysiologiske risikofaktorer og parametere (for eksempel blodtrykk eller vekt) fremfor sykdom eller død. Dersom studiene

omhandler et helhetlig kosthold eller flere ulike matvarer, blir deltakerne som regel gitt *råd* om å følge et bestemt kosthold i sine daglige liv, uten at det faktiske inntaket blir observert. Tidens største randomiserte kontrollerte kostholdsstudie – Women's Health Initiative Dietary Modification Trial (WHI) – startet i 1993 og besto av mer enn 48 000 amerikanske kvinner mellom 50-79 år. Målet med studien var å undersøke om råd om et sunt, fettreduert kosthold kunne forebygge bryst- og tarmkreft. Risiko for hjerte- og karsykdom var et sekundært endepunkt²⁵. Kvinnene ble tilfeldig fordelt til en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe, hvor intervensjonsgruppen fikk råd og intensiv veiledning om å redusere fettinntaket til 20 prosent av energiinntaket (E%) og å spise mer frukt og grønnsaker samt kornprodukter. Formelle råd om mettet fett ble ikke gitt. Kontrollgruppen fikk en kopi av de generelle amerikanske kostrådene, men ellers ingen kostholdsrad.

Deltakerne i studien ble i gjennomsnitt fulgt i 8 år og resultatene ble publisert i 2006²⁵. De viste ingen signifikant effekt av kostrådene på risiko for hjerte- og karsykdom, heller ikke for primærendepunktene brystkreft og tarmkreft^{26, 27}.

Selv om dette var en randomisert kontrollert studie kan den imidlertid ikke bevise hvorvidt kostrådene var gale eller ikke. Det som ble testet var effekten av å gi råd, ikke kostholdet som sådan. Selvrappert inntak av fett ble redusert i intervensjonsgruppen, men etter 6 år var inntaket i gjennomsnitt 28,8 E%, langt fra målet om 20 E%. Inntaket av mettet fett ble redusert til under 10 E%, men differansen mellom gruppene var bare 3 % og balansen mellom flerumettet og mettet fett ble ikke endret. LDL-kolesterolnivåene gikk ned i begge grupper og differansen var beskjeden (0,07 mmol/l), som forventet ut fra de beskjedne endringene i fettsyreinntaket. Forfatterne tolker derfor mangelen på effekt på hjerte- og karsykdom som en følge av at deltakerne ikke etterkom kostrådene godt nok. Kvinnene i intervensjonsgruppen som reduserte inntaket av mettet fett og transfett mest hadde imidlertid 19 prosent lavere risiko for koronar hjertesykdom sammenliknet med kontrollgruppen mens de som økte inntaket av frukt og grønnsaker mest hadde 12 prosent lavere risiko.

Et annet nylig eksempel er den store studien Look AHEAD, som skulle teste om en fireårig intensiv livsstilsintervensjon med vektreduksjon reduserte risikoen for hjerte- og karsykdom blant mer enn 5000 personer med diabetes type 2. Studien ble stoppet før planlagt fordi det etter ca. 10 år ikke var en forskjell i hjerte- og karsykdom mellom intervensjons- og kontrollgruppen²⁸. Dette ble tolket som at livsstil eller vekt ikke har noe å si i forebygging av hjerte- og karsykdom, men studien viste også at intervensjonen hadde en kortvarig effekt på vekttap samtidig som også kontrollgruppen gikk ned i vekt, og bruken av statiner økte i kontrollgruppen. Det viste seg også at det var mye færre tilfeller av hjerte- og karsykdom og død enn forskerne hadde forventet på forhånd, trolig fordi mange av deltakerne allerede fikk konvensjonell behandling. Begge grupper hadde derfor kanskje så lav risiko i utgangspunktet at livsstilsintervensjonen ikke kunne gi en ytterligere reduksjon i risiko^{28, 29}.

Ettersom store, langvarige randomiserte kontrollerte intervensjonsstudier av ofte ikke er mulig å gjennomføre (allerede i 1960-årene ble det estimert at en kostholdsstudie måtte involvere 100 000 personer i fem år for å kunne påvise bare en 20 prosent forskjell i risiko for hjertesykdom³⁰), benyttes også *observasjonsstudier* til å informere kostrådene.

Observasjonsstudier kan være tverrsnittstudier, kasus-kontroll-studier (case-control-studier) eller prospektive kohortstudier. Felles for disse er at de undersøker sammenhenger mellom variabler, slik som mat (eksponering) og risiko for sykdom (endepunkt). I motsetning til eksperimentelle, kliniske studier, har forskerne ingen aktiv innflytelse på hvilke faktorer deltakerne som undersøkes eksponeres for.

I *prospektive kohortstudier* følges deltakerne over tid for å se om personer som eksponeres for en viss faktor har større eller mindre sjanse for å utvikle en sykdom sammenliknet med de som ikke eksponeres. *Kasus-kontroll-studier* undersøker personer som allerede er syke og sammenlikner deres eksponering i fortiden (før de ble syke) med friske personer. *Tverrsnittstudier* ser på to eller flere faktorer samtidig og kan vise korrelasjoner mellom dem, men ikke om faktor A har forårsaket B, om faktor B har forårsaket A eller om faktor A og B er forårsaket av noe helt annet da man ikke vet hvilken faktor som oppsto først.

Enheter	Studiedesign	Kjennetegn	
Populasjoner	Økologiske	Undersøker forekomst av risikofaktorer/sykdom <u>mellom</u> populasjoner på ett tidspunkt	Observasjonsstudier
Individer	Tverrsnittstudier	Undersøker forekomst av risikofaktorer/sykdom <u>innenfor</u> en populasjon på ett tidspunkt	
Individer	Kasus-kontroll-studier	Sammenlikner en gruppe syke med en gruppe uten sykdommen <u>bakover</u> i tid	
Individer	Kohortstudier	Følger en populasjon og undersøker risikofaktorer/sykdom <u>fremover</u> i tid	
Individer	(Randomiserte) kontrollerte studier	Gir en «behandling» eller placebo/ingen behandling	Intervensjonsstudier

Observasjonsstudier kan være rimeligere og logistisk mer praktiske å gjennomføre enn store kliniske studier, de kan følge et mye større antall personer over mange år og de kan undersøke risiko for flere sykdommer samtidig. De har imidlertid også flere svakheter. Ettersom man aldri kan ha fullstendig kontroll over absolutt alle faktorer en person utsettes for, kan man ikke fastslå om sammenhengene som observeres skyldes en årsakssammenheng, eller en kausal sammenheng, mellom faktorene man undersøker. Det er alltid mulighet for at det finnes en eller flere *konfunderende* faktorer eller variabler, det vil si faktorer som er knyttet både til faktoren man er interessert i å undersøke (for eksempel fettinntak) og til sykdommen.

Det kunne for eksempel tenkes at personer som spiser mest fett også røyker mest. Dersom de også har høyere risiko for hjertesykdom, kan sammenhengen med fettinntak være konfundert av røyking. Det er mulig å kontrollere for slike konfunderende variabler i statistiske analyser, men man kan aldri vite sikkert om man har kontrollert for mange nok eller riktige faktorer.

Når det gjelder fettinntak er det viktig å kontrollere for det totale energiinntaket når man vil undersøke den isolerte sammenhengen mellom fett og hjerte- og karsykdom, ettersom fett er et energigivende næringsstoff og dermed har betydning for energibalansen. I flere observasjonsstudier har det vært funnet at personer med et høyere energiinntak har lavere risiko for hjerte- og karsykdom, noe som kan skyldes at et høyt energiinntak er en indikator på et høyt fysisk aktivitetsnivå mens et lavt energiinntak kan være et tidlig tegn på sykdom²³. På den annen side kan det være upassende å kontrollere for kolesterolverdier, ettersom fettinntaket kan påvirke risikoen for hjerte- og karsykdom nettopp gjennom en effekt på kolesterolverdiene.

Hvorvidt randomiserte kontrollerte studier bør tillegges større verdi eller anses som mer pålitelige enn kohortstudier i ernæringsforskning er ikke åpenbart^{29, 31-33}. Resultater fra observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte studier i kostholdsforskning samsvarer imidlertid ofte med hverandre³². I tilfeller hvor de har virket motstridende er det ikke nødvendigvis slik at randomiserte kontrollerte studier motbeviser observasjonsstudiene. Enhver studie, enten den er randomisert eller observasjonell, må vurderes kritisk for seg.

En relativ ny type studiedesign som kan påvise kausalitet er *mendelsk randomisering*, som benytter genvarianter som mål på eksponering. Begrepet mendelsk randomisering hentyder til den tilfeldige fordelingen av genvarianter (alleler) som skjer under kjønnsdelingen ved unnfangelsen. I motsetning til i vanlige observasjonsstudier vil ikke genvarianten være konfundert av atferds- eller miljøfaktorer. En mendelsk randomisert studie kan derfor sammenliknes med det å tildele en intervensjon til deltakere i en randomisert kontrollert studie fra fødselen av.

Metoden brukes blant annet til å undersøke om en sammenheng mellom en biomarkør og sykdom er kausal. Dersom en genvariant er direkte knyttet til høyere eller lavere nivåer av biomarkøren, og det er en sammenheng mellom genvarianten og risiko for sykdom, kan det være en sterk indikasjon på en kausal sammenheng mellom biomarkøren og sykdom (gitt at visse kriterier er oppfylt). Ulike genvarianter som påvirker kolesterolnivåer er eksempelvis forbundet med økt risiko for hjerteinfarkt, noe som støtter at høyt kolesterol er en kausal risikofaktor^{34, 35}. Det har også vært funnet at høyere genetisk risiko for overvekt er forbundet med økt risiko for hjerteinfarkt, noe som støtter hypotesen om at overvekt er kausalt forbundet med hjerte- og karsykdom³⁶. Genetisk lave vitamin D-nivåer var derimot ikke forbundet med død av hjerte- og karsykdom i en stor mendelsk randomisert studie, noe som antyder at lave vitamin D-nivåer i seg selv ikke forårsaker hjerte- og karsykdom³⁷.

Søkestrategi for sammenhenger mellom fettsyrer og risiko for hjerte- og karsykdom, død og risikofaktorer

Vi tok utgangspunkt i søkestrategien som ble benyttet av Schwab og medarbeidere i deres kunnskapsoppsummering om fett og hjerte- og karsykdom, diabetes type 2 og kreft³⁸. Søket ble utført i databasene MEDLINE (Ovid), PubMed, Embase, Cochrane Library og Web of Science.

Følgende søkestreng ble benyttet i PubMed:

```
(((((("dietary fats" OR "fatty acids"[MeSH Terms])) OR ("dietary fat"[Title/Abstract] OR "dietary fats"[Title/Abstract] OR "fatty acid"[Title/Abstract] OR "fatty acids"[Title/Abstract])) AND saturated[Title/Abstract]) AND ("food intake"[Title/Abstract] OR "Energy intake"[MeSH Terms] OR "eating"[MeSH Terms] OR "diet"[MeSH Terms])))
```

```
AND (((((((("Cholesterol"[MeSH Terms] OR "triglycerides"[MeSH Terms] OR "lipoproteins"[MeSH Terms] OR "serum lipid"[Title/Abstract] OR "cholesterol"[Title/Abstract] OR triglyceride*[Title/Abstract] OR lipoprotein*[Title/Abstract])) OR ("Blood Pressure"[Mesh] OR "blood pressure"[Title/Abstract] OR "Hypertension"[Mesh] OR hypertensi*[Title/Abstract])) OR ("Glucose"[Mesh] OR "glucose tolerance"[Title/Abstract] OR "Insulin"[Mesh] OR "insulin sensitivity"[Title/Abstract])) OR ("inflammatory marker"[TIAB] OR "inflammatory markers"[TIAB] OR "C-Reactive Protein"[Mesh] OR "Biological Markers"[Mesh] OR interleukin*[TIAB] OR adiponectin[TIAB] OR TNF[TIAB] OR "Interleukins"[Mesh] OR "Adiponectin"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factors"[Mesh] OR "inflammation"[Mesh])) OR ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "coronary artery disease"[Title/Abstract] OR "coronary artery diseases"[Title/Abstract] OR "coronary heart disease"[Title/Abstract] OR "coronary heart diseases"[Title/Abstract] OR "atherosclerotic vascular disease"[Title/Abstract] OR "atherosclerotic vascular diseases"[Title/Abstract] OR "heart diseases"[Title/Abstract] OR (myocardial AND (infarction OR ischemia)) AND Title/Abstract OR "stroke"[title/abstract])) OR ("Body Weight"[Mesh] OR "Body Mass Index"[Mesh] OR "weight loss"[Title/Abstract] OR "weight gain"[Title/Abstract] OR "weight change"[Title/Abstract] OR "lean body mass"[Title/Abstract] OR "fat mass"[Title/Abstract] OR obes*[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract])) OR ("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH Terms] OR "Diabetes"[Title/Abstract] OR "Metabolic Syndrome X"[MeSH Terms])) OR ("Death"[MeSH Terms] OR "Mortality"[MeSH Terms]))
```

I søket etter publikasjoner om matvarer ble første del av søkestrengen byttet ut med

((("dairy" OR "milk" OR "butter" OR "cheese" OR "cream") OR ("meat" OR "beef" OR "mutton" OR "tallow" OR "lard") OR ("palm oil" OR "coconut oil" OR "coconut") OR "margarine"))

Nedenfor vises søkestrategien som ble benyttet i Ovid MEDLINE, først utført 01.09.2015. Søket var avgrenset til årstall: 2010-, engelsk og skandinaviske språk.

#	Searches	Results
1	exp dietary fats/ or exp fatty acids/	435671
2	(dietary fat? or fatty acid?).tw.	167681
3	1 or 2	496785
4	saturate*.tw.	48142
5	exp Eating/ or exp Diet/	258442
6	Intake.tw.	200115
7	5 or 6	389838
8	exp Cholesterol/ or exp Triglycerides/ or exp Lipoproteins/ or exp Blood Pressure/ or exp Hypertension/ or exp Glucose/ or exp Insulin/ or exp Interleukins/ or Adiponectin/ or exp Tumor Necrosis Factors/ or exp Inflammation/ or C-Reactive Protein/ or exp Biological Markers/ or exp Body Weight/ or Body Mass Index/ or exp Neoplasms/ or exp Diabetes Mellitus, Type 2/ or exp Metabolic Syndrome X/ or exp Death/ or exp Mortality/ or exp Cardiovascular Diseases/	6378316
9	("serum lipid" or "serum lipids" or cholesterol* or triglyceride* or lipoprotein* or "blood pressure" or hypertensi* or "glucose tolerance" or "insulin sensitivity" or CRP or "inflammatory marker" or "inflammatory markers" or interleukin* or adiponectin or TNF or "coronary artery disease" or "coronary artery diseases" or "coronary heart disease" or "coronary heart diseases" or "atherosclerotic vascular disease" or "atherosclerotic vascular diseases" or "heart diseases" or (myocardial and (infarction or ischemia)) or "stroke" or "lean body mass" or "fat mass" or obes* or "weight loss" or "weight gain" or "weight change" or tumor or tumors or tumour or tumours or cancer or diabet*).tw.	3700413
10	8 or 9	7226431
11	3 and 4 and 7 and 10	4524
12	Epidemiologic studies/	6340
13	exp case control studies/	742174
14	exp cohort studies/	1481013
15	case reports.pt.	1769106
16	exp clinical trial/	839272
17	(cohort adj (study or studies or analy*)).tw.	111464
18	(observational adj (study or studies)).tw.	55564

19	(Follow up adj (study or studies)).tw.	39960
20	(Case control adj (study or studies)).tw.	73047
21	(Longitudinal or Retrospective).tw.	476959
22	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	66522
23	(case adj (series or study or studies or report?)).tw.	361146
24	meta-analysis/	59496
25	or/12-24	4351741
26	11 and 25	1725
27	limit 11 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"	693
28	limit 11 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"	732
29	26 or 27 or 28	2265
30	letter.pt.	948727
31	editorial.pt.	394094
32	Animals/	5567925
33	Humans/	14317065
34	32 not (32 and 33)	4003738
35	29 not (30 or 31 or 34)	2191
36	limit 35 to yr="2010 -Current"	586
37	limit 36 to (danish or english or norwegian or swedish)	569

Beskrivelser av kostråd fra andre land og organisasjoner

Frankrike, 2010-11

De rådende franske anbefalingene om fettsyrer ble utgitt i 2010 (vitenskapelig rapport utgitt i 2011) av det franske mattilsynet (AFSSA)^{39, 40}, og oppdaterte tilsvarende anbefalinger fra 2001. Anbefalingene er ment å være referanseverdier for fettsyrer for nesten hele befolkningen. Målet med dem er å opprettholde god helse og primærforebygging av metabolsk syndrom, diabetes, fedme, hjerte-karsykdom, kreft og andre sykdommer. Det anbefalte inntaket skal dekke både minimale og optimale fysiologiske behov.

Anbefalingene bygger på en ekspertvurdering og en litteraturgjennomgang av forskning publisert innen august 2009, fra både in vitro- og dyrestudier til epidemiologiske studier. Anbefalingene er ikke gradert etter evidenskvalitet.

Anbefalinger om totalt fettinntak

AFFSA konkluderer med at det er et fysiologisk behov for 30 E% fett, ettersom et inntak av under 30 E% fører til et for lavt inntak av flerumettet i vestlige land.

I primærforebygging er det totale energiinntaket, men ikke fettinntaket i seg selv, forbundet med risiko for metabolsk syndrom og fedme. Å redusere fettinntaket til under 35 E% til fordel for karbohydrater gir ikke redusert risiko, men kan også være uheldig. Derfor anbefales et inntak av 35-40 E% fett for voksne som har et energiinntak på 2000 kcal.

Anbefalinger om fettsyrer

AFFSA mener at den klassiske, biokjemiske inndelingen av fett i flerumettet, enumettet og mettet fett ikke korresponderer med det mangfoldet av fettsyrer som finnes samt fettsyrenes spesifikke funksjoner og effekter. Et fokus på de overordnede gruppene er derfor «av liten relevans for folkehelsen».

Tre fettsyrer er essensielle: linolsyre (C18:2n-6), linolensyre (C18:3n-3) og DHA (C22:6n-3). Minimumsbehovet for linolsyre er 2 E% (ca. 4,4 gram per dag). Anbefalt inntak settes derfor til 4 E%. Et inntak av i gjennomsnitt 5 E% linolsyre forebygger hjerte- og karsykdom. Det anbefales også en balanse (ratio) mellom linolsyre og linolensyre på under 5 (på bakgrunn av sammenhenger med biomarkører). Anbefalt inntak av linolensyre settes til 1 E% (ut fra et minimumsbehov 0,8 E%) for å opprettholde balansen mellom linolsyre og linolensyre. Av marine omega-3-fettsyrer anbefales minst 250 mg DHA og 250 mg EPA (C20:5n-3) per dag. For andre fettsyrer, f.eks. omega-6-fettsyren arakidonsyre (C20:4n-6), er det ikke mulig å definere et behov eller referanseinntak.

Som nevnt mener AFFSA at mettet fett ikke kan sees på som én gruppe fett da ulike mettede fettsyrer har ulik struktur, metabolisme og funksjoner. I anbefalingene skiller det derfor

mellom mettede fettsyrer med 12-16 karbonatomer - laurinsyre (C12:0), myristinsyre (C14:0) og palmitinsyre (C16:0) – og andre mettede fettsyrer, slik som stearinsyre (C18:0). Fettsyrene C12-16:0 anses som aterogene ved for høyt inntak. **Anbefalt inntak av disse er opptil 8 E%.** Andre mettede fettsyrer har ingen kjente skadelige effekter, men det anbefales at disse ikke utgjør mer enn 12 E%, med tanke på risiko for hjerte- og karsykdom og kreft.

Anbefalingene om enumettet fett er basert på utbytting av mettet fett med oljesyre (C18:1n-9), som er den vanligste enumettede fettsyren i kostholdet. Det anbefales minst 15 E% enumettet fett, da dette vil begrense inntaket av mettet fett.

Anbefalinger om matvarer

De nyeste anbefalingene om matvarer som er kilder til fett/mettet fett ble utgitt i 2011 som en del av de offisielle kostrådene “Manger Bouger” (“spis og beveg deg”)⁴¹. Rådene er under revidering. Disse er forbrukerrettede anbefalinger. Det vitenskapelige grunnlaget er utviklet av en arbeidsgruppe koordinert av det franske mattilsynet. Vi har ikke klart å finne noen vitenskapelig rapport bak disse.

Meieriprodukter

“Manger Bouger” anbefaler tre porsjoner meieriprodukter daglig for voksne og fire porsjoner for barn, ungdom og eldre. Anbefalingene nevner eksplisitt yoghurt (1 porsjon = 125 g), melk (1 porsjon = 1 glass), cottage cheese (1 porsjon = 100 g) og ost (1 porsjon = 30 g).

Det påpekes at fløte og smør ikke betraktes som meieriprodukter selv om de fremstilles fra melk. Forbruket av fløte og smør, samt melkedesserter, bør begrenses.

Kjøtt, fisk og egg

Det anbefales 1-2 porsjoner kjøtt/fisk/egg per dag. Fisk anbefales to ganger i uken. Én porsjon tilsvarer 100 gram kjøtt/fisk eller to egg. Det anbefales å fortrinnsvis velge magert kjøtt, dvs. kylling uten skinn, kylling- eller oksefilet, svin indrefilet, biff, hamburger med 5 % fett, skinke og så videre.

Spisefett

Bruken av spisefett bør “begrenses”. “Manger Bouger” sier at et “overdrevent fettinntak øker risiko for overvekt eller hjerte- og karsykdommer”, men at ikke alt fett er likt. («*Une consommation excessive de graisses augmente à terme le risque de prise de poids ou de développer une maladie cardio-vasculaire... Cependant toutes les matières grasses ne se valent pas et certaines sont même indispensables à notre organisme.*»)

Det anbefales å velge fett fra vegetabilsk olje, inkludert raps-, oliven- og solsikkeolje, fet fisk, avocado, valnøtter, hasselnøtter og så videre. Man bør likevel ikke spise ubegrenset av dette.

Smør, fett pålegg, kaker og bakervarer, stekte eller panerte produkter og annet som inneholder mettet fett bør begrenses så mye som mulig. Man bør også unngå å bruke for mye saus, fløte, smør eller majones. Bruk fortrinnsvis damping, woking, nonstick stekepanne, trykkoker o.l. til matlaging.

Irland 2011

De rådende kostråd for den irske befolkning ble utgitt av det irske mattilsynet (FSA) i 2011⁴². Rådene er i hovedsak matvarebaserte. Disse kostrådene var en revidering av den irske “matpyramiden” fra 1993. Kostrådene ble revidert med et mål om å stanse økningene i fedme og forebygge kronisk sykdom. Alle de endelige kostrådene er vist i tekstboksen:

1. Enjoy a wide variety of foods from the five food groups.
2. Find enjoyable ways to be physically active every day – balancing your food intake with active living will help protect you against disease and prevent weight gain.
3. Keep an eye on your serving sizes – choose smaller serving sizes and add plenty of vegetables, salad and fruit.
4. Plain wholemeal breads, cereals, potatoes, pasta and rice provide the best calories for a healthy weight. Base your meals on these simple foods with plenty of vegetables, salad and fruit.
5. Eat plenty of different coloured vegetables, salad and fruit – at least five a day.
6. Low-fat milk, yoghurt and cheese are best – choose milk and yoghurt more often than cheese.
7. Choose lean meat and poultry; include fish (oily is best) and remember, peas, beans and lentils are good alternatives.
8. Use polyunsaturated and monounsaturated spreads and oils sparingly – reduced fat spreads are best.
9. Grill, bake, steam or boil food, instead of frying or deep frying.
10. Healthy eating can be enjoyed with limited amounts of ‘other foods’ like biscuits, cakes, savoury snacks and confectionery. These foods are rich in calories, fat, sugar and salt so remember – NOT too MUCH and NOT too OFTEN.
11. Limit your salt intake.
12. Drink plenty of water.
13. Everyone should take a daily vitamin D supplement. 5µg per day for those aged 5-50 years and 10µg per day for those aged 51 years and over.
14. All women of childbearing age who are sexually active should take a folic acid supplement (400 micrograms (µg)) every day to help prevent neural tube defects (NTDs) in babies, e.g. Spina Bifida.
15. Breastfeeding should be encouraged and supported by everyone in Ireland because it gives babies the very best start in life and helps protect women’s health.
16. Prepare and store food safely.

Boks 1

Rådene er rettet mot forbrukere og målgruppen er alle over 5 år. Særlig vektlegges inntaket av energi, fett, mettet fett/animalsk fett, fiber, kalsium, jern og vitamin D. Anbefalingene er basert på modeller av kostholdsmønstre som oppfyller behovene for disse næringsstoffene.

Anbefalinger om fett

Det anbefales å spise generelt mindre mettet fett. Olje eller margarin med flerumettet og enumettet fett bør velges i små mengder, helst bør lettmarginer velges. Mat bør grilles, bakes, dampes eller kokes i stedet for å stekes eller frityrstekes. Umettet fett har like mange kalorier som mettet fett, og bør derfor begrenses.

Anbefalt inntak av totalt fett er 20-35 E% for voksne og 25-35 E% for barn fra 5-13 år. Anbefalt inntak av mettet fett er høyst 10 E% i alle aldersgrupper. Det gis ikke kvantitative anbefalinger om umettet fett.

Anbefalinger om meieriprodukter

Det anbefales å velge mager melk, yoghurt og ost – melk og yoghurt oftere enn ost. For voksne kvinner anbefales tre porsjoner per dag, for menn tre til fem porsjoner, mens tre

porsjoner anbefales for både menn og kvinner over 50 år. Én porsjon defineres som 2,5 dl melk, 1,8 dl yoghurt, 1 fyrstikkeskestor bit ost og 2,5 dl cottage cheese.

Anbefalinger om kjøtt, fisk og lignende

Det anbefales å velge magert kjøtt og fjærfe. Fisk anbefales også, helst fet fisk. Én porsjon per måltid anbefales for kjøtt, fisk og lignende. Én porsjon tilsvarer størrelsen på en håndflate eller 2 egg.

Danmark, 2013

De offisielle kostråd fra Danmark er utgitt av Fødevarestyrelsen. Rådene bygger på Nordic Nutrition Recommendations 2012, rapporten *Evidensgrunlaget for Danske Råd om Kost og Fysisk Aktivitet*⁴³ og innspill fra organisasjoner som Kræftens bekæmpelse, Hjertereforeningen, COOP m.m. Kostrådene er utelukkende matvarebaserte. Den overordnede anbefalingen er “Spis variert, ikke for mye og vær fysisk aktiv”.

Anbefalinger om fett

Kostråd 7 lyder “*Spis mindre mettet fett*”. Det anbefales å velge planteoljer, f.eks. rapsolje og olivenolje, eller flytende og myk margarin fremfor smør, smørblandinger og hard margarin. Bruk et tynt lag eller ingen fettstoff på brød. Stek i olje fremfor smør og kast stekefettet.

Anbefalinger om meieriprodukter

Kostråd 6 lyder “*Velg magre meieriprodukter*”. Det anerkjennes at det er plass til fete meieriprodukter i et variert kosthold, men bare en gang iblant. Det anbefales å velge yoghurt og melkeprodukter med maks 0,7 % fett og ost med maks 17 % fett. Bruken av fete meieriprodukter som fløte og smør bør begrenses. Når det gjelder mengder anses mellom ¼ til 1/2 liter melkeprodukter daglig som passende, samt 1-2 skiver mager ost.

Anbefalinger om kjøtt

Det anbefales å spise høyst 500 gram tilberedt kjøtt fra okse, kalv, lam eller svin (rødt kjøtt) i uken. Magert kjøtt (maks 10 % fett) og kjøttpålegg bør velges.

I tillegg anbefales det å spise mer fisk (totalt 350 gram per uke, hvorav 200 gram fet fisk).

Sveits, 2013/2014

Den sveitsiske matvarepyramide ble sist oppdatert i 2014⁴⁴. I tillegg ble egne anbefalinger om fett fra den føderale ernæringskommisjon (Eidgenössischen Ernährungskommission) utgitt i 2013, som en oppdatering av anbefalingene fra 2006⁴⁵.



Figur 3 Danske råd om mettet fett

Anbefalinger om fett

Anbefalt inntak av fett for voksne er 20-35 E%, men et øvre inntak av fett på 40 E% anses også som akseptabelt. Kommisjonen konkluderer imidlertid med at type fett er viktigere enn den totale andelen.

Det anbefales å bytte ut matvarer med mye mettede fettsyrer med matvarer med mye en- og flerumettede fettsyrer, eller med lavglykemiske karbohydrater. Mettet fett bør utgjøre under 10 E%.

For flerumettede fettsyrer anbefales minst 2,5 E% og høyst 9 E% omega-6-fettsyrer (høyst 20 gram per 2000 kcal) og rundt 0,7 E% (0,5-2,0 E%) omega-3 fettsyrer. En anbefaling om spesifikk ratio mellom n-6:n-3 anses ikke som vitenskapelig berettiget.

Basert på differansen mellom anbefalt mettet og flerumettet fett anbefales 10-15 E% (men høyst 20 E%) enumettet fett, tilsvarende ca. 20-30 g per 2000 kcal.

Anbefalinger om matvarer

De overordnede sveitsiske kostrådene er vist i tekstboks 2.

Søtsaker, salt og alkohol: Små mengder
 Olje, fett og nøtter: Daglig i små mengder. Sparsomt med smør/margarin
 Melkeprodukter, kjøtt, fisk, egg og tofu: Daglig, 3 porsjoner melkeprodukter og 1 porsjon kjøtt, fisk, egg eller tofu
 Kornprodukter, poteter og belgfrukter: 3 porsjoner daglig. Velg grove kornprodukter.
 Frukt og grønt: 5 porsjoner daglig i flere farger.
 Drikke: 1-2 liter usøtet drikke daglig.

Boks 2. Anbefalinger om matvarer for Sveits

Anbefalinger om spisefett

Det anbefales 2-3 spiseskjeer planteolje daglig. Minst halvparten av dette bør være rapsolje pga. dens balanserte fettsyresammensetning.

- Til kalde retter: bruk rapsolje, alternativt olivenolje, valnøttolje, hvetekimolje, soyaolje.
- Til varme retter (f.eks. damping, woking): bruk rapsolje, olivenolje, solsikkeolje (med mye oljesyre)
- Til steking eller fritering: bruk rapsolje, solsikkeolje (med mye oljesyre)

Det anbefales å være sparsommelig med smør, margarin, smult etc. (ca. 1 ss per dag).

Til baking anbefales bruk av smør, margarin, rapsolje, olivenolje og solsikkeolje med mye oljesyre.

Én porsjon (20-30 g) usaltede nøtter eller frø daglig anbefales også.



Figur 4. Sveitsisk matpyramide

Anbefalinger om meieriprodukter

For personer som ønsker å redusere energiinntaket anbefales magre melkeprodukter, slik som skummet melk, cottage cheese og lignende. Utover dette skiller ikke anbefalingene mellom magre og fete meieriprodukter.

Det anbefales tre porsjoner meieriprodukter daglig: Én porsjon tilsvarer 2 dl melk eller 150-200 g yoghurt/kvarg/cottage cheese/annet, 30 gram hard ost eller 60 gram smøreost.

Anbefalinger om kjøtt, fisk og egg

Én porsjon kjøtt, fjærfe, fisk, egg, tofu, quorn, seitan, ost eller kvarg anbefales daglig. Det anbefales å variere mellom disse proteinkildene. En porsjon tilsvarer 100-120 gram eller 2-3 egg. Det anbefales ikke å spise mer enn 2-3 porsjoner kjøtt i uken; kjøtt bør bytt ut med vegetabiliske proteinkilder.

Anbefalingene skiller ikke mellom magre og fete typer kjøtt.

Australia, 2013

“Australian Dietary Guidelines” utgis av The National Health and Medical Research Council (NHMRC), et statlig forskningsråd for helse og medisin.⁴⁶ Hensikten med anbefalingene er å fremme et kosthold som både beskytter mot kronisk sykdom og gir næringsstoffer som er nødvendige for optimal helse og velvære. Kostrådene skal ikke bare forebygge risiko for sykdom, men også fremme folkehelse og velvære.

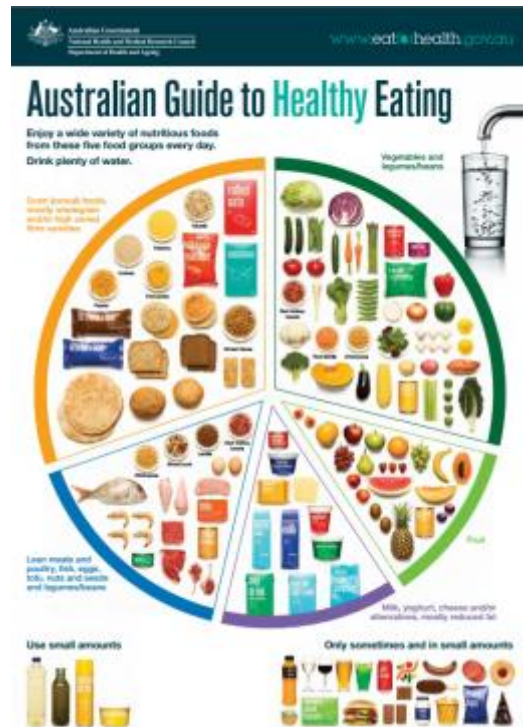
Anbefalingene gjelder alle friske i Australia, inkludert personer med sykdomsrelaterte risikofaktorer, f.eks. overvekt. De gjelder ikke syke som trenger spesialiserte råd eller skjøre eldre mennesker som er i risiko for feilernæring. Målgruppen for anbefalingene er helsepersonell, pedagoger, myndigheter, matindustri og andre.

Kostrådene er basert på referanseverdier for næringsstoffer (Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand 2006), en modell som oversetter næringsstoffanbefalinger til ulike kostholdsmønstre og systematiske kunnskapsoppsummeringer av forskning publisert fra 2002 til 2009, da de oppdaterer kostrådene fra 2003. Det er laget flere bakgrunnsrapporter som beskriver utarbeidelsen av kostrådene, inklusive en 1100-siders rapport fra 2011 om evidensgrunnlaget.

Evidensgrunnlaget ble gradert fra A til D, hvor grad A angir “overbevisende” evidens mens grad D angir “svak” evidens. Bare evidens av grad A, B og C ble brukt til å utforme de endelige kostrådene. Ettersom randomiserte kontrollerte studier vektet mest, mens mye av evidensgrunnlaget fra ernæringsforskning er observasjonsstudier, får mange anbefalinger automatisk grad C. Dette bør ikke tolkes slik at det mangler evidens til å gi råd, men at de bør anvendes forsiktig, særlig på individnivå.

Anbefalingene har fem overordnede kostråd:

- 1) Vær fysisk aktiv og velg næringsrik mat og drikke i mengder som møter dine energibehov for å holde en sunn vekt.
- 2) Ha et variert inntak av næringsrike matvarer fra disse fem matvaregruppene hver dag:
 - I. Grønnsaker av ulike typer og farger, belgvekster/bønner
 - II. Frukt
 - III. Kornvarer, hovedsakelig fullkorns eller fiberrike varianter, slik som brød, kornblandinger, ris, pasta, nudler, polenta, couscous, havre, quinoa og bygg
 - IV. Magert kjøtt og fjærfe, fisk, egg, tofu, nøtter og kjerner og belgvekster/bønner
 - V. Melk, yoghurt, ost og/eller alternativer av disse, hovedsakelig fettreduerte (ikke fettreduert melk til barn under 2 år)
- 3) Begrens inntaket av mat med mettet fett, tilsatt salt, tilsatt sukker og alkohol
 - a. Begrens inntaket av mat med mye mettet fett, slik som mange typer kjeks, kaker og bakervarer, pai, bearbeidet kjøtt, ferdiglaget hamburger, pizza, stekte matvarer, potetchips og andre salte snacks
 - i. Bytt ut fete matvarer som inneholder mest mettet fett, slik som smør, fløte, hard margarin, kokos- og palmeolje, med mat som inneholder mest flerumettet og enumettet fett, slik som olje, margarin, nøttesmør og avocado.
 - ii. Fettfattige dietter er ikke egnet for barn under 2 år
 - b. Begrens inntaket av mat og drikke tilsatt salt.
 - i. Les på etiketten for å velge saltreduerte alternativer av like matvarer
 - ii. Ikke tilsett salt under matlaging eller ved bordet
 - c. Begrens inntaket av mat og drikke med tilsatt sukker, slik som godteri, sukkerholdig brus og saft, fruktdrikker, vitaminvann, energi- og sportsdrikk
 - d. Begrens inntaket av alkohol dersom du velger å drikke det. For kvinner som er gravide, planlegger å bli gravide eller som ammer er det tryggest å ikke drikke alkohol.
- 4) Oppfordre til amming
- 5) Ta vare på maten, tilbered og lagre den trygt



Figur 5 Australsk kostholdssirkel

Anbefalinger om fett

Kostråd 3 lyder blant annet *“Begrens inntaket av mat med mye mettet fett”*.

I den vitenskapelige rapporten bak kostrådene konkluderes det med at sammenhengen mellom mettet fett, kolesterolnivåer i blodet og hjerte- og karsykdom er “veletablert” (s. 67). Mettet fett er den viktigste kostholdsrelaterte determinanten for LDL-kolesterol i plasma (overbevisende evidens). Utskifting av mettet fett med enumettet og flerumettet fett er forbundet med gunstigere blodlipider (overbevisende evidens) og redusert risiko for hjerte- og karsykdom. Det er muligens ingen sammenheng mellom mettet fett og risiko for høyt blodtrykk.

Fettrike matvarer er energitette, noe det er fornuftig å ta hensyn til når det anbefales å kontrollere energiinntaket. Både mengde og type fett er derfor av betydning. Referanseverdiene for inntak av totalt fett er 20-35 E% og for inntak av mettet fett og transfett høyst 10 E% til sammen. Anbefalt inntak av flerumettet fett er 4-10 E% linolsyre (omega-6) og 0,4-1 E% linolensyre (omega-3). Flerumettet fett ser ut til å redusere risiko for koronar hjertesykdom og har gunstig effekt på lipidmetabolisme, insulin, appetittregulering, inflammasjon og muskelfunksjon (s. 71).

Kostrådene fokuserer på matvarer, ikke fettsyrer. Grunnlaget for å begrense inntaket av mettet fett bør derfor sees i lys av helheten i kostholdet. Alle mettede fettsyrer har ikke samme effekter, for eksempel er ikke stearinsyre kolesteroløkende sammenliknet med andre fettsyrer. Rådet om å begrense det totale inntaket av mettet fett er likevel det beste budskapet til befolkningen.

I de matvarebaserte rådene kommer mesteparten av fett fra fisk, magert kjøtt, fjærfe og melkeprodukter samt fra små mengder umettede olje og fettstoffer. For kvinner anbefales generelt 2 porsjoner margarin eller olje med umettet fett daglig, for menn anbefales 4 porsjoner daglig (2 porsjoner for menn over 70 år). Én porsjon er 10 gram margarin, 7 gram olje (f.eks. olivenolje) eller 10 gram nøtter/peanøtter eller nøttepålegg. Ved et høyere energibehov kan flere porsjoner av disse samt nøtter/kjerner i tillegg inkluderes. Matvarer med en høyere andel umettet enn mettet fett bør uansett foretrekkes (s. 71). Matvarer som bør begrenses er matvarer som har en høy andel mettet fett, slik som smør, fløte, hard margarin, kokos- og palmeolje, kjeks, kaker, pai, desserter, godteri, bearbeidet kjøtt og kommersielle hamburgere og pizzaer, stekt mat, chips og andre salte snacks. Andelen umettet fett i kostholdet kan øke ved å velge grønnsaker, frukt, magert kjøtt og magre meieriprodukter, nøtter og kjerner og små mengder olje.

Fettfattige dietter er ikke egnet for svake eldre mennesker, men senkning av lipidnivåer kan redusere risiko for ischemisk hjertesykdom uansett alder.

Anbefalinger om meieriprodukter

Anbefalingene om meieriprodukter gjelder ikke smør, fløte eller iskrem. De inkluderer derimot plantedrikker (av f.eks. soya og havre) som er beriket med kalsium.

Av hensyn til næringstettheten i kostholdet anbefales **magre meieriprodukter**. Helmelk, fet ost og fet yoghurt øker innholdet av energi, fett og mettet fett i kosten.

I den vitenskapelige rapporten konkluderes det med at et inntak av minst to porsjoner meieriprodukter (melk, yoghurt og ost) daglig er sannsynlig forbundet med lavere risiko for iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt, hjerneslag og hypertensjon (evidensgrad B). For hjerneslag og hypertensjon er det særlig magre meieriprodukter som er forbundet med lavere risiko. Inntak av mer enn én porsjon meieriprodukter, særlig melk, daglig er også forbundet med lavere risiko for tarmkreft (evidensgrad B).

Tre porsjoner daglig er forbundet med redusert risiko for hypertensjon (evidensgrad C), to til fire porsjoner daglig er forbundet med redusert risiko for metabolsk syndrom (evidensgrad C), 1,5 porsjoner daglig er forbundet med redusert risiko for type 2-diabetes (evidensgrad C) mens minst én porsjon daglig er forbundet med redusert risiko for rektalkreft (evidensgrad C). Inntak av meieriprodukter, særlig melk, er også forbundet med økt benmineraltetthet (evidensgrad C).

Tabell 3 Grader av dokumentasjon for årsakssammenhenger mellom meieriprodukter og kroniske sykdommer⁴⁷

Overbevisende	Sannsynlig	Mulig	Mulig ikke	Usannsynlig	Uklart
Endepunkt	↓ iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt ↓ hjerneslag (særlig magre) ↓ hypertensjon (magre) ↓ tarmkreft (melk)	↓ hypertensjon (3 porsjoner) ↓ type 2-diabetes, metabolsk syndrom ↓ rektalkreft ↑ beinmineraltetthet	vekt/fedme brystkreft livmorhalskreft osteoporose/ hoftebrudd	nyrekreft	↑ prostatakreft

Anbefalinger om kjøtt, fisk og andre proteinkilder

Det anbefales opptil 455 gram **magert kjøtt** per uke, eller én porsjon per dag.

Den vitenskapelige rapporten konkluderer med at inntak av mer enn 100-200 gram rødt kjøtt per dag er forbundet med økt risiko for tarmkreft (evidensgrad B). Inntak av rødt kjøtt er også forbundet med økt risiko for nyrekreft (evidensgrad C). Grunnlaget for å konkludere om sammenhenger mellom kjøtt eller fjærfe og risiko for hjerte- og karsykdom, type 2-diabetes og overvekt er utilstrekkelig.

Det konkluderes med at mer enn én porsjon fisk i uken er forbundet med lavere risiko for demens (evidensgrad B), mens minst to porsjoner i uken er forbundet med redusert dødelighet og insidens av hjerte- og karsykdom, hjerneslag og aldersrelatert makulær degenerering (evidensgrad C).

Et daglig inntak av nøtter er forbundet med redusert serumkolesterol (evidensgrad C).

Tabell 4 Grader av dokumentasjon for årsakssammenhenger mellom kjøtt, fisk, egg, nøtter og frø og kroniske sykdommer⁴⁷

Overbevisende	Sannsynlig	Mulig	Mulig ikke	Usannsynlig	Uklart
Rødt kjøtt	↑tarmkreft	↑nyrekreft	blærekreft bukspyttkjertelkreft		brystkreft lungekreft
Fjærfe					hjerter- karsykdom type 2- diabetes overvekt brystkreft tarmkreft
Fisk	↓demens	↓hjerte- og karsykd., hjerneslag ↓makulær degenerering	depresjon		hjertesvikt atrieflimmer høye blodlipider brystkreft, tarmkreft, prostatakreft, nyrekreft
Egg			koronar hjertesykdom		
Nøtter og frø		↓kolesterol	vektøkning		kreft

Sør-Afrika, 2013

Sør-Afrikas kostråd fra 2013 var en oppdatering av rådene fra 2003⁴⁸. Rådene angår alle over 5 år. De omhandler først og fremst mat som bør spises ofte, ikke mat som bør begrenses.

Anbefalingene vil gi optimal ernæring for fysisk og psykisk utvikling samt redusere risiko for ikke-smittsomme sykdommer hvis de følges. Anbefalingene bygger på «best tilgjengelige evidens»; dette er ikke nærmere beskrevet.

Overordnede anbefalinger er:

- Inkluder stivelsesrike matvarer i de fleste måltider
- Spis masse frukt og grønt hver dag
- Spis bønner, erter, linser og soya hver dag
- Spis/drikk melk, «maas» eller yoghurt hver dag
- Fisk, kylling, magert kjøtt eller egg kan spises hver dag
- Drikk mye vann
- Bruk sparsomt med fett. Velg vegetabiliske oljer fremfor hardt fett
- Bruk lite sukker og sukkerrike matvarer
- Spis lite salt

Konklusjoner om fett

Det anbefales å bruke fett sparsommelig og å velge vegetabiliske oljer fremfor hardt fett⁴⁸. Gjennomsnittlig inntak av fett i Sør-Afrika er 20-30 E% totalt fett og <10 E% mettet fett. Kjøtt, melk og vegetabilisk fett utgjør de største kildene.

Utskifting av mettet fett med flerumettet fett har vært overbevisende vist seg å redusere risiko for koronar hjertesykdom i prospektive kohortstudier og i randomiserte kontrollerte studier. Mettet fett bør byttes ut med flerumettet fett og enumettet fett for å forbedre fettkvaliteten. De som spiser et fettrikt kosthold (>35 E%) bør imidlertid også redusere fettinntaket for energibalansen.

Det anbefales ikke å spise produkter med palme- og kokosolje, men vegetabiliske oljer som er rike på en- og flerumettet fett, dvs. solsikke- og rapsolje.

Konklusjoner om meieriprodukter

Magre melkeprodukter bør brukes i stedet for fete for å redusere inntaket av mettet fett. Melk (fersk eller tørr), «maas» (et tradisjonelt fermentert melkeprodukt) og usøtet yoghurt bør vektlegges. Ost er ikke inkludert i anbefalingene for meieriprodukter, men kan inngå i samme gruppe som kjøtt, fisk, kylling og egg.

400-500 ml mager melk per dag anbefales for voksne.

Mettet fett med 12, 14 og 16 karbonatomer øker LDL-kolesterol, men effekten av meieriprodukter kan være mindre pga. innhold av kalsium og bioaktive peptider. Melkefett består av over 400 fettsyrer, mange av dem kan være gunstige for å forebygge NCD-er (f.eks. korte fettsyrer og sphingolipider). Vurderinger av transfettsyrer i melk krever mer forskning.

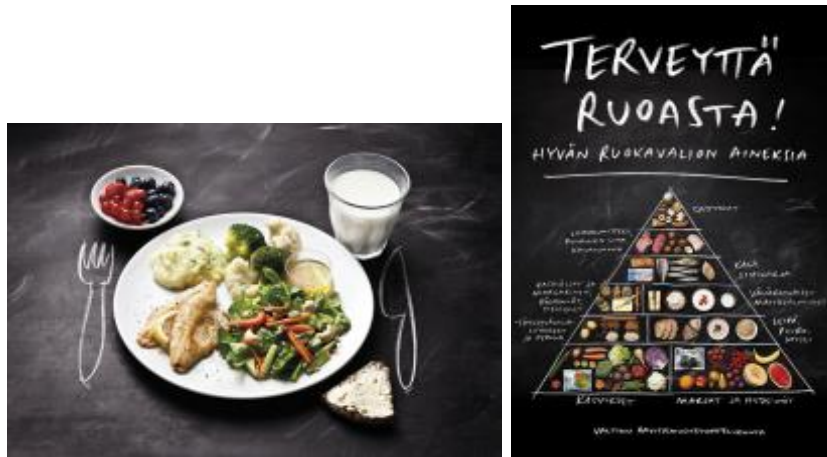
Konklusjoner om kjøtt og fisk

Fisk, kylling, magert kjøtt eller egg kan spises hver dag. Anbefalt inntak er 2-3 porsjoner fisk per uke (80-90 g per porsjon), 3-4 egg per uke og høyst 560 rødt kjøtt per uke (ca. 80-90 g per dag).

Det anbefales å spise magert kjøtt og kylling uten skinn for å redusere inntaket av mettet fett. Kjøtt og kjøttprodukter bidrar til mettet fett, men inneholder like mye enumettet fett og bidrar også med flerumettet fett (både linolsyre og linolensyre). Kjøttstykker med lite fett og mettet fett kan inkluderes i et magert, balansert kosthold. Magert kjøtt er kjøtt med under 10 % fett.

Finland, 2014

De nyeste finske kostrådene fra det finske nasjonale ernæringsrådet er basert på de nordiske næringsstoffanbefalingene (NNR), tilpasset finske mattradisjoner⁴⁹. Rådene gjelder for den generelle friske befolkningen, men også personer med type 2-diabetes, høyt blodtrykk eller høyt kolesterol. De matvarebaserte rådene er illustrert i en kostholdspyramide og i en tallerkenmodell.



Figur 6 Finske kostråd

Overordnet anbefales det å redusere kostholdets energitetthet, øke næringstettheten og forbedre kvaliteten på karbohydratene i kostholdet. Når det gjelder fett anbefales det å forbedre fettkvaliteten i kostholdet ved å øke inntaket av umettet fett og redusere inntaket av mettet fett. Spesifikt bør vegetabiliske oljer og vegetabiliske oljebaserte pålegg, nøtter og frø, og fet fisk, som inneholder mye umettet og essensielle fettsyrer, foretrekkes.

For matvarer som er kilder til fett, anbefales følgende:

- Drikk fettfrie eller magre **melkeprodukter** (høyst 1 % fett) daglig (omtrent ½ liter), supplert med mager og saltreduert **ost** (høyst 17 % fett). Bruk sjelden helfet følte, ost, iskrem og melkebaserte desserter
- **Fisk** bør spises 2-3 ganger i uken
- **Rødt og bearbeidet kjøtt** bør begrenses til 500 g (tilberedt vekt) per uke.

Det anbefales videre å bruke litt vegetabilisk olje eller myk margarin på brød og oljebasert dressing på salat. Som stekefett anbefales vegetabilisk olje eller flytende margarin med minst 60 % planteolje. Inntaket av hardt fett bør være så lavt som mulig. Rapsolje anbefales spesielt pga. fettsyresammensetningen. Det anbefales å sjelden bruke smørblandinger med melkefett og hard margarin – da de inneholder hardt fett og hydrogenert (herdet) vegetabilisk fett – samt kokosfett, kokosmelk og palmeolje.

Nøtter og frø trekkes også fram som gode kilder til umettet fett, 30 gram per dag eller 200-250 gram per uke anbefales.

I tråd med NNR anbefales et totalt fettinntak fra 25 til 40 E%, mettet fett på høyst 10 E%, enumettet fett fra 10 til 20 E% og flerumettet fett fra 5 til 10 E%.

Island, 2014

Nye kostråd for den islandske befolkning ble publisert i 2014⁵⁰. Kostrådene er basert på de nordiske ernæringsanbefalingene fra 2012 (NNR) supplert med annen forskning⁵¹. Hvordan denne forskningen er utvalgt er ikke rapportert.

Anbefalingene rettet mot forbrukere er matvarebaserte og beregnet for voksne og barn fra to års alder.

Det legges stor vekt på kostholdet som en helhet og vegetabilsk mat som er naturlig rik på fiber, for eksempel grønnsaker, frukt, bær, nøtter, frø, fullkornsprodukter, bønner og linser, men også fet og mager fisk, oljer, fettfattig meieri og kjøtt og vann til drikke.

Det anbefales

- Variert mat i tilstrekkelig mengde
 - Velg primært matvarer som er naturlig rike på næringsstoffer, slik som grønnsaker, frukt, bær, nøtter, frø, fullkornsprodukter, bønner og linser, fet og mager fisk, oljer, magre meieriprodukter og kjøtt og vann til drikke
- Spis minst 5 porsjoner, eller 500 gram, frukt og grønnsaker daglig.
- Spis fullkorn minst to ganger om dagen
- Spis fisk to-tre ganger i uken
- Spis kjøtt i moderasjon
- Velg magre meieriprodukter
- Velg mykere og sunnere fett
- Spis mindre salt
- Spis mindre tilsatt sukker
- Velg nøkkelhullsmerkede produkter

Hensikten med disse anbefalingene er å vri kostholdet mot et mer middelhavsaktig kosthold, eller et sunt, nordisk kosthold («healthy nordic diet»).

Anbefalinger om fett

Anbefalingene legger mer vekt på kvaliteten av fett enn mengden. Det er først og fremst et spørsmål om hvilken mat man får fett fra.

Det anbefales å øke andelen mykt fett på bekostning av hardt fett for å redusere risikoen for hjerte- og karsykdommer. Mettet fett bør ikke byttes ut med raffinerte karbohydrater. Det anbefales å velge planteoljer i matlaging, f.eks. raps- og olivenolje, fremfor smør. Dersom man bruker smør eller smørblandinger bør man smøre tynt. Hummus, pesto eller avokado på brødet anbefales også.

Anbefalinger om meieriprodukter

Det anbefales å velge de magreste melkeproduktene uten tilsatt sukker. En passende mengde er 500 ml per dag. Ost kan delvis erstatte andre melkeprodukter, én porsjon tilsvarer ca. 25 gram. Inntaket av meieriprodukter med mye mettet fett, slik som helmelk, fløte, fet ost og smør, bør begrenses.

Anbefalinger om kjøtt

Fete kjøttprodukter inneholder mye mettet fett og ved å erstatte mettet fett med umettede fettsyrer kan en senke LDL-kolesterolet og risikoen for hjerte- og karsykdom. Det anbefales å velge hovedsakelig magert, ubearbeidet kjøtt. Inntaket av rødt kjøtt bør begrenses til høyst 500 gram per uke.

Anbefalinger om andre fettkilder

Fet fisk, fiskeolje, nøtter, frø og avokado er gode kilder til sunt fett.

Brasil, 2014

Brasils offisielle kostråd ble lansert av helsedepartementet i november 2014⁵². Disse skal understøtte mat- og ernæringsopplysning og nasjonale mat- og ernæringsprogrammer og – politikk i Brasil. Målet er å fremme helsen til hele den brasilianske populasjonen. Kostrådene har derfor fokus på helsefremming og forebygging, men de kan også være nyttige for de med sykdom. Anbefalingene er skrevet for helsepersonell, lærere og andre som jobber med helseopplysning.

Anbefalingene er basert på et bredt evidensgrunnlag, men skal også ta hensyn til kostholdets kulturelle dimensjoner og sammenhenger mellom kosthold, samfunn og miljø. Om det har vært gjort systematiske søk eller gjennomganger av forskningslitteratur er ikke nevnt i dokumentet.

Basisen i kostholdet bør utgjøres av naturlige eller minimalt bearbejdede matvarer, direkte fra planter eller dyr (f.eks. frukt, grønnsaker (ferske eller frosne), poteter, ris, egg, ferskt kjøtt og melk). To andre store matvaregrupper bør begrenses: "Ekstraherte" produkter fra naturlige matvarer (f.eks. olje, fett, sukker og salt) og produkter av minimalt bearbejdede matvarer tilsatt salt eller sukker (f.eks. brød, ost og frukt i sukkerlake). "Ultra-bearbejdet" mat (f.eks. snacks, brus, søte frokostblandinger, kjeks, pizza) bør unngås.

Det gis ingen anbefalinger om mengder eller energiinntak.

Anbefalinger om fett

Det anbefales å bruke olje og fett i små mengder, som smaksetning og i matlaging.

Et høyt inntak av animalske matvarer gir mye mettet fett og øker risikoen for kroniske sykdommer og hjertesykdom. I moderate mengder kan olje og fett likevel inngå for å gjøre maten smakfull uten at kostholdet blir ubalansert.

Anbefalinger om meieriprodukter

Meieriprodukter inkluderer minimalt bearbejdet kumelk, ferskost, vanlig yoghurt og bearbejdede produkter som ost.

Fettfrie eller magre meieriprodukter (f.eks. skummet eller lettmeik) kan være "mer egnet" for voksne. Ost bør spises i små mengder fordi de er energitette og har mye mettet fett og salt. Søtede og smaksatte melkedrikker og yoghurt bør unngås.

Anbefalinger om kjøtt

Rødt kjøtt bør tilberedes med minst mulig olje og salt. Kjøtt er rikt på protein og mikronæringsstoffer, men er ofte også rikt på fett, spesielt mettet fett, «som i store

mengder øker risiko for hjertesykdom og andre kroniske sykdommer.» Dette gjelder også fjærfe, hvor mesteparten av fettene er i skinnet som ikke bør spises.

Fisk anbefales som erstatning for rødt kjøtt fordi det har lite fett og en høy andel sunne fettsyrer.

Tyskland, 2013/2015

De offisielle tyske kostrådene utarbeides av det tyske ernæringsforbundet (DGE). Matvarebaserte anbefalinger ble utgitt i 2013⁵³.

I 2015 ble evidensbaserte retningslinjer om fett publisert i form av en fagfelle-vurdert oversiktsartikkel⁵⁴ og en egen rapport⁵⁵. Hensikten med rapporten om fett var å presentere det vitenskapelige grunnlaget for betydningen for forebygging av fedme, type 2-diabetes, dyslipidemi, hypertensjon, metabolsk syndrom, koronar hjertesykdom, hjerneslag og kreftsykdommer. Målgruppen for retningslinjene er helsepolitikere, fagfolk, pedagoger og media. Rådene gjelder for friske individer.

Retningslinjene om fett bygger på en systematisk litteraturgjennomgang med hovedvekt på metaanalyser, systematiske kunnskapsoppsummeringer og monografier. Kasus-kontroll- og tværnittstudier ble ikke vurdert. Da dette var en oppdatering av tidligere retningslinjer fra 2006 ble studier i litteratur publisert mellom 1.1.2005 og 30.06.2012 (27.10.2014 for metaanalyser) gjennomgått. Engelsk- og tyskspråklige artikler ble inkludert. Kun studier som omhandlet primærforebygging (evt. også sekundærforebygging i metaanalyser) ble vurdert. Studier av kostholdsmønstre eller matvarer med fett ble ikke inkludert.

Styrken på evidensgrunnlaget ble rangert etter kategorier fra Verdens Helseorganisasjon, som "convincing" (overbevisende), "probable" (sannsynlig), "possible" (mulig) eller "insufficient" (utilstrekkelig). Evidensgrunnlaget ble vurdert som "overbevisende" når det fantes et betydelig antall prospektive kohortstudier (minst 5) og/eller store randomiserte, kontrollerte studier (minst 2) med samstemte resultater. Ideelt sett skulle en nyere metaanalyse med lite heterogene resultater også være tilgjengelig. Evidens som ble vurdert som "sannsynlig" var basert på epidemiologiske studier med konsekvente sammenhenger mellom fettinntak og sykdom, men som hadde svakheter som gjorde det vanskelig å trekke konklusjoner om kausalitet.

DGE konkluderer med at det finnes overbevisende evidens for at et redusert inntak av totalt og mettet fett, samt at et høyere inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett, reduserer konsentrasjonen av total kolesterol og LDL-kolesterol i plasma.

Det er sannsynlig evidens for at et høyere inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom. Det er også sannsynlig at et høyt inntak av langkjedete flerumettede omega-3-fettsyrer senker risiko for hypertensjon og koronar hjertesykdom. Det er sannsynlig at et høyt inntak av transfett øker risiko for koronar hjertesykdom.

Fettinntaket bør begrenses til 30 E% til 35 E% (sistnevnte ved høyt fysisk aktivitetsnivå, PAL >1,7), først og fremst med tanke på å unngå en for energitett kost. Videre anbefaler de at

inntaket av mettet fett begrenses til 7-10 E%. Et høyt inntak av fett fremmer fedme dersom energibalanse ikke overholdes. Ved kalorigbalanse er det sannsynligvis ingen sammenheng.

Anbefalinger om matvarer med fett

I 2013 ble matvarebaserte kostholdsråd utgitt⁵⁶, som ikke ser ut til å ha blitt endret etter den nye rapporten om fett. Her anbefales overordnet et næringsrikt kosthold med lav energitetthet som i hovedsak består av plantematvarer.

Videre anbefales et moderat inntak av fett og fete matvarer. Vegetabilsk olje, som raps- eller soyaolje eller margarin laget av dette) anbefales. Et inntak av 60-80 gram fett er tilstrekkelig. Det anbefales også å bruke lite fett, på svak varme, i matlagingen.

Det anbefales også et daglig inntak av meieriprodukter (fortrinnsvis magre), fisk én til to ganger i uken, mens inntaket av kjøtt, pølser og egg bør modereres. Kjøtt bør fortrinnsvis være magert, men kjøtt og pølser bør begrenses til mellom 300 og 600 gram i uken.



Figur 7 "Ernærings sirkel" (fra www.dge.de)



Fig. 1: The oils and fats side of the Three-Dimensional DGE Food Pyramid shows the foods at the base of the triangle which are to be preferred for reasons of nutritional physiology.

Figur 8 Fett i den tyske matpyramiden⁵⁷

Nederland, 2015/16

Offisielle nederlandske retningslinjer for "god ernæring" ble utarbeidet av en ekspertkomité på vegne av det nederlandske helsrådet i november 2015⁵⁸. Selve kostrådene ble utgitt våren 2016, basert på konklusjonene⁵⁹. Det ble utgitt en generell rapport og 29 delrapporter som tar for seg det vitenskapelige grunnlaget for anbefalingene. En engelskspråklig fagfelleverdert artikkel som oppsummerer konklusjonene og rådene ble også publisert våren 2016⁶⁰.

De nederlandske kostrådene er kun matvarebaserte. Kvantitative råd gis bare dersom evidensgrunnlaget fra prospektive kohorstudier og randomiserte kontrollerte studier var overbevisende.

Anbefalingene bygger på

- Internasjonal, vitenskapelig litteratur, men fokus på den nederlandske situasjonen
- Prospektive studier med mennesker (eller randomiserte kontrollerte studier med risikofaktorer som endepunkt)
- Sammenhenger mellom kosthold og hjerte- og karsykdom, type 2-diabetes, kols, brystkreft, tarmkreft, lungekreft, demens/kognitiv svikt og depresjon

Blodtrykk, LDL-kolesterol og vekt ansett som eneste «kausale risikofaktorer» for hjerte-karsykdom og type 2-diabetes.

Evidensgrunnlaget ble vurdert som overbevisende dersom det fantes både metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier som støttet hverandre, også dersom de randomiserte kontrollerte studiene bare viste effekter på kausale risikofaktorer (blodtrykk, LDL-kolesterol eller kroppsvekt). Sammenhenger vist i prospektive kohortstudier som var støttet av en enkelt randomisert kontrollert studie med et sykdomsendepunkt ble også vurdert som overbevisende.

Når kun metaanalyser av kohortstudier var tilgjengelig, ble evidensgrunnlaget vurdert som "sannsynlig". Sannsynlige sammenhenger ble oversatt til kvalitative anbefalinger.

Overordnede anbefalinger

- Spis et mer vegetabilsk og et mindre animalsk kosthold i henhold til retningslinjene
- Spis daglig minst 200 gram grønnsaker og minst 200 gram frukt
- Spis minst 90 gram brød daglig, grovt brød eller andre fullkornsvarer
- Spis belgfrukter ukentlig
- Spis minst 15 gram usaltet nøtter per dag
- Innta noen porsjoner med meieriprodukter per dag, inkludert melk eller yoghurt
- Spis fisk en gang i uken, helst fet fisk
- Drikk tre kopper te daglig
- Bytt ut raffinerte kornprodukter med fullkornsprodukter
- Erstatt smør, hard margarin og matfett med myk/flytende margarin og vegetabilske oljer
- Bytt ut ufiltrert med filtrert kaffe
- Begrens inntaket av rødt kjøtt og spesielt bearbeidet kjøtt
- Drikk så lite som mulig av sukkerholdige drikker
- Ikke drikk alkohol, eller i det minste ikke mer enn ett glass per dag

- Begrens inntaket av salt til 6 gram per dag
- Bruk av kosttilskudd er ikke nødvendig, bortsett fra for personer som tilhører en bestemt gruppe som trenger råd

Anbefalinger om fett

Bakgrunnsrapporten om fett konkluderer med at det er overbevisende dokumentasjon for at mat som er rikt på umettede fettsyrer, slik som myk margarin og vegetabilsk olje, reduserer risiko for koronar hjertesykdom sammenliknet med mat med mye mettet fett, slik som smør og hard margarin.

Bakgrunnen for denne konklusjonen var blant annet en metaanalyse av effekt på LDL-kolesterol av smør sammenliknet med margarin, som fant at utbytting av 10 E% smør med margarin senker LDL-kolesterol med 0,2 mmol/l. Bakgrunnsrapporten om omega-6-fettsyrer konkluderer videre med at utbytting av 10 E% mettet fett med flerumettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom med 15 prosent (i randomiserte kontrollerte studier).

Det var ikke nok dokumentasjon til å konkludere om sammenhengen mellom inntak av smør og forekomst av koronar hjertesykdom eller hjerneslag.

Tabell 5 Inntak av fett og effekt på LDL-kolesterol og sammenheng med koronar hjertesykdom⁵⁸

	Randomiserte kontrollerte studier	Kohortstudier
Myk margarin vs. smør	-0,2 mmol/l per 10 E% utskifting	
MUFA vs. mettet fett	-0,04 mmol/l per 1 E% utskifting	
PUFA fett vs. mettet fett	-0,05 mmol/l per 1 E% utskifting	-15 % risiko per 10 E% utskifting -10 % risiko

Følgende sammenhenger ble vurdert som usannsynlige:

- Inntak av enumettet fett vs. karbohydrater og risiko for brystkreft
- Inntak av flerumettet fett vs. karbohydrater og risiko for brystkreft
- Inntak av mettet fett vs. karbohydrater og risiko for lungekreft
- Inntak av enumettet fett vs. karbohydrater og risiko for lungekreft
- Inntak av flerumettet fett vs. karbohydrater og risiko for lungekreft

Anbefalinger om meieriprodukter

Det anbefales å innta "noen" ("a few") porsjoner melk eller yoghurt per dag. Dagens inntak i befolkningen bør opprettholdes, men det gis ikke et eksplisitt råd om å øke inntaket (gjennomsnittlig inntak av meieriprodukter i Nederland er 325-390 g/dag).

"Kostholdstallerkenen" inkluderer melk og melkeprodukter med mindre enn 1,1 g mettet fett pr. 100 gram, dvs. mager og halvfet melk, yoghurt, kjernemelk og mager kvarg. Helmelk, fet yoghurt og vaniljesaus er utenfor kostholdssirkelen. I kostholdsrådene heter det at

”Helfete melkeprodukter har en høyere energitetthet enn magre eller fettfrie varianter. Med sikte på opprettholdelsen av energibalansen har lett melk og skummet blitt foretrukket fremfor helmelk”.⁵⁹

Når det gjelder ost anbefales ost med maks 14 g/100 g mettet fett, dvs. ost med 20-30 % fett av ostens tørrstoff (tilsvarer 10-17 % fett). Fetere oster og f.eks. brie eller blåmuggost faller utenfor kriteriene.

Anbefalt daglig inntak av melk og melkeprodukter er 300 g (to porsjoner) for barn opptil 8 år, 450 g for barn opptil 13 år, og jenter opptil 18 år, 600 g for gutter fra 14-18 år, 375 g for voksne fra 19-50 år (2-3 porsjoner), 450 g for menn og 525 g for kvinner mellom 51-69 år og 600 g for menn og kvinner over 70 år. I tillegg anbefales 20 g ost (1 porsjon) for barn og 40 g ost for alle over 14 års alder.

Bakgrunnsrapporten konkluderer med at meieriprodukter (ikke smør) sannsynligvis er forbundet med lavere risiko for tarmkreft (15 prosent lavere risiko per 400 gram meieriprodukter) og at yoghurt sannsynligvis er forbundet med lavere risiko for diabetes (15 prosent lavere risiko ved inntak av 60 gram yoghurt eller mer daglig sammenlignet med mindre enn 10 gram per dag).

Den konkluderer også, på et mer begrenset grunnlag, med at inntak av meieriprodukter generelt (unntatt smør), og spesielt magre meieriprodukter, er forbundet med lavere risiko for hjerneslag og brystkreft. Lettmelk og skummetmelk er også forbundet med lavere risiko for diabetes. Inntak av ost er også forbundet med lavere risiko for koronar hjertesykdom og hjerneslag.

Rapporten konkluderer med at det er sterk evidens for at et inntak av tre daglige porsjoner meieriprodukter øker kroppsvekten hos voksne med 0,5 kg på 6 måneder hos voksne. Det er imidlertid usannsynlig at vektøkning skjer under iso-kaloriske forhold.

Grunnlaget for å konkludere om effekten av helfete vs. halvfete/magre meieriprodukter (unntatt smør) på LDL-kolesterol var utilstrekkelig. Det var heller ikke mulig å konkludere om forholdet mellom helmelk og tykktarmskreft, total melk hos menn og risiko for hoftebrudd, total melk og osteoporotiske brudd eller mellom yoghurt og koronar hjertesykdom og hjerneslag.

Følgende sammenhenger ble vurdert som usannsynlige:

- total melk og risiko for koronar hjertesykdom og diabetes type 2
- helmelk og risiko for koronar hjertesykdom, slag, diabetes type 2 og brystkreft
- magre meieriprodukter og risiko for koronar hjertesykdom
- total melk og risiko for koronar hjertesykdom, diabetes type 2 og (hos kvinner) brystkreft og hoftebrudd
- helmelk og risiko for brystkreft
- fermenterte melkeprodukter, særlig fermentert melk, og risikoen for tykktarmskreft

Følgende sammenhenger er ikke entydige:

- total melk, lett-/skummet-/hmelk, fermentert melk og ost og risiko for type 2 diabetes

- ost og risiko for tykktarmskreft

Anbefalinger om kjøtt

Det anbefales å begrense inntaket av rødt kjøtt og særlig bearbeidet kjøtt. På bakgrunn av kohortstudier konkluderes det med at det er en sammenheng mellom inntak av

- rødt kjøtt og hjerneslag (10 % økt risiko per 100-120 gram/dag), diabetes (15 % økt risiko per 100 gram/dag), tarmkreft (10 % økt risiko per 100 gram/dag) og lungekreft (20 % per 100-120 gram per dag)
- bearbeidet kjøtt og hjerneslag (10 % økt risiko per 50 gram/dag), diabetes (20 % per 50 gram/dag) og tarmkreft (15 % per 50 gram/dag)

Anbefalinger om andre kilder til fett

Det anbefales å spise minst 15 gram usaltede nøtter daglig.

Det gis ingen konkret anbefaling om egg, men det anbefales ikke å ha et høyere enn gjennomsnittlig av kolesterolrike matvarer. Det konkluderes med at inntak av 100 milligram kolesterol fra egg øker LDL-kolesterol med 0,05 mmol/l. Dette er imidlertid basert på studier hvor store mengder egg ble inntatt, mengder som forekommer sjelden. Kohortstudier viser ikke en sammenheng mellom egg og risiko for koronarsykdom, men det anses som sannsynlig at inntak av 7 egg eller mer per uke, og et høyt inntak av kolesterol (400 mg/dag), er forbundet med økt risiko for diabetes.

New Zealand, 2015

Helsedepartementet i New Zealand publiserte kost- og ernæringsråd for barn og unge i 2012 og en delvis revidert utgave i 2015⁶¹. Målgruppen er barn mellom 2-18 år. Hensikten med anbefalingene er å gi råd til unge og deres familier. Anbefalingene bygger på referanseverdier for næringsstoffer fra 2006 og på generell faglitteratur.

De overordnede kostholdsråd for barn og unge er:

1. Spis variert og mat fra de fire store matvaregruppene hver dag; grønnsaker og frukt, brød og kornvarer, melk og melkeprodukter eller alternativer, **magert** kjøtt, fjærfe, fisk, skalldyr, egg, belgvekster og nøtter.
2. Spis nok for aktivitet, vekst og å holde en sunn kroppsvekt.
3. Lag mat, eller velg tilberedt mat, snacks og drikke med **lite fett, spesielt mettet fett**, lite sukker, særlig tilsatt sukker, og lite salt.
4. Drikk mye vann. Drikk **mager/lettmelk** hver dag.
5. Alkohol anbefales ikke.
6. Spis med familien så ofte som mulig.
7. Delta i innkjøp, dyrking av mat og matlaging.
8. Kjøp, lag og lagre mat på måter som sikrer mattrygghet.
9. Vær fysisk aktiv.

Anbefalinger om fett for barn og unge

For unge over 14 år anbefales et inntak av totalt fett fra 20 til 35 E% og høyst 10 E% mettet fett og transfett. Aterosklerose begynner i barndommen, så fettinntaket er viktig også for barn og unge. Mettet fett bør reduseres på bekostning av en- og flerumettet fett. Type fett er viktig, men inntaket av totalt fett bør også begrenses pga. energiinnholdet.

Et "akseptabelt inntak" av flerumettet fett er 4-10 E% linolsyre (omega-6) , 0,4-1 E% linolensyre og 430-610 mg DHA+EPA+DPA (omega-3).

Anbefalinger om meieriprodukter for barn og unge

Det anbefales fortrinnsvis magre eller fettfrie typer melk og melkeprodukter, da de inneholder mindre mettet fett og ofte mer protein og kalsium. Førskolebarn og barn anbefales minst 2-3 porsjoner daglig, ungdom mist 3 porsjoner. Én porsjon tilsvarer f.eks. 250 ml melk, 150 g yoghurt og 40 g ost.

Anbefalinger om kjøtt og proteinkilder for barn og unge

Magert kjøtt, fjærfe og fisk anbefales, inntak av bearbeidet kjøttprodukter bør begrenses da de er rike på mettet fett og salt og er knyttet til tarmkreft. Anbefalt inntak av kjøtt eller lignende proteinkilder er minst 1-2 porsjoner daglig for barn og minst 2 porsjoner for ungdom. Én porsjon tilsvarer f.eks. 100 g tilberedt kjøtt, 195 g gryte, 100 g fisk, 110 g kyllinglår, 1 egg, ½ boks tunfisk eller laks eller 50 g nøtter.

Anbefalinger for voksne

Anbefalinger om kosthold og fysisk aktivitet (Eating and Activity Guidelines) for voksne (over 19 år) ble utgitt i oktober 2015, både i en versjon for helsepersonell⁶² og for den generelle befolkning⁶³. Kostrådene bygger på referanseverdier for næringsstoffer fra 2006 og evidensgrunnlaget bak de amerikanske kostrådene fra 2010, de nordiske ernæringsanbefalingene fra 2012, de australske kostrådene fra 2013 og en vitenskapelig

bakgrunnsrapport for de nyeste amerikanske kostrådene fra 2015 samt retningslinjer fra Verdens Helseorganisasjon og World Cancer Research Fund. Ut fra evidensgrunlaget ble det formulert konklusjoner og forbrukertestede anbefalinger.

Overordnede anbefalinger

Spis variert av næringsrike matvarer hver dag, inklusive

- Mye grønnsaker og frukt
- Kornprodukter, i hovedsak fullkornsprodukter og naturlig fiberrike produkter
- Noe melk og melkeprodukter, i hovedsak magre
- Noe belgvekster, nøtter og frø, fisk og sjømat, egg, fjærfe og/eller rødt kjøtt med fjernet synlig fett
- Velg eller lag mat og drikke
 - o Med umettet fett (f.eks. raps-, oliven-, riskli- eller planteolje eller margarin) i stedet for mettet fett (smør, fløte, smult, stekefett og kokosolje)
 - o Med lite salt (natrium)
 - o Med lite eller uten tilsatt sukker
 - o Som er i hovedsak "hel" og lite bearbeidet

Det anbefales videre å velge vann som drikke, å holde alkoholinntaket lavt og å tilberede mat trygt.

Et slikt kostholdsmønster skal både gi tilstrekkelig av essensielle næringsstoffer og er forbundet med mindre vektøkning og lavere risiko for ikke-smittsomme sykdommer.

På samme måte som i de nordiske ernæringsanbefalingene anbefales det mer spesifikt å

- **begrense** inntaket av
 - o Bearbeidet kjøtt
 - o Rødt kjøtt
 - o Mat og drikke med tilsatt sukker
 - o Bearbejdede produkter som er rike på raffinerte korn, mettet fett, sukker og salt
- **øke** inntaket av
 - o Grønnsaker og frukt
 - o Belgvekster
 - o Fisk og annen sjømat
 - o Nøtter og frø
 - o "Hel" (fersk) og mindre bearbeidet mat
- **bytte ut**
 - o Raffinerte kornprodukter med fullkorn og fiberrike produkter
 - o Smør med olje og oljebasert margarin med umettet fett
 - o Fete meieriprodukter med magre
 - o Sukkerholdig drikke med vann, mager melk og sukkerfri drikke

Anbefalinger om meieriprodukter for voksne

Det anbefales stort sett å velge magre eller fettreduerte melkeprodukter for å begrense inntaket av mettet fett og energi. Med magre melkeprodukter menes melk eller yoghurt med høyst 1,5 % fett og ost med høyst 3 % fett. Med fettreduerte melkeprodukter menes produkter med minst 25 prosent mindre fett enn det originale produktet. Smør, fløte,

kremost, rømme og lignende samt iskrem er ikke inkludert i anbefalingen om meieriprodukter.

Minst to porsjoner daglig anbefales. Én porsjon er f.eks. ett glass melk/soyamelk (250 ml) eller to skiver ost (40 g).

Anbefalinger om kjøtt for voksne

Det anbefales å begrense inntaket av bearbejdede kjøttprodukter som salami, skinke, bacon og pølser da de er knyttet til risiko for tarmkreft og kan være rike på fett og salt. Inntak av rødt kjøtt bør også begrenses til høyst 500 gram tilberedt kjøtt (700-750 gram rått) i uken på grunn av risiko for tarmkreft. Fett bør skjæres bort fra kjøttet eller smeltes bort i mikrobølgeovn og siles av. Det anbefales også å grille eller ovnssteke kjøtt for ikke å tilsette fett, eller koke kjøttet og skumme av fett fra overflaten.

Anbefalinger om fett for voksne

Det anbefales å velge mat med umettet i stedet for mettet fett ettersom dette er forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom. Inntaket av mettet fett og transfett bør til sammen ikke utgjøre mer enn 10 E%. Da alt fett er energitett kan det å spise mye fett bidra til et for høyt energiinntak og i sin tur vektøkning.

Smør bør byttes ut med margarin eller plantebasert margarin, smult eller stekefett bør byttes ut med planteolje eller vann, kokoskrem med lettere varianter, mens fet snacks som potetchips bør byttes med mindre bearbejdet mat som grønnsaker, frukt og usaltede nøtter. Kokosolje anbefales ikke; selv om det kan være bedre for kolesterolverdiene enn meierismør, er det ikke like gunstig som planteoljer med umettet fett.

USA, 2015/16

USAs landbruksdepartement (USDA) og helsedepartement (HHS) utgir felles kostråd til den generelle befolkningen hvert femte år. De nyeste offisielle kostrådene ble utgitt av landbruksdepartementet (USDA) og helsedepartementet (DHHS) i desember 2015 og gjelder ut 2020⁶⁴. Disse bygger på en vitenskapelig bakgrunnsrapport fra en ekspertkomité (Dietary Guidelines Advisory Committee) som ble publisert i februar 2015⁶⁵. Vi har inkludert både de endelige kostrådene og bakgrunnsrapporten.

Hensikten med anbefalingene er å fremme helse gjennom hele livet og redusere risiko for viktige kroniske sykdommer i befolkningen.

Evidensgrunnlaget ble gradert av ekspertkomiteen fra I ("strong") til III ("limited"). Graderingen var basert på risiko for "bias", antall studier og størrelsen på studiene, grad av samsvar, retning og størrelse på effekter og generaliserbarhet. Evidens av grad I reflekterte en stor mengde evidens med høy kvalitet og/eller samstemmighet, hvor det er stor visshet om at dokumentasjonen er relevant for målpopulasjonen og ytterligere studier trolig ikke vil endre konklusjonene.

Overordnede anbefalinger

Hovedbudskapet er å velge et sunt kostholdsmønster som setter all mat og drikke innenfor en egnet mengde kalorier. Et "sunt kostholdsmønster" består av

- ulike grønnsaker av alle typer
- frukt, spesielt hel frukt
- kornvarer, hvorav minst halvparten er fullkorn
- magre eller fettfri meieriprodukter, inkludert melk, yoghurt, ost og beriket soyadrikke
- ulike proteinkilder, inkludert sjømat, magert kjøtt og fjærfe, egg, belgvekster, nøtter og soyaprodukter
- oljer
- begrensede mengder mettet fett, transfett, tilsatt sukker og natrium

Mettet fett, tilsatt sukker og natrium betegnes som særlig utfordrende i den amerikanske befolkning. Inntaket av mettet fett og tilsatt sukker bør utgjøre mindre enn 10 E% og natrium mindre enn 2300 mg.

Anbefalinger om fett

Som nevnt anbefales et inntak av mettet fett under 10 E% som en del av et sunt kostholdsmønster. Mettet fett bør byttes ut med umettet fett. De offisielle kostrådene viser til at det finnes sterk evidens for at utbytting av mettet fett med umettet fett og særlig flerumettet fett er forbundet med lavere total- og LDL-kolesterolnivåer og med redusert risiko for hjerte- og karhendelser (hjerteinfarkt) og kardiovaskulær død (s. 31). Evidensgrunnlaget for å bytte ut mettet fett med oljesyre (enumettet fett) er ikke like sterkt. Utskifting av fett eller mettet fett med karbohydrater er ikke forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

Til den vitenskapelige bakgrunnsrapporten ble det gjort en egen gjennomgang av nyere evidens om mettet fett. Systematiske kunnskapsoppsummeringer og metaanalyser publisert

fra 2009 til 2014 – med mettet fett som primær eksponering og blodlipider, blodtrykk og hjerte- og karsykdom som endepunkter – ble inkludert. Alle inkluderte kunnskapsoppsummeringer var av høy kvalitet. Søkestrategi og metoder for systematiseringen er publisert på helsedepartementets nettsider, <http://health.gov/dietaryguidelines>. Evidensgrunlaget for mettet fett og kardiovaskulære endepunkter besto av sju publiserte metaanalyser⁶⁶⁻⁷².

Komiteen konkluderer med at en reduksjon i inntaket av totalt fett, til fordel for karbohydrater, *ikke* reduserer risiko for hjerte- og karsykdom. Det finnes imidlertid sterk og konsekvent støtte fra randomiserte kontrollerte studier og prospektive kohortstudier for at utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer risiko for hjerte- og karhendelser og død av koronar hjertesykdom. Per 1 E% mettet fett som byttes ut med flerumettet fett senkes risikoen for koronar hjertesykdom med 2-3 prosent.

Den legger vekt på at inntaket av mettet fett (og natrium og sukker) ikke er ment å skulle reduseres isolert, men som en del av et sunt kostholdsmønster som er i energibalanse. Kilder til mettet fett bør som nevnt erstattes med umettet fett, særlig flerumettet fett. Det finnes sterk evidens for at et kostholdsmønster med et høyere innhold av grønnsaker, frukt, fullkorn, magre meieriprodukter og sjømat og et lavere innhold av rødt og bearbeidet kjøtt, raffinert korn og sukkersøtet mat og drikke, et regelmessig inntak av nøtter og belgfrukter, et moderat inntak av alkohol, et lavere inntak av mettet fett, kolesterol og natrium samt høyere inntak av fiber, kalium og umettet fett, er forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

Komiteen mener at ikke-herdet vegetabilsk olje som er rik på umettet fett og relativt fattig på mettet fett – som f.eks. soya-, mais-, oliven- og rapsolje – i stedet for animalsk fett – dvs. smør, fløte, oksetalg og smult – eller tropiske oljer – dvs. palme-, palmekjerne- og kokosolje – bør være primære kilder til tilsatt fett.

Anbefalinger om meieriprodukter

Som nevnt er meieriprodukter inkludert i definisjonen på et sunt kostholdsmønster. Det anbefales magre/fettfrie typer melk, yoghurt, ost eller kalsiumberiket soyadrikke. Anbefalt inntak for ungdom og voksne er 3 cups per dag (ca. 7 dl) og for barn 2-2,5 cups (ca. 5-6 dl).

Anbefalinger om kjøtt

Kostholdsmønstre med et mindre kjøtt og bearbeidet kjøtt er forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom. Anbefalt inntak av kjøtt, fjærfe og egg er 26 ounces (litt over 700 gram) i uken ved et kaloriinntak på 2000 kcal. Inntak av rødt vs. hvitt kjøtt er ikke presisert.

Sverige, 2015

De svenske kostrådene – ”Hitta ditt sätt” – ble utgitt av Livsmedelsverket i 2015⁷³. Rådene handler om kosthold som er bærekraftig for helsen og miljøet. De skal passer for de fleste, men personer med sykdom kan behøve spesifikke råd. Anbefalingene er basert på Nordic Nutrition Recommendations fra 2014.

De overordnede anbefalingene er:

- Spis mer grønnsaker, frukt og bær.
- Spis mer fisk og skalldyr – to-tre ganger i uken
- Bytt til fullkorn
- Bytt til sunnere fett
- Bytt til magre meieriprodukter
- Spis mindre rødt kjøtt og kjøttprodukter
- Spis mindre salt
- Spis mindre sukker
- Drikk mindre alkohol
- Hold energibalanse
- Bruk nøkkelhullet



Figur 9 Svenske kostråd (fra Livsmedelsverket, 2015)⁷³

Anbefalinger om fett

Det anbefales å velge ”sunne oljer” i matlaging, for eksempel rapsolje, flytende margarin basert på rapsolje eller bordmargarin.

Alt fett er kaloririkt, så for å ha rom for å spise sunt fett må man skjære ned på de mindre sunne. Mettet fett, f.eks. smør, palmeolje og kokosolje er ”mindre sunt”. Risikoen for hjerte- og karsykdom reduseres når man bytter ut deler av det mettede fettene med umettet fett. Nøtter og frø er også gode kilder til «bra fett».

Anbefalinger om meieriprodukter

Det anbefales å velge magre, usøtete meieriprodukter som er beriket med vitamin D. Fra 2-5 dl melk og lignende per dag gir tilstrekkelig med kalsium, avhengig av hva man spiser i tillegg. Magre meieriprodukter reduserer risikoen for bl.a. høyt blodtrykk, hjerneslag og type 2-diabetes. Mager melk inneholder like mye næring, men færre kalorier, som helmelk.

Anbefalinger om kjøtt

Det anbefales å spise mindre rødt kjøtt og kjøttprodukter, høyst 500 gram i uken, og bare litt av dette bør være bearbejdede kjøttprodukter. Med rødt kjøtt menes storfe, svin, lam, reinsdyr og vilt. Mindre enn 500 g tilberedt kjøtt i uken reduserer risikoen for tarmkreft. Bearbejdet kjøtt inneholder mye salt og mettet fett, og øker derfor risikoen for hjerte- og karsykdom.

Østerrike, 2015

Den østerrikske Matpyramiden er utviklet av Østerrikes helsedepartement i samarbeid med blant annet det nasjonale ernæringsrådet og det østerrikske ernæringsforbundet⁷⁴.

Anbefalinger om spisefett og kilder til mettet fett er:

- Spis daglig 1-2 spiseskjeer vegetabilsk olje, nøtter eller frø.
 - o Tenk kvalitet fremfor kvantitet. Kvalitetsrike planteoljer, slik som olivenolje, rapsolje, men også andre vegetabiliske oljer, slik som valnøtt-, soya-, linfrø-, sesamfrø-, mais-, solsikke-, gresskarkjerne- og drukekjerneolje samt nøtter og frø inneholder gunstige fettsyrer. 1-2 spiseskjeer bør spises daglig. Spis sparsomet med smør, margarin eller smult og fete meieriprodukter slik som kremfløte, rømme, creme fraiche.
- Spis maks 3 porsjoner magert kjøtt eller mager pølse per uke. Spis sjeldent rødt kjøtt og pølse. Du kan spise opptil 3 egg i uken.
- Spis 3 porsjoner melk og meieriprodukter daglig. Foretrekke magre versjoner. Det beste er 2 porsjoner "hvite" meieriprodukter (f.eks. yoghurt, melk, cottage cheese) og 1 porsjon "gule" (ost).

Storbritannia, 2016

"The Eatwell Guide" er publisert av Public Health England og inneholder offisielle råd om et sunt og balansert kosthold for Storbritannia⁷⁵. Den gir anbefalinger om type mat og drikke og proporsjoner for et sunt, balansert kosthold. Kostrådene erstatter den tidligere "Eatwell Plate" som ble lansert i 2007. Revideringen av kostrådene var en konsekvens av en rapport om karbohydrater og helse fra Scientific Advisory Committee on Nutrition, som anbefalte en endring av rådene om sukkerarter og kostfiber⁷⁶. SACN hadde også publisert nyere rapporter om energiinntak, jern og fisk⁷⁵.

Kostrådene gjelder for de fleste mennesker (over 2 år) uavhengig av vekt, kostholdsrestriksjoner, preferanser og etnisk bakgrunn. Kostholdet som anbefales oppfyller referanseverdier for næringsstoffer samtidig som det er forbrukervennlig. Dette ble blant annet fastsatt ved hjelp av matematiske beregninger og forbrukerundersøkelser. Beregningene viste at forbruket av poteter, brød, ris, pasta og andre karbohydratkilder samt frukt og grønnsaker måtte øke for å nå de nye anbefalingene, mens alle andre matvarekategorier måtte reduseres⁷⁵. Det anbefalte nivået av mettet fett i kostholdet (mindre enn 11 E%) kommer imidlertid fra britiske referanseverdier fra 1991 som ikke har vært revidert.

De overordnede anbefalingene er:

- Spis minst 5 porsjoner av ulike frukt og grønnsaker hver dag.
- Baser måltidene på poteter, brød, ris, pasta eller andre stivelsesrike karbohydrater, velg fullkorn når det er mulig.
- Inkluder noen meieriprodukter eller alternativer (f.eks. soyadrikke), velg magre og varianter med lite sukker.
- Spis noen belgfrukter, fisk, egg, kjøtt og annet protein, inkl. 2 porsjoner fisk i uken hvorav én porsjon fet fisk.
- Velg umettet olje og matfett, i små mengder.
- Drikk 6-8 glass om dagen.

Dersom man vil spise mat og drikke med mye fett, sukker og salt, bør man spise det mindre ofte og i små mengder.

Anbefalinger om fett

Det anbefales at inntaket av mettet fett reduseres. En gjennomsnittlig mann bør ikke spise mer enn 30 g mettet fett per dag, en kvinne bør ikke spise mer enn 20 g per dag. Barn bør spise enda mindre.

Å bytte til umettet fett (f.eks. vegetabilsk olje) bidrar til å senke kolesterol i blodet. Mesteparten av fett bør komme fra umettede oljer. Å bytte ut smør med lettmargin anbefales også som en god måte å redusere inntaket av mettet fett på. Det anbefales dessuten å se opp for produkter som fete kjøttstykker, pølser, smør, fløte, ost, sjokolade, kaker og kjeks da disse kan inneholde mye mettet fett.

Samtidig påpekes det at alle typer fett har høy energitetthet og bør begrenses. Produkter som sjokolade, kaker, kjeks, sukkerholdig brus, smør og iskrem, bør bare spises sjeldent og i små mengder fordi de er energitette og rike på fett, salt og sukker.

Anbefalinger om kjøtt

Type kjøtt gjør en stor forskjell. Det anbefales å velge magert kjøtt, skjære bort synlig fett fra kjøttet og skinnen av kyllingen og å grille kjøtt og fisk fremfor å steke. Inntaket av rødt eller bearbeidet kjøtt bør begrenses til høyst 70 gram per dag.

Anbefalinger om meieriprodukter

Siden noen meieriprodukter kan være rike på fett og mettet fett, anbefales det å velge magre produkter når det er mulig, eller å spise mindre mengder av de fete.

Food and Agriculture Organization / World Health Organization (FAO/WHO) 2010

FNs mat- og landbruksorganisasjon, FAO, publiserte sammen med Verdens helseorganisasjon (WHO) deres nyeste anbefalinger om fett i rapporten *Fats and fatty acids in human nutrition* i 2010⁷⁷. Rapporten var utarbeidet av en ekspertgruppe og bakgrunnsdokumentene ble publisert i *Annals of Nutrition and Metabolism* i 2009⁶⁶; bakgrunnsdokumentene ble derfor også brukt som grunnlag i de norske *Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer*.

Hensikten med rapporten er å gi vitenskapelig baserte råd om mat og ernæring til nasjonale myndigheter og det internasjonale fellesskapet. Anbefalingene skal støtte opp om helse og “ernæringsmessig velvære” blant individer og populasjoner. En ekspertkonsultasjon ble holdt i Genève i 2008 og bygget på de 13 bakgrunnsdokumentene som ble fagfellevurdert publisert. Disse var i sin tur systematiske litteraturoversikter og metaanalyser.

Styrken på evidensgrunnlaget ble gradert etter fire nivåer: “Convincing” (overbevisende), “probable” (sannsynlig), “possible” (mulig) eller “insufficient” (utilstrekkelig). De endelige anbefalingene var basert på evidens som ble vurdert som overbevisende eller sannsynlig.

Anbefalinger om fettsyrer

FAO/WHO anbefaler et minimum fettinntak på 15 E% hos voksne, for å sikre et adekvat energiinntak og inntak av essensielle fettsyrer og fettløselige vitaminer. For kvinner i fertil alder og voksne med lav BMI anbefales minimum 20 E% fett. Maksimalt anbefalt fettinntak for voksne er 30-35 E%.

Anbefalt inntak av mettede fettsyrer er under 10 E% mens anbefalt inntak av flerumettet fett er fra 6 til 11 E%. Av de flerumettede fettsyrene bør minst 2 E% være omega-3-fettsyren linolensyre (ALA) og inntil 2 gram marint omega-3 (EPA/DHA) per dag anbefales. Anbefalt inntak av enumettet fett er differansen mellom totalt fett-flerumettet fett-transfett (<1 E%), dvs. opptil rundt 13 E% ved et totalt fettinntak på 35 E%, et flerumettet fett-inntak på 11 E%, et mettet fett-inntak på 10 E% og et transfett-inntak under 1 E%.

FAO/WHO konkluderer med at det er overbevisende dokumentasjon for at energibalanse er kritisk for å holde en sunn kroppsvekt og sikre et optimalt næringsinntak, uavhengig av den relative fordelingen av makronæringsstoffer.

Når det gjelder fettsyrer og hjerte- og karsykdom og risikofaktorer, konkluderer FAO/WHO med at

- det finnes overbevisende dokumentasjon for at mettede fettsyrer med 12-16 karbonatomer (C12:0-16:0) øker LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterol-ratio sammenliknet med enumettet fett eller flerumettet fett og at de øker LDL-kolesterol, men ikke total-/HDL-kolesterol-ratio sammenliknet med karbohydrater
- enumettet og flerumettet fett senker LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterol-ratio sammenliknet med mettet fett
- det finnes overbevisende dokumentasjon for at utbytting av mettet fett med flerumettet fett, inklusive omega-6-fettsyrer, senker risiko for koronar hjertesykdom, og at omega-3-fettsyrer senker risiko for fatale koronarhendelser

- det finnes overbevisende dokumentasjon for at transfettsyrer øker risiko for koronar hjertesykdom og *sannsynlig evidens* for at transfettsyrer øker risiko for fatal koronar hjertesykdom og plutselig hjertedød

FAO/WHO konkluderer videre med at det sannsynligvis er ingen sammenheng mellom totalt fettinntak og koronar hjertesykdom, fatal koronar hjertesykdom eller noen typer kreft. Når det gjelder fettsyrer og metabolsk syndrom eller diabetes konkluderer FAO/WHO med at

- det finnes sannsynlig evidens for at omega-6 PUFA senker risiko for komponenter av metabolsk syndrom og diabetes
- det finnes sannsynlig evidens for at transfett øker risiko for metabolsk syndrom og diabetes

Det finnes også mulig dokumentasjon for at

- mettet fett øker risiko for diabetes
- enumettet fett senker risiko for metabolsk syndrom
- flerumettet fett senker risiko for metabolsk syndrom og diabetes;
- flerumettet fett øker lipidperoksidasjon ved høyt inntak, spesielt ved samtidig lavt inntak av vitamin E (ved inntak over 11 E% flerumettet fett)
- omega-3-fettsyrer senker risiko for totale koronarhendelser og hjerneslag

Det var utilstrekkelig dokumentasjon for at

- totalt fett har en sammenheng med risiko for diabetes, metabolsk syndrom eller kroppsvekt
- mettet fett har en sammenheng med hypertensjon og kroppsvekt
- enumettet fett har en sammenheng med diabetes, kroppsvekt, koronare hjertehendelser, kreft eller krefttyper
- flerumettet fett har en sammenheng med kroppsvekt, kreft eller krefttyper
- transfett har en sammenheng med kroppsvekt, diabetes, kreft eller krefttyper

FAO/WHO vurderte ikke matvarebaserte anbefalinger, men anbefaler generelt å spise «whole foods» (fersk mat) med en relativt lav energitetthet, lite bearbeidet og fritert mat og sukkerholdig drikke samt å unngå store porsjonsstørrelser. De mener også at et moderat inntak av meieriprodukter og magert kjøtt og fjærfe kan være en viktig del av anbefalte matvarebaserte råd.

NICE (Storbritannia) 2010/2014

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) tilsvarer Folkehelsemyndigheten i Norge og utgir retningslinjer både om klinisk praksis og folkehelsearbeid. Retningslinjer om forebygging av hjerte- og karsykdom ble utgitt i juni 2010 og inkluderer blant annet anbefalt om kosthold⁷⁸. I 2014 ble en evidensoppdatering publisert. Retningslinjene er rettet mot myndigheter, helsevesenet, industrien og alle andre som påvirker befolkningens kardiovaskulære helse.

Anbefalingene bygger på kunnskapsoppsummeringer om effektivitet, barrierer og kostnadseffektivitet. Det ble gjort litteratursøk i flere databaser etter randomiserte kontrollerte studier, før-og-etter-studier, kasus-kontroll-studier og tidsserieanalyser, publisert fra 1970. Studier som var begrenset til personer med klinisk høy risiko for eller pasienter med hjerte- og karsykdom ble ekskludert. De inkluderte studiene ble kvalitetsvurdert iht. egne sjekklister.

Anbefalingene ble dannet på bakgrunn av

- evidensstyrke (type evidens, kvalitet, kvantitet og konsistens)
- overførbarhet til målgruppen
- effektstørrelse og potensiell innvirkning på folkehelsen
- effekt på ulikheter i helse
- likeverd og mangfold
- etikk og sosiale bedømminger
- kostnadseffektivitet
- kostnad og nytte
- enkelhet av implementering og forventet endring i praksis

Alle anbefalinger er ifølge NICE basert på “omfattende og samsvarende” (“extensive and consistent”) evidens.

Anbefalinger om fett for å forebygge hjerte- og karsykdom

Den overordnede anbefalingen om fett er å redusere befolkningens inntak av mettet fett. Begrunnelsen for anbefalingen er at en reduksjon i inntaket av mettet fett er kritisk for å forebygge hjerte- og karsykdom. Videre reduksjoner i befolkningens inntak vil redusere hjerte- og karsykdom og død av hjerte- og karsykdom. De estimerer at en halvering i inntaket (fra 14 E% til 6-7 E%) kan forebygge ca. 30 000 dødsfall av hjerte- og karsykdom årlig og også forebygge nye tilfeller.

Intervensjonsstudier viser blandete effekter på risikofaktorer av inntak av smør eller margarin på brødet (“spreads”). Intervensjoner med bruk av vegetabilsk vs. animalsk fett i matlaging, lett vs. helmelk og inntak av fettrike matvarer har også vist blandete effekter. I oppdateringen fra 2014 konkluderes det også med at

- utbytting av mettet fett med flerumettet fett kan redusere koronar hjertesykdom betydelig
- middelhavskosthold reduserer risiko for koronar hjertesykdom, og olivenolje er forbundet med redusert risiko for død
- å redusere inntaket av mettet fett som kan tilskrives landbrukssubsidier kan redusere kardiovaskulær dødelighet

Til en klinisk retningslinje fra 2014 om primær- og sekundærforebyggende behandling av høye blodlipider ble det også gjort en systematisk kunnskapsoppsummering av kostholdsintervensjoner⁷⁹. Randomiserte og ikke-randomiserte kliniske studier samt observasjonsstudier ble inkludert. Metaanalyser ble også utført. Kvaliteten på evidensgrunnet ble vurdert med GRADE. Totalt 14 randomiserte kontrollerte studier informerte anbefalingene om fett.

Disse retningslinjene anbefaler at personer med høy risiko for hjerte- og karsykdom, eller som har etablert hjerte- og karsykdom, følger et kosthold med 30 E% eller mindre totalt fett, 7 E% mettet fett, under 300 mg/dag kolesterol og å bytte ut mettet fett med en- og flerumettet fett der det er mulig.

Ettersom et redusert inntak av mettet fett fra animalske kilder reduserer også inntaket av enumettet fett, bør dette erstattes med enumettet fett fra olivenolje, rapsolje eller margarin basert på oliven- og rapsolje.

Andre kostholdsråd er å velge fullkornsvarianter av kornprodukter, redusere inntaket av sukker, spise minst 5 porsjoner frukt og grønt hver dag og minst 2 porsjoner fisk hver uke, inklusive én porsjon fet fisk, og å spise minst 4-5 porsjoner usaltede nøtter, frø og belgfrukter i uken.

Kvaliteten på evidensgrunnet var stort sett svært lav.

[European Society of Cardiology \(ESC\) / European Atherosclerosis Society \(EAS\), 2011-2016](#)

ESC og EAS publiserte i 2011 felles retningslinjer for behandling av dyslipidemier som en del av forebygging av hjerte- og karsykdom⁸⁰. Målgruppen for anbefalingene er helsepersonell. Retningslinjene klassifiseres i tre klasser hvor klasse I er behandlinger som anbefales, klasse II er behandlinger som bør eller kan vurderes og klasse III er behandlinger som ikke anbefales:

Klasse I – Evidens for, og/eller generell enighet om, at en gitt behandling eller prosedyre er gunstig, nyttig og effektiv

Klasse II – Motstridende evidens for, og/eller meninger om, nyttheten eller verdien av behandlingen

Klasse IIa: Vekten er i favør om nytthet (behandlingen bør vurderes)

Klasse IIb: Nytte/verdi er mindre etablert (behandlingen kan vurderes)

Klasse III – Evidens for, eller generell enighet om, at en gitt behandling ikke er nyttig/effektiv og kan være skadelig

Videre er evidensgrunnet for hver anbefaling gradert fra A til C:

A – Data fra flere randomiserte kontrollerte studier (RCT) eller metaanalyser

B – Data fra én RCT eller store ikke-randomiserte studier

C – Konsensus og/eller små studier, retrospektive studier og registerstudier

ESC/EAS konkluderer, basert på en metaanalyse fra CTT, med at hver mmol/l senkning av LDL-kolesterol er forbundet med 22 prosent reduksjon i hjerte- og kar-dødelighet og -sykdom. En absolutt reduksjon til <1,8 mmol/l, eller en minst 50 % reduksjon, LDL-kolesterol gir størst fordeler for pasienter med svært høy risiko (klasse I, evidensnivå A). For personer med høy eller moderat risiko bør et LDL-kolesterolmål på <2,5-3 mmol/l vurderes (klasse IIa).

Anbefalinger om fett for å behandle dyslipidemi

Anbefalingene om livsstilsmodifikasjon for å forbedre lipidprofil inneholder anbefalinger om fettinntak.

Anbefalt inntak av totalt fett er 25-35 E%. Inntak over 35 E% kan medføre et høyt inntak av mettet fett og energi. Et lavt inntak av fett øker samtidig risiko for utilstrekkelig inntak av vitamin E og essensielle fettsyrer og det kan senke HDL-kolesterolet. Fettet i kostholdet bør i hovedsak være enumettet og flerumettet.

For å forbedre lipidnivåene bør inntaket av mettet fett være under 10 E%. Optimalt inntak av mettet fett bør senkes ytterligere (til under 7 E%) ved hyperkolesterolemi. Inntak av omega-6 bør begrenses til <10 %. Det finnes ikke nok data til å anbefale en spesifikk omega-3/omega-6-ratio.

ESC/EAS konkluderer med at mettet fett er kostholds faktoren med størst effekt på **LDL-kolesterol** i blodet (evidensnivå A). Per 1 E% mettet fett øker LDL-kolesterol med 0,02-0,04 mmol/l.

Dersom 1 E% mettet fett byttes ut med enumettet fett, senkes LDL-kolesterol med 0,041 mmol/l. Dersom 1 E% mettet fett byttes ut med flerumettet fett (omega-6) er reduksjonen 0,051 mmol/l og med karbohydrater 0,032 mmol/l. Omega-3-fettsyrer har en nøytral effekt på LDL-kolesterol, eller en viss økende effekt i farmakologiske doser, men de senker triglyserider (evidensnivå A). Den mettede fettsyren stearinsyre (C18:0) øker ikke totalkolesterol, i motsetning til laurin-, myristin- og palmitinsyre (C12:0-16:0).

Mettet fett øker også **HDL-kolesterol**. Enumettet fett som erstatning for mettet fett har liten eller ingen effekt på HDL-kolesterol. Omega-6-fettsyrer gir en viss reduksjon mens omega-3 har begrenset effekt. Et kosthold med mye enumettet fett forbedrer insulinsensitivitet og senker **triglyserider** i blodet, spesielt i postprandial fase.

Hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi og høye kylomikroner bør det totale fettinntaket begrenses så mye som mulig (til under 30 g/dag), men mellomkjedete triglyserider kan vurderes.

Karbohydratrike matvarer er en mulig erstatning for mettet fett i kostholdet, spesielt de med mye fiber. Forstyrrelser i karbohydratmetabolismen fra karbohydratrike dietter vil øke triglyseridkonsentrasjonene. Dette kan minimeres dersom karbohydratfordøyelsen går saktere. Isokalorisk utbytting av fett med karbohydrater er forbundet med redusert HDL-kolesterol (0,1 mmol/l reduksjon for hver 10 E% utbytting), men effekten er svært liten ved lavglykemiske eller fiberrike matvarer. For å øke nivåene av HDL-kolesterol anbefales ikke å

øke inntaket av mettet fett, men å redusere inntaket av transfett samt å bytte ut karbohydrater med umettet fett (evidensnivå A).

Retningslinjene gir også praktiske råd om fettholdige matvarer for å senke total- og LDL-kolesterol.

Tabell 6 ESC og EAS' anbefalinger for å senke total- og LDL-kolesterol⁸⁰

Matvaregruppe	Foretrukket	Brukes i moderasjon	Begrenses
Kjøtt og fisk	Mager og fet fisk, fjærfe uten skinn	Magert storfe, lam, svin eller kalv, sjømat, skaldyr	Pølser, salami, bacon, spare ribs, innmat
Meieriprodukter og egg	Skummet melk og yoghurt, eggehvite	Lettmelk, lettere ost og andre melkeprodukter	Vanlig ost, fløte, eggeplomme, helmelk og fet yoghurt
Matfett og dressing	Eddik, ketchup, sennep, fettfri dressing	Planteolje, myk margarin, salatdressing, majones	Smør, hard margarin, transfett, palme- og kokosolje, smult, baconfett, dressing med eggeplomme
Nøtter		Alle, unntatt kokosnøtt	Kokosnøtt
Tilberedningsmåte	Grilling, koking, damping	Steking i panne, ovnsbaking	Fritering

En oppdatering av retningslinjene for behandling av dyslipidemi ble publisert i 2016⁸¹. Denne anbefaler at LDL-kolesterol bør være under 3,0 mmol/l for personer med lav eller moderat risiko for hjerte- og karsykdom, under 2,6 mmol/l for personer med høy risiko og under 1,8 mmol/l for personer med svært høy risiko. For personer med høy eller svært høy risiko bør også minst en 50 % absolutt reduksjon i LDL-kolesterol vurderes som et mål. Konklusjonen om at et redusert inntak av mettet fett reduserer LDL-kolesterol fastholdes (evidensnivå A). Det samme gjør de nevnte matvarerådene.

I 2012 publiserte ESC sammen med EAS og andre europeiske organisasjoner retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom i klinisk praksis, som igjen er rettet mot leger og andre helsepersonell. Anbefalingene er klassifisert og gradert som i retningslinjene for dyslipidemier.

De overordnede rådene om kosthold og ernæring er:

Mettet fett: under 10 % av det totale energiinntaket, bytt ut med flerumettet fett
 Transfett: så lite som mulig, høyst 1 % av energiinntaket fra naturlige kilder
 Salt: under 5 gram per dag
 Kostfiber: 30-45 gram per dag fra fullkornsprodukter, frukt og grønnsaker
 Frukt og grønnsaker: 200 gram (2-3 porsjoner) av hver per dag
 Fisk: minst to ganger i uken, fet fisk én gang i uken
 Alkohol: høyst to glass per dag for menn (20 gram alkohol) og ett glass for kvinner (10 gram alkohol)

Anbefalinger om fett for å forebygge hjerte- og karsykdom

Retningslinjene for forebygging av hjerte- og karsykdom anbefaler at mettet fett i kostholdet begrenses til under 10 % av energiinntaket og at det byttes ut med flerumettet fett.

Transfett bør utgjøre så lite som mulig, med under 1 % av energiinntaket fra naturlige kilder (slik som smør og kjøtt). I tillegg anbefales det å spise fisk minst to ganger i uken, hvorav fet fisk én gang i uken.

Det konkluderes med at risikoen for koronar hjertesykdom reduseres med 2-3 prosent per 1 E% mettet fett som erstattes med flerumettet fett. Det samme har ikke vært vist klart ved utbytting av mettet fett med karbohydrater eller enumettet fett.

En oppdatering av retningslinjene ble publisert i 2016⁸². Denne fastholder viktigheten av å holde inntaket av mettet fett på under 10 E% og bytte ut mettet fett med flerumettet fett. De øvrige kostrådene er også stort sett likelydende, men de inkluderer også en anbefaling om å spise 30 gram usaltede nøtter per dag og å fraråde sukkerholdig drikke.

American Heart Association / American College of Cardiology 2013

Kliniske retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom ved hjelp av livsstil ble utgitt av American Heart Association (AHA) og American College of Cardiology (ACC) i 2013, med støtte fra flere organisasjoner, som The Academy of Nutrition and Dietetics (verdens største organisasjon for kliniske ernæringsfysiologer), American Society of Nutrition og National Lipid Association⁸³.

Hensikten med retningslinjene er å bidra til både primærforebygging av hjerte- og karsykdom og forbedre behandlingen av pasienter med etablert hjerte- og karsykdom. Retningslinjene er laget for bruk i primærhelsetjenesten og redegjør for evidensgrunnlaget for kostholdsmønstre, næringsstoffer og fysisk aktivitet i forebygging og behandling av modifiserbare risikofaktorer. Anbefalingene er ment for pasienter med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, noe som gjelder flesteparten av amerikanske voksne (for eksempel har rundt én av tre høyt LDL-kolesterol og mer enn én av fire har høyt blodtrykk).

Anbefalingene bygger på egne og andre systematiske kunnskapsoppsummeringer (systematic reviews) som er publisert i en egen rapport⁸⁴, metaanalyser, randomiserte, kontrollerte studier og observasjonsstudier som angår voksne (over 18 år) med eller uten etablert hjerte- og karsykdom og med eller uten risikofaktorer. I hovedsak ble evidens publisert mellom 1998 og 2009 gjennomgått. Studier med sterke studiedesign og nyere studier ble prioritert. Når det gjelder kosthold ble det lagt mer vekt på totale kostholdsmønstre enn på enkeltkomponenter i kostholdet.

Anbefalingene er gradert på to måter. Den ene graderingen følger AHA/ACCs format og klassifiserer anbefalingene fra klasse I-III:

- Klasse I: Fordelene er betydelig større en risiko. Behandlingen anbefales.
- Klasse IIa: Fordelene er større enn risiko, men flere studier trengs. Det er fornuftig ("reasonable") å utføre behandlingen.
- Klasse IIb: Fordelene er like store eller større enn risiko, flere studier trengs. Behandlingen kan vurderes.

- Klasse III: Ingen fordeler eller skadelig. Behandlingen anbefales ikke.

I tillegg graderes sikkerhet/presisjon på behandlingseffekten fra A-C. Anbefalinger på nivå A er basert på flere randomiserte kontrollerte studier eller metaanalyser.

Den andre graderingen følger metodologien til National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), hvor styrken på anbefalingene graderes fra A-E. Anbefalinger på nivå A er “sterke”, anbefalinger på nivå B er “moderate”, på nivå C “svake”. Nivå D-anbefalinger er anbefalinger imot, mens nivå E-anbefalinger er basert på ekspertvurderinger og er den svakeste typen. NHLBI klassifiserer videre styrken på evidensgrunnlaget som høy, moderat eller lav. Dersom det finnes gode randomiserte kontrollerte studier som representerer relevante populasjoner og metaanalyser av slike studier, anses evidensgrunnlaget som høyt og det er lite sannsynlig at nyere forskning vil endre tiltroen til effekten.

Anbefalinger om fett

Anbefalingene om fett er basert på effekten av kosthold og fettsammensetning på LDL-kolesterol/blodlipider, ikke på sykdom eller død. For voksne som bør redusere LDL-kolesterolnivåene anbefales å

- 1) følge et kostholdsmønster som legger vekt på grønnsaker, frukt og fullkorn, inkluderer magre meieriprodukter, fjærfe, fisk, belgfrukter, ikke-tropiske vegetabiliske oljer og nøtter, begrenser inntaket av søtsaker, sukkerholdig drikke og rødt kjøtt
- 2) sikte mot et kosthold som inneholder 5-6 E% mettet fett
- 3) redusere andelen mettet fett i kostholdet
- 4) redusere andelen transfett i kostholdet

Alle disse anbefalingene graderes som “sterke” (grad A/klasse I) og evidensnivået graderes som A.

AHA/ACC konkluderer med at det er sterk dokumentasjon for at å redusere inntaket av mettet fett fra 14-15 E% til 5-6 E% senker LDL-kolesterolet. Å redusere inntaket av mettet fett senker både LDL- og HDL-kolesterol. Den absolutte effekten er gjerne størst for LDL-kolesterol. Hvilke makronæringsstoffer som bør erstatte mettet fett er ikke spesifisert i retningslinjene, men det nevnes at effektene på lipidprofilen er mest gunstige når mettet fett byttes ut med flerumettet fett, deretter enumettet fett, deretter karbohydrater. Utbytting av mettet fett med fullkorn er bedre enn utbytting med “raffinerte” karbohydrater.

Dagens inntak av mettet fett i USA (11 E%) er ikke overens med et anbefalt kostholdsmønster som er rikt på grønnsaker, frukt og fullkorn, inkluderer magre meieriprodukter, fjærfe, fisk, belgfrukter, vegetabiliske oljer, nøtter og som begrenser inntaket av søtsaker, sukkerholdig drikke og rødt kjøtt.

Konklusjonene om kosthold og LDL-kolesterol/blodlipider er basert på randomiserte kontrollerte studier av DASH-dietten (Dietary Approaches to Stop Hypertension) og DELTA-studien. I disse studiene ble kostholdsmønstre med lite mettet fett (5-6 E%) sammenliknet med et typisk amerikansk kosthold (14-15 E%).

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / The American College of Endocrinology (ACE) / The Obesity Society (TOS), 2013

AACE, ACE og TOS ga i 2013 ut evidensbaserte, kliniske retningslinjer for kostråd i behandling og forebygging av metabolske og endokrine sykdommer⁸⁵. Målgruppen for retningslinjene er helsepersonell, inklusive leger, ernæringsfysiologer og sykepleiere.

I utviklingen av retningslinjene ble det formulert ni spørsmål:

1. Hva er et sunt kosthold?
2. Hvilket kosthold er anbefalt for vektkontroll?
3. Hvilket kosthold er anbefalt for hjerte- og karhelse?
4. Hvilke matvarer bør begrenses for hjerte- og karhelse?
5. Hvilket kosthold er anbefalt for diabetes?
6. Hvilket kosthold er anbefalt for kronisk nyresykdom?
7. Hvilket kosthold er anbefalt for beinhelse?
8. Hvilket kosthold er anbefalt for gravide/ammende?
9. Hvilket kosthold er anbefalt for eldre?

Ut fra disse spørsmålene ble 43 anbefalinger utarbeidet. Anbefalingene ble gradert fra A (sterk anbefaling) til D. Evidensnivåer ble gradert fra 1 (sterkt) til 4. Randomiserte kontrollerte studier og metaanalyser av disse ble vektet høyest, deretter ikke-randomiserte kontrollerte studier og metaanalyser av disse, prospektive kohortstudier, retrospektive kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier. Ekspertvurderinger og konsensusuttalelser ble vektet minst.

Anbefalinger om fettsyrer

AACE/ACE/TOS anbefaler at inntaket av totalt fett utgjør mellom 25-35 E% og at mettet fett begrenses til under 7 E% for å redusere risiko for hjerte- og karsykdom (sterk anbefaling, evidensnivå 1). Umettede fettsyrer fra planteoljer, kjerner, nøtter og fisk bør erstatte matvarer med mye mettet fett. Mat med naturlig mye enumettet fett, slik som olivenolje, bør også anbefales (sterk anbefaling, evidensnivå 1). Minst to porsjoner fet fisk anbefales som kilder til omega-3-fettsyrer (middels sterk anbefaling, evidensnivå 2).

De anbefaler også at inntaket av mettet fett begrenses til under 7 E%, at inntaket av flerumettet fett er opptil 10 E% og at inntaket av enumettet fett er opptil 15-20 E% blant pasienter med diabetes (middels sterk anbefaling, evidensnivå 2).

De konkluderer videre med at en DASH-diett (som inneholder lite mettet fett) kan predikeres å senke risiko for hjerte- og karsykdom med 16 prosent, på bakgrunn av effekter på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Dersom noe karbohydrater byttes ut med proteiner eller umettet fett i konteksten av en DASH-diett, vil risikoen trolig reduseres ytterligere (med ca. 20 prosent).

Når det gjelder overvekt kan et redusert fettinntak kan være en effektiv vektstrategi for noen, men det påpekes også at fett fra sunne kilder kan bidra til redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

Utbytting av karbohydrater og mettet fett med flerumettet fett, hovedsakelig omega-6, forbedrer total-/HDL-kolesterol-ratio. Utbytting av 10 E% mettet fett med omega-6-fettsyrer reduserer LDL-kolesterol med ca. 0,5 mmol/l. Omega-6-fettsyrer bør utgjøre 5-10 % av energiinntaket for å forebygge hjerte- og karsykdom.

Anbefalinger om meieriprodukter

Magre meieriprodukter bør anbefales (2-3 porsjoner per dag) som en kilde til protein av høy kvalitet ettersom det kan bidra til å senke blodtrykk og vekt og samtidig bidrar med mange næringsstoffer (sterk anbefaling, evidensnivå 1).

AACE/ACE/TOS konkluderer med at fete meieriprodukter som helmelk og fet yoghurt inneholder mye mettet fett som kan øke LDL-kolesterol. Det er mulig at mettet fett fra melk øker antallet store LDL-partikler, som kan være mindre atergoene, mest (evidensnivå 3; tverrsnittstudier). Magre melkeprodukter vil uansett ikke være uheldig for lipidprofilen. Å bytte ut fete med magre meieriprodukter er gunstig for kolesterol- og LDL-kolesterolnivåer og blodtrykk. Rundt 50 prosent av blodtrykksreduksjonen som er vist av DASH-dietten kan tilskrives magre meieriprodukter.

Anbefalinger om kjøtt

Av animalske proteinkilder bør **magre** typer anbefales. Protein fra både plante- og dyreriket kan erstatte delvis mettet fett og/eller raffinerte karbohydrater for å forbedre blodlipider og blodtrykk. De anbefaler ikke mer enn 170 gram magert kjøtt eller andre animalske proteinrike matvarer (middels sterk anbefaling, evidensnivå 1). Magert kjøtt, mager ost, eggehvite, fisk og fjærfe uten skinn er "hjertegode" valg. Inntak av bearbeidet kjøtt bør begrenses til mindre enn to porsjoner i uken (middels sterk anbefaling, evidensnivå 2).

Academy of Nutrition and Dietetics, 2014

Academy of Nutrition and Dietetics (AND) er verdens største forening for ernæringsfysiologer (dietitian nutritionists), med mer enn 100 000 medlemmer i USA. Hensikten med denne redegjørelsen om fettsyrer var å gi informasjon om spesifikke fettsyrer og å vurdere både gunstige og skadelige effekter av totalt fett og typer fett for friske voksne⁸⁶. Målgruppen er primært kliniske ernæringsfysiologer.

Anbefalingene bygger på systematiske litteratursøk ved hjelp av deres Evidence Analysis Library (andael.org). Styrken på konklusjonene er gradert fra I til IV, hvor I er "good", II er "fair", III er "limited" og IV er basert på ekspertmeninger alene.

AND konkluderer med at et høyere inntak av flerumettet fett, spesielt omega-3-fettsyrer, er ønskelig. Anbefalte inntak av flerumettet fettsyrer er 0,5-2 E% omega-3 og 5-10 E% omega-6-fettsyrer.

Et moderat inntak av enumettet fett (15-20 E%), innenfor et totalt fettinntak på 20-35 E%, er ønskelig. Høyere inntak av enumettet fett kan være gunstig når det erstatter karbohydrater og mettet fett, men AND konkluderer med at dette ikke er like gunstig som flerumettet fett. Målet for befolkningens inntak av mettet fett bør være 7-10 E%. Det påpekes at den mettede fettsyren stearinsyre (C18:0) har forskjellig effekt fra laurin-, myristin- og palmitinsyre (C12:0, C14:0 og C16:0) på LDL-kolesterol, men ettersom stearinsyre finnes i

mange matvarer som bør begrenses, mener forfatterne at det er fornuftig å inkludere stearinsyre i anbefalingen.

Effekten av mettet fett på sykdomsendepunkter er ikke klar. Mettet fett er én komponent av et «vestlig» kosthold. Utbytting av mettet fett med flerumettet fett, i stedet for utbytting med "raffinerte" karbohydrater, ser ut til å være gunstig. Å redusere mettet fett uten å kompensere med andre energigivende næringsstoffer er også en effektiv måte å redusere det totale energiinnholdet i kostholdet.

Når det gjelder rådgivning mener AND at råd om spesifikke matvarer kan være mer praktisk en generelle råd om fett. Kaloritetthet er også relevant når man gir anbefalinger om fett og typer fett.

Joint British Societies, 2014

Joint British Societies' (JBS) anbefalinger for forebygging av hjerte- og karsykdom⁸⁷ er utgitt av flere britiske foreninger, inklusive British Cardiovascular Society, British Heart Foundation, Diabetes UK og British Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. De er en oppdatering av tilsvarende anbefalinger fra 2005. Målet med anbefalingene er primær- og sekundærforebygging av hjerte- og karsykdom. Anbefalingene gjelder ikke bare personer i risiko, men også «tilsynelatende» friske. Fokus er både på korttids- og livstidsrisiko. Dokumentet er rettet mot helsepersonell.

Anbefalingene bygger på evidensbasert konsensus mellom foreningene. Metodologien er ikke beskrevet i detalj. Styrken på anbefalingene eller evidensgrunnlaget er ikke gradert. I diskusjonen om mettet fett vises det blant annet til metaanalyser av Siri-Tarino⁶⁷, Mozaffarian⁷⁰ og Hooper og medarbeidere⁶⁹.

Anbefalinger om fett

JBS gir to anbefalinger som er spesifikt knyttet til fett:

- Begrens inntaket av mettet fett til < 10 %, fra magert kjøtt og magre meieriprodukter
- Bytt ut mettet fett med flerumettet fett der det er mulig.

Andre kostholdsanbefalinger

JBS gir videre følgende kostholdsanbefalinger for forebygging av hjerte- og karsykdom

- Spis fem porsjoner frukt og grønnsaker.
- Spis minst to porsjoner fisk, helst fet, i uken.
- Spis fullkorn og nøtter regelmessig.
- Spis mindre enn 6 gram salt per dag.
- Begrens alkoholinntaket til <21 enheter per uke for menn og <14 enheter for kvinner.
- Unngå/reduser inntaket av bearbeidet kjøtt eller industrielt bearbeidet mat med mye salt og transfett, raffinerte karbohydrater som loff og frokostblandinger, sukkerholdige drikkevarer samt kaloritett snacks.

Beskrivelser av oversiktsartikler og metaanalyser fra 2010-2016

Mettet fett og hjerte- og karsykdom

Hunter og medarbeidere⁸⁸ undersøkte potensielle kardiovaskulære helseeffekter av den mettede fettsyren stearinsyre (C18:0) som erstatning for transfett i matvarer (f.eks. margarin og bakervarer) samt effekten av stearinsyre sammenliknet med andre mettede og umettede fettsyrer. Kunnskapsoppsummeringen var finansiert av United Soybean Board.

Hunter og medarbeidere inkluderte 21 observasjonsstudier av mettet fett og koronar hjertesykdom. Flere av disse fant at høyere inntak av mettet fett var forbundet med økt risiko, men åtte av studiene fant ingen signifikant sammenheng. Ifølge forfatterne er mulige forklaringer på fraværet av sammenheng i disse studiene at flesteparten i de inkluderte populasjonene spiste mye mettet fett, at mange deltakere var middelaldrende røykere som spiste mye fett og at personer med høy risiko kan ha redusert inntaket av mettet fett i løpet av oppfølgingsperioden. De påpeker også at utbytting av mettet fett med karbohydrater generelt ikke endrer LDL-/HDL-kolesterolratio, som er en risikofaktor for koronar hjertesykdom.

Tre av de inkluderte studiene⁸⁹⁻⁹¹ undersøkte spesifikt stearinsyre og fant positive korrelasjoner med koronarsykdom. Dette var noe uventet ettersom stearinsyre har gunstige effekter på blodlipider sammenliknet med andre mettede fettsyrer. Den høye korrelasjon mellom stearinsyre og andre mettede fettsyrer i kostholdet gjør imidlertid sammenhengene vanskelig å tolke. Hunter og medarbeidere konkluderer derfor med at en uavhengig sammenheng mellom stearinsyre og risiko for koronarsykdom ikke har vært vist.

Mozaffarian og medarbeidere⁷⁰ utførte en metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) hvor inntaket av flerumettet fett (generelt eller omega-6-fettsyrer spesielt) økte på bekostning av mettet fett og hvor effektene på koronar hjertesykdom ble undersøkt.

Både primær- og sekundærforebyggende studier ble inkludert. Hjerterinfarkt, plutselig hjertedød eller død av koronarsykdom måtte være blant endepunktene i studiene. Studier som i hovedsak undersøkte effekter av omega-3 ble ekskludert. Litteratursøket ble gjort t.o.m. juni 2009.

Av 346 potensielt relevante studier ble bare åtte inkludert i metaanalysen. Antall deltakere i hver studie varierte fra 55 til over 9000, totalt 13 614. Seks av de åtte studiene inkluderte kun menn. I fem av de åtte studiene inkluderte var deltakerne menn med tidligere hjerterinfarkt eller etablert koronar hjertesykdom. Totalt 1042 hjertehendelser ble registrert i de åtte studiene. Intervensjonsgruppene spiste et kosthold med i gjennomsnitt 14,9 energiprosent flerumettet fett, mot bare 5 energiprosent i kontrollgruppene. Intervensjonene ble gitt både i form av rådgivning og utdeling av mat.

Deltakerne i intervensjonsgruppene hadde en samlet risikoreduksjon for koronarsykdom på 19 prosent (relativ risiko 0,81, 95 % konfidensintervall: 0,70-0,95, $p = 0,008$).

Korresponderende risikoreduksjon per 5 energiprosent økning i inntaket av flerumettet fett var 10 prosent (relativ risiko 0,90, 95 % konfidensintervall: 0,83-0,97). For hver mmol/l reduksjon i totalkolesterol ble risikoen redusert med 24 prosent (relativ risiko 0,76, 95 % KI 0,62-0,93).

Studiene som hadde en varighet på mer enn 4,25 år viste større effekt på koronar hjertesykdom: 27 prosent risikoreduksjon, eller 14 prosent lavere risiko per 5 energiprosent økning i inntaket av flerumettet fett.

Risikoen for koronare dødsfall var redusert med 20 prosent i intervensjonsgruppene, eller med 10 prosent per 5 energiprosent økning i inntaket av flerumettet fett. Total dødelighet ble imidlertid ikke redusert signifikant (relativ risiko 0,98).

Det ble ikke funnet statistisk evidens for betydelig heterogenitet mellom studiene. Oppfølgingstid var en signifikant uavhengig determinant for graden av risikoreduksjon, men hvorvidt studiene var primær- eller sekundærforebyggende, eller hvilken kvalitetsscore de hadde, var ikke det. Da en klyngerandomisert studie² fra finske mentalsykehus ble ekskludert, var samlet relativ risiko for koronar hjertesykdom 0,87 (95 % konfidensintervall: 0,76-1,00).

Forfatterne konkluderer med at et høyere inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett er vist å redusere forekomsten av koronare hjertehendelser. De påpeker at dette er den eneste kostholdsintervensjonen utenom fiskeolje som har vært "klart demonstrert" å redusere kardiovaskulære hendelser i randomiserte kontrollerte studier. Ifølge forfatterne er den observerte risikoreduksjonen som forventet ut fra endringer i blodlipider som en følge av endret fetttsyreinntak. Dermed anser de dokumentasjonen for at utbytting av mettet fett med flerumettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom som sterk:

«This current meta-analysis of RCTs of clinical CHD events, together with consistent findings from both prospective cohort studies of clinical CHD events and RCTs of intermediate risk factors, provides strong concordant evidence that consumption of PUFA, in place of SFA, lowers CHD risk.»

Mange av studiene hadde imidlertid metodiske begrensninger, slik som enkeltblinding, bruk av EKG-definerte kliniske endepunkter og åpen innrulling av deltakere. På en kvalitetsskala fra 0 til 5 hadde alle studiene en score på 2-3. Metoder for å fastslå inntaket av fett varierte også mellom studiene. Halvparten av studiene var publisert før 1980 og kan derfor være problematisk å overføre til i dag. Nyeste studie ble publisert i 1992.

Effektene av intervensjonene kan ha blitt underestimert på grunn av sviktende etterlevelse blant deltakerne over tid. Effektestimatet samsvarer imidlertid med Jakobsen og medarbeideres metaanalyse av individdata fra 11 observasjonsstudier hvor 5 E% økt flerumettet fett på bekostning av mettet fett var forbundet med 13 prosent lavere risiko. Selv om Mozaffarian og medarbeideres metaanalyse støtter både årsakssammenheng og størrelsesorden, kan den ikke si om det er økt inntak av flerumettet fett eller lavere inntak av mettet fett – eller et samspill – som forklarer effekten.

Ramsden og medarbeidere⁹² gjorde en metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier for å undersøke effekten av økt inntak av flerumettet fett på bekostning av andre typer fett (i hovedsak mettet fett) med tanke på risiko for hjerteinfarkt og død. De undersøkte også hvorvidt effektene var ulike av omega-6 eller omega-3-fettsyrer spesielt, og om transfett kan ha vært en konfunderende faktor. Hypotesen var at gunstige effekter av å erstatte mettet fett med flerumettet fett bare angikk studier hvor både omega-3 og omega-6-fettsyrer var kilder til flerumettet fett, og ikke i studier hvor kun omega-6-fettsyrer ble gitt.

De inkluderte studiene var intervensjonsstudier hvor inntaket av flerumettet fett skulle øke på bekostning av mettet fett og/eller transfett og som undersøkte risiko for hjerteinfarkt, død av koronar hjertesykdom eller død av alle årsaker. Studier som ikke kunne defineres som enten *a*) omega-6-isolerte eller *b*) omega-3/6-kombinasjoner ble ikke inkludert.

² Randomiserte på sykehus-nivå, ikke på individnivå.

Ni relevante studier ble funnet, men to av disse ble ekskludert: *Finnish Mental Hospital Study* og *Diet And Re-Infarction Trial (DART)*. *Finnish Mental Hospital Study* ble ekskludert da den var en klyngerandomisert studie, dvs. at randomiseringen var på sykehusnivå, ikke på individnivå. Én av gruppene i studien skal dessuten ha fått mer av en hjerteskadelig antipsykotisk medisin, og én av gruppene spiste mer transfett i kontrollperioden. *DART*-studien ble ekskludert fordi spesifikke inntak av omega-6 og omega-3-fettsyrer ikke var kjent. *DART* ble imidlertid inkludert i en sensitivitetsanalyse.

De inkluderte studiene besto av mellom 54 og nesten 9000 deltakere. To studier inkluderte kun institusjonaliserte personer. Intervensjonene varte i mellom to og syv år.

I fire av studiene ble intervensjonsdiettene klassifisert som blandete omega-3/6-intervensjoner (dette gjaldt også *Finnish Mental Hospital Study*, som altså var ekskludert). Inntaket av omega-6 (linolsyre) var i disse mellom 5,6 til 16,3 E% i intervensjonsgruppene og inntaket av omega-3 (linolensyre) var mellom 0,3 til 2,3 E%. Disse studiene brukte i hovedsak soyaolje og maisolje som kilde til flerumettet fett. Ingen studier testet kun omega-3-fettsyrer, men omega-3-inntaket var betydelig økt i åtte studier. De marine omega-3-fettsyrene EPA og DHA var betydelig økt i kun to studier.

Metaanalysen av disse viste en samlet risikoreduksjon på 22 prosent for det kombinerte endepunktet hjerteinfarkt og hjertedød i intervensjonsgruppen (95 % konfidensintervall -35%, -7%). Risikoen for hjerteinfarkt var redusert med 27 % i intervensjonsgruppene, risikoen for hjertedød var redusert med 19 prosent, og risikoen for total død var redusert med 8 prosent (sistnevnte ikke statistisk signifikant).

Tre studier var *omega-6-spesifikke*. I disse studiene var inntaket av omega-6 (linolsyre) i gjennomsnitt 14-14,9 E% mens inntaket av omega-3 var svært lavt. I disse studiene ble i hovedsak saflorolje og maisolje, eller margarin av disse oljene, som kilde til flerumettet fett.

I de omega-6-spesifikke intervensjonsgruppene var risikoen for hjerteinfarkt og hjertedød økt med 13 prosent sammenliknet med kontrollgruppene, men økningen var ikke statistisk signifikant (95 % KI: -16%, +53%, $p = 0,43$). I *Sydney Diet Heart Trial* var også total dødelighet økt (49 prosent høyere risiko i intervensjonsgruppen), men ikke statistisk signifikant. Samlet var det en ikke-signifikant tendens til høyere total dødelighet av omega-6-intervensjonene (16 prosent høyere risiko for død). Effektene av de omega-6-spesifikke intervensjonene var signifikant forskjellig fra omega-3/6-intervensjonene ($p = 0,02$).

Forfatterne konkluderer med at utskifting av mettet fett med flerumettet fett har ulike effekter på hjerterisikoen om det flerumettede fettet består av både omega-3- og omega-6-fettsyrer eller de kun består av omega-6-fettsyrer. De anbefaler at man derfor skiller mellom omega-3 og omega-6-fettsyrer.

Transfettinntaket var begrenset i intervensjonsdiettene i 7 av studiene. Forfatterne foreslår derfor at noe av reduksjonen i hjerteinfarkt og hjertedød kan tilskrives et redusert inntak av transfett, selv om dette ikke var eksplisitt testet i de inkluderte studiene.

Ramsden og medarbeidere inkluderte stort sett de samme intervensjonsstudiene som Mozaffarian og medarbeidere i deres metaanalyse. De viser til at fem av de syv studiene som var inkludert hos Mozaffarian og medarbeidere brukte en blanding av omega-3 og omega-6-fettsyrer mens én ikke spesifiserte dette.

Mesteparten av dataene på omega-6-spesifikke intervensjoner og hjerteinfarkt/hjertedød var fra *Minnesota Coronary Survey*, en studie av personer på mentalsykehus, som ifølge Ramsden og medarbeidere inkluderte om lag 9000 deltakere som ble fulgt i opptil 4-5 år. Denne studien hadde imidlertid et stort frafall av deltakere og deltakere som kom og gikk i løpet av studieperioden. Bare rundt 2000 av de totalt 9000 randomiserte deltakerne var imidlertid med i minst ett år. Færre en én av fem deltok i to år eller mer. Andre metaanalyser har vist at minst to år er nødvendig for å se en reduksjon av hjertehendelser av kolesterolsenkende intervensjoner (se også Mozaffarian og Hooper og medarbeideres metaanalyser^{69,70} samt Law og medarbeidere⁹³). I den opprinnelige rapporten fra Minnesota-studien, som ble publisert i 1989, ble det gjort en gruppeanalyse av de som deltok i mer enn to år. Denne indikerer en fordel i favør av intervensjonsgruppen, men det var så få personer at det ikke var mulig å kunne vise en statistisk signifikant effekt⁹⁴. Risikoen for å dø av koronar hjertesykdom var i utgangspunktet svært lav hos deltakerne i Minnesota Coronary Survey (ca. 1 %), så mange flere deltakere måtte trolig ha blitt fulgt i fem år for å unngå en falsk negativ konklusjon⁹⁵. Det ble også spekulert i om de som fulgte intervensjonsdietten best i Minnesota-studien var pasienter som allerede var mest syke og skrøpelige, ettersom de fikk all maten servert på sengen, mens de oppegående kunne gå fritt og også spise utenfor sykehuset⁹⁶.

I alle de omega-6-spesifikke intervensjonene ble inntaket av omega-6 økt til langt over 10 E%, som er det maksimalt anbefalte i dagens kostråd. Dagens kostråd anbefaler heller ikke bare omega-6-fettsyrer, men også omega-3-fettsyrer. Funnene til Ramsden og medarbeidere er derfor ikke direkte i strid med dagens kostråd.

Samme år publiserte **Siri-Tarino og medarbeidere**⁶⁷ en metaanalyse av prospektive studier av sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom. Kun studier som så på sammenhengen mellom mettet fett i kosten og hjerte- og karsykdom, med fatale eller ikke-fatale, kardiovaskulære hendelser som endepunkt, ble inkludert. Deltakerne måtte videre være generelt friske ved starten av studiene. Litteratursøket omfattet artikler publisert til september 2009. Metaanalysen var delvis finansiert av USAs National Dairy Council.

Metaanalysen inkluderte 21 unike studier med totalt over 347 000 personer, hvorav 16 studier av koronar hjertesykdom og 8 av hjerneslag. Deltakerne hadde et aldersspenn på 30 til 89 år. 12 av studiene var fra Nord-Amerika, 6 fra Europa.

Risikoestimer fra modellene som kontrollerte for flest faktorer, inklusive risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, ble brukt i metaanalysen. I metaanalysen var mettet fett ikke signifikant forbundet med risiko for hverken koronar hjertesykdom, slag og hjerte- og karsykdom. Relativ risiko for høyeste vs. laveste inntak av mettet fett var 1,07 (95 % KI: 0,96-1,19), 0,81 (0,62-1,05) og 1,00 (0,89-1,11) for henholdsvis koronar hjertesykdom, hjerneslag og total hjerte- og karsykdom.

I studier som fant positive sammenhenger – dvs. en høyere risiko forbundet med høyere inntak av mettet fett – fant det i subgrupper (hos yngre, men ikke eldre, eller hos kvinner, men ikke menn) og for noen av endepunktene. To studier fant en *motsatt* sammenheng mellom mettet fett og risiko for blødende hjerneslag, mens 6 ikke fant noen signifikant sammenheng. Heterogenitet mellom studiene ble funnet, men det kunne ikke forklares av utvalgenes alder, kjønn, utvalgsstørrelse, oppfølgingstid, studiekvalitet eller metode for fastsetting av endepunkter.

Siri-Tarino konkluderer med at de prospektive studiene ga «utilstrekkelig evidens» for at mettet fett er forbundet med økt risiko for koronarsykdom, hjerneslag eller hjerte- og karsykdom. Metaanalysen undersøkte ikke risikoen for hjerte- og karsykdom ved utskifting av mettet fett med umettet fett, som er anbefalt i kostrådene. I praksis innebærer dette at metaanalysen trolig forteller om endring i risiko av å bytte ut mettet fett med alle slags karbohydrater.

De inkluderte studiene i metaanalysen hadde svært ulike design, blant annet knyttet til metoder for å undersøke inntaket av mettet fett. Få av kostholdsundersøkelsene var validerte. Oppfølgingstiden varierte fra 5 til hele 23 år, men få studier hadde gjentatte undersøkelser av kosthold. Flere kritiske svakheter ble bemerket av Stamler i en kommentarartikkel⁹⁷. Stamler og andre⁹⁸ påpekte at inkludering av serumlipider eller LDL-kolesterol i multivariate analyser er upassende (overjustering) ettersom effekten av mettet fett i kosthold antas å være mediert av LDL-kolesterolnivåer. De få studiene som ikke justerte for serumlipider, viste en sammenheng mellom mettet fett og økt risiko for koronar hjertesykdom. Mozaffarian og medarbeidere⁷⁰ og Skeaff og Miller⁶⁶ fant i intervensjonsstudier sterkere effektstørrelser når totalkolesterol ble redusert av fettmodifiserte dietter (et mål på etterlevelse av kostrådene).

Ifølge Stamler var dessuten risiko for *fatale koronarhendelser* signifikant forbundet med inntak av mettet fett, men Siri-Tarino rapporterte kun sammenhenger med både fatale og ikke-fatale hendelser kombinert. I en senere artikkel oppgir også Siri-Tarino og medarbeidere selv at en reanalyse av 7 av studiene viste at et høyt inntak av mettet fett var forbundet med økt risiko for å dø av koronarsykdom⁹⁹.

Hooper og medarbeidere⁶⁹ gjorde en systematisk gjennomgang og metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier for å undersøke effekten av å redusere eller modifisere fettinntaket på dødelighet, kardiovaskulær død/sykdom og andre endepunkter. Studiene som ble inkludert måtte ha en intensjon om å redusere eller modifisere fett- eller kolesterolinntaket blant voksne, og de måtte ha en varighet på minst 6 måneder.

Totalt 48 randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. I 25 av disse ble en fettreduisert kost testet mot med et kontrollkosthold. I 15 studier ble en fett-*modifisert* kost testet, mens 10 studier testet en både fettreduisert og -modifisert kost. Ni studier sammenliknet en fett*fattig* og fettmodifisert kost med et kontrollkosthold.

Metaanalysen viste at et redusert inntak av mettet fett, ved begrensning eller modifikasjon av fettinntaket, reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser signifikant (en relativ risikoreduksjon på 14 prosent). Ingen effekt ble funnet for total eller kardiovaskulær dødelighet. En direkte sammenlikning mellom fettreduerte og fettmodifiserte dietter ble ikke gjort.

I subgruppeanalyser var den reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser bare signifikant i studier med minst to års varighet og i studier som inkluderte menn.

Forfatterne konkluderer med at et redusert inntak av mettet fett eller et modifisert fettinntak (dvs. utskifting av mettet fett med flerumettet fett), men ikke en reduksjon i *totalt* fettinntak, reduserer kardiovaskulære hendelser i studier med minst 2 års varighet. Funnene antyder en liten, men potensielt viktig reduksjon i risiko.

Chowdhury og medarbeidere⁶⁸ gjorde en stor metaanalyse av sammenhengen mellom fettsyrer og risiko for koronar hjertesykdom. Prospektive kohortstudier og randomiserte kontrollerte studier publisert til og med juli 2013, som hadde informasjon om fettsyrer i kostholdet, eller biomarkører på fettsyrer, og risiko for koronarsykdom ble inkludert. Kohortstudiene måtte ha minst ett års varighet og inkludere av personer fra en den generelle befolkning uten eksisterende sykdom, eller pasienter med stabil, kardiovaskulær sykdom. Aktuelle endepunkter var fatale eller ikke-fatale hjerteinfarkt, koronar hjertesykdom, koronar insuffisiens, koronar død, angina, angiografisk koronarstenose eller plutselig hjertedød.

I de prospektive kohortstudiene ble risikoestimerer som var rapportert i de opprinnelige publikasjonene transformert slik at de korresponderte med høyeste vs. laveste tertil av inntaket av

fettsyrer i populasjonen. Risikoestimatet (relativ risiko) som kontrollerte for flest konfunderende variabler, med unntak av blodlipider eller fettsyrer i blodet, ble brukt i metaanalysen.

Totalt 72 studier ble inkludert. 32 av disse var kohortstudier av selvrapportert fettinntak og risiko, 19 var kohortstudier av biomarkører på fettinntak og risiko, mens 27 studier var randomiserte studier av tilskudd av fettsyrer. Studiene involverte både friske personer (40 studier), personer med høy risiko for hjerte- og karsykdom (10 studier) og personer med etablert hjerte- og karsykdom (22 studier). Rundt halvparten av studiene var fra Nord-Europa, de fleste andre fra Nord-Amerika.

De 32 kohortstudiene av selvrapportert fettinntak inkluderte totalt over 500 000 personer. Gjennomsnittlig oppfølgingstid i studiene varierte fra 5 til 23 år. I 20 av disse kohortstudiene ble sammenhenger mellom selvrapportert inntak av mettet fett og risiko for koronarsykdom undersøkt. Metaanalysen av disse fant ingen signifikant forskjell i risiko blant grupper med høye inntak sammenliknet med lave inntak: relativ risiko = 1,03, 95 % konfidensintervall 0,98-1,07. To studier fant en signifikant økt risiko forbundet med høyt inntak av mettet fett, mens én studie fant en signifikant *lavere* risiko forbundet med høyt inntak av mettet fett.

Det var heller ingen signifikant sammenheng mellom inntak av enumettet fett (9 studier), linolensyre (7 studier) og omega-6-fettsyrer (6 studier) og risiko for koronarsykdom i prospektive kohortstudier. De prospektive kohortstudiene fant en signifikant sammenheng mellom langkjedete, marine omega-3-fettsyrer og redusert risiko (13 prosent redusert risiko): relativ risiko = 0,87, 95 % konfidensintervall 0,78-0,97 (16 studier). Videre viste metaanalysen av prospektive studier en signifikant økt risiko forbundet med høyt inntak av transfettsyrer (16 % økt risiko).

Metaanalysen av kohortstudier som brukte biomarkører på fettsyrer i blod eller fettvev som eksponering fant ingen signifikant sammenheng mellom nivåer av mettede fettsyrer og koronarsykdom (relativ risiko 1,06, 95 % konfidensintervall 0,86-1,30). Konsentrasjonene av mettede fettsyrer i blodet korrelerte imidlertid svakt med selvrapportert inntak av mettet fett ($r = 0,15$). Av spesifikke fettsyre-biomarkører var det ingen statistisk signifikant sammenheng mellom nivåer av palmitinsyre, stearinsyre eller oljesyre og risiko, selv om det var tendenser til det (hhv. 15, 23 og 9 % økt risiko ved høyeste vs. laveste nivå). Høyere konsentrasjoner av margarinsyre (en mettet fettsyre, C17:0) var forbundet med signifikant lavere risiko (-23 %), det samme var de flerumettede omega-3-fettsyrene EPA, DHA og omega-6-fettsyren arakidonsyre.

De randomiserte kontrollerte studiene som omhandlet effekten av tilskudd av fettsyrer fant ingen signifikant effekt av linolensyre (4 studier) eller marine omega-3-fettsyrer (17 studier). Det var en tendens til at tilskudd av omega-6-fettsyrer reduserte risiko (med 14 prosent), men dette var ikke statistisk signifikant. Da Sydney Diet Heart-studien¹⁰⁰ – som brukte margarin med mye transfett som kilde til omega-6 – ble ekskludert, var imidlertid risikoreduksjonen større (-19 %) og statistisk signifikant. Ingen av de randomiserte kontrollerte studiene ga tilskudd av mettet eller enumettet fett.

Forfatterne konkluderte med at de ikke fant klar støtte til anbefalinger om et høyt inntak av flerumettet fett og et lavt inntak av mettet fett.

Chowdhury og medarbeideres analyse representerer likevel ikke en «test» av anbefalingene om å bytte ut mettet fett med flerumettet fett da de ikke direkte sammenliknet inntak av mettet fett i de respektive kohortstudiene med andre næringsstoffer. I de fleste studier ble det kun justert for totalt energiinntak, noe som i praksis innebærer at mettet fett ble sammenliknet med karbohydrater.

Flere av studiene som var inkludert i metaanalysen viste derimot en økt risiko for koronarsykdom blant de som hadde en høy ratio mellom mettet og flerumettet fett i kostholdet^{7, 9, 11, 12}.

Innenfor de enkelte studiene var det som regel små forskjeller i inntaket av mettet fett mellom personer med høyt og lavt inntak. Variasjonen i inntaket av mettet fett kan derfor ha vært for lav til å påvise signifikante sammenhenger med koronarsykdom. Gjennomsnittlig inntak av mettet fett var som regel høyere enn 10 prosent av energiinntaket selv blant personer med lavest inntak, bortsett fra i de japanske studiene hvor gjennomsnittlig inntak var under 10 prosent i alle grupper. I en dansk studie hadde 90 prosent av populasjonen et inntak av mer enn 14 E% mettet fett¹⁰¹. I én amerikansk studie var et "lavt" inntak av mettet fett definert som 12 E% eller lavere, ettersom nesten ingen hadde et inntak av mindre enn 10 E%, som anbefalt¹⁰². Bare én av studiene hadde en stor spredning i inntaket av mettet (animalsk) fett, ettersom den besto av både veganere, vegetarianere og kjøttspisende personer. Denne studien fant en sterk økning i risiko blant de som spiste mest animalsk fett sammenliknet med de som spiste minst¹⁰³.

I en separat meta-regresjonsanalyse fant Chowdhury og medarbeidere vel å merke at et høyt inntak av mettet fett var forbundet med signifikant økt risiko for fatale koronare hjertehendelser (7 prosent økt risiko i høyeste vs. laveste tredjedels inntak av mettet fett).

Farvid og medarbeidere⁷¹ publiserte i 2014 en systematisk oversiktsartikkel med metaanalyse av kohortstudier av sammenhengen mellom selvrappertert inntak av linolsyre og koronare endepunkter blant generelt friske populasjoner. De søkte etter prospektive kohortstudier som var publisert inntil juni 2013. Endepunktet var definert som koronare sykdomsutfall og inkluderte hjerteinfarkt, ischemisk hjertesykdom, plutselig hjertedød, akutt koronarsykdom og koronar hjertedød.

Totalt 6 tidligere publiserte originalartikler og rådata fra seks andre kohortstudier i *The Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease* inkludert. To av studiene – *Nurses' Health Study* og *Health Professionals' Follow-Up Study* – ble oppdatert med nyere data. Den finske *ATBC*-studien¹⁰⁴ (som også var inkludert i Chowdhurys metaanalyse) ble re-analysert for å justere for konfunderende variabler på samme måte som de andre studiene i metaanalysen (noe som ikke ble gjort i Chowdhurys metaanalyse).

I metaanalysen justerte Farvid og medarbeidere for totalt energiinntak, alder, røyking BMI, fysisk aktivitet, utdanningsnivå, alkoholinntak, hypertensjon samt inntak av kostfiber, protein, mettet fett, transfett, enumettet fett, alfa-linolensyre og andre flerumettede fettsyrer enn linolsyre og alfa-linolensyre. I denne modellen estimeres sammenhengen mellom linolsyre *på bekostning av karbohydrater* og risiko for koronar hjertesykdom. De justerte deretter for energi fra karbohydrater i stedet for mettet fett, for å estimere effekten av høyere inntak av linolsyre *på bekostning av mettet fett* (dette var ikke mulig for tre av studiene). Både lineære og potensielt ikke-lineære sammenhenger og dose-responsammenhenger ble undersøkt.

Antall deltakere i studiene var fra 1643 til 84 566. Alle studier unntatt én var fra Nord-Amerika eller Europa. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var fra 5 til 30 år.

Medianinntak av linolsyre i kohortene varierte fra 1,5 til 6,4 prosent av energiinntaket. Høyere inntak av linolsyre var forbundet med lavere risiko for koronarsykdom. Relativ risiko ved høyeste inntakskategori (høyeste tredjedel eller femtedel) sammenliknet med laveste inntakskategori var 0,85 (95 % konfidensintervall 0,78-0,92), dvs. en 15 prosent, signifikant lavere risiko. Et høyt inntak av linolsyre var også forbundet med 21 prosent signifikant lavere risiko for koronar død (relativ risiko 0,79, 95 % konfidensintervall 0,71-0,89).

Sammenhengen mellom inntak av linolsyre og lavere risiko for koronarhendelser var lineær og uavhengig av tradisjonelle risikofaktorer og andre kostholds faktorer. For hver 5 E% høyere inntak av linolsyre, var risiko for koronarhendelser redusert med 10 prosent, og risiko for død redusert med 13

prosent. For hver 5 E% høyere inntak av linolsyre på *bekostning av mettet fett* var risiko for hendelser redusert med 9 prosent og risiko for død redusert med 13 prosent.

Forfatterne konkluderer med at det er en signifikant sammenheng mellom inntak av linolsyre og lavere risiko for koronar hjertesykdom, dersom linolsyre erstatter enten karbohydrater eller mettet fett. De mener derfor at resultatene støtter nåværende anbefalinger om å bytte ut mettet fett med linolsyre for primærforebygging av koronar hjertesykdom.

Farvid og medarbeideres resultater er sammenliknbare med Jakobsen og medarbeidere⁷², som i 2009 fant at utbytting av 5 energiprosent mettet fett med flerumettet fett (både omega-6 og omega-3) var forbundet med 13 prosent lavere risiko for koronarsykdom, mens Mozaffarian og medarbeidere⁷⁰ som nevnt over fant i randomiserte kontrollerte studier en risikoreduksjon på 14 prosent per 5 E% høyere inntak av flerumettet fett (både omega-6 og omega-3) på bekostning av mettet fett i studier med lang oppfølging.

Flere av kohortstudiene i Farvid og medarbeideres metaanalyse var også inkludert i Siri-Tarino og Chowdhury og medarbeideres. Én styrke med Farvid og medarbeideres er at den inkluderte tidligere upubliserte data fra flere av dem (*ARIC, Finnish Mobile Clinic, Israeli IHD, Iowa Women's, Västerbotten, Women's Health Study og Malmö Diet and Cancer*). Ingen kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene ble oppgitt av Farvid og medarbeidere.

Kostholdet ble som regel selvrapportert ved hjelp av matvarespørreskjemaer i de inkluderte studiene. Slike spørreskjemaer kartlegger generelt ikke spesifikke merker av margarin, matolje, salatdressing og lignende, som er kilder til linolsyre. Inntaket av linolsyre kan derfor ha vært underestimert.

Da *Malmö Diet and Cancer study*¹⁰⁵ ble ekskludert, var imidlertid risikoreduksjonen større (relativ risiko 0,81)¹⁰⁶. Malmö-studien var den eneste studien som fant en tilsynelatende beskyttende effekt av et høyt inntak av mettet fett. Men selv gruppen med lavest inntak av mettet fett i Malmö-studien fikk i gjennomsnitt 13 prosent av energiinntaket fra mettet fett. Det var signifikant lavere risiko for koronare hendelser blant de som hadde høyest inntak av mettet fett, men bare da det ble justert for kolesterolverdier i blodet. De som spiste mest mettet fett i Malmö-studien spiste også mer kostfiber.

Schwab og medarbeidere³⁸ gjorde en kunnskapsoppsummering (ingen metaanalyse) i forbindelse med de nyeste nordiske næringsstoffanbefalingene, NNR. Hensikten var å undersøke dokumentasjonen for sammenhenger mellom mengde og type fett og risiko for risikofaktorer, kroppsvekt og ikke-smittsomme sykdommer. De gjennomgikk randomiserte studier, prospektive kohort- og kasus-kontrollstudier (og retrospektive kasus-kontrollstudier dersom ingen andre studietyper var tilgjengelig). Kun studier med friske ble inkludert, men dette kunne også inkludere personer med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Litteratursøket var begrenset til år 2000-2010, men de gjorde også et ytterligere søk på artikler publisert t.o.m. februar 2012. Studier hvor eksponeringen var matvarer (f.eks. fisk eller nøtter) eller kostholdsmønstre, og ikke fett, ble ikke vurdert.

De inkluderte studiene ble kvalitetsvurdert, og evidensgrunnlaget for hver sammenheng ble klassifisert som *overbevisende* (høy evidens), *sannsynlig* (moderat), *begrenset-mulig* (lav) og *begrenset – ingen konklusjon* (utilstrekkelig).

Fire prospektive studier undersøkte inntak av totalt fett og risiko for kardiovaskulær dødelighet. Én systematisk oversiktsstudie av randomiserte kontrollerte studier ble også inkludert. En direkte sammenheng mellom totalt fettinntak og kardiovaskulær dødelighet ble vurdert som *usannsynlig*.

Schwab inkluderte videre sju prospektive studier som undersøkte sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom. De fleste fant ingen direkte sammenheng. Sammenliknet med karbohydrater så mettet fett ut til å være forbundet med lavere risiko for hjerte- og karsykdom, men det kom an på type karbohydrater. Sammenliknet med flerumettet fett var mettet fett derimot forbundet med økt risiko. Schwab og medarbeidere konkluderer med at det er *overbevisende* dokumentasjon for at utskifting av mettet fett med umettet fett kan redusere hjerte- og karhendelser og koronar hjertesykdom (se Tabell 7).

De fant ingen sammenheng mellom totalt fettinntak og total dødelighet, men antydning til en motsatt sammenheng mellom biomarkører for, eller selvrapportert inntak av, flerumettet fett/linolsyre og kardiovaskulær død.

Forfatterne konkluderer med at fokus i anbefalinger bør være på å bytte ut mettet fett delvis med flerumettet fett og/eller enumettet fett.

Tabell 7 Sammenhenger mellom fett og type fett og risiko for kroniske sykdommer og kroppsvekt, basert på Schwab og medarbeidere³⁸.

	Overbevisende	Sannsynlig	Mulig	Usannsynlig	Uklart
Redusert fettinntak		↓ kroppsvekt		diabetes type 2; hjerte- og karsykdom; kreft i bukspyttkjertel	brystkreft prostatakreft tarmkreft
Umettet fett vs. mettet fett	↓ hjerte-karsykdom				
Mettet fett			↑ diabetes type 2; eggstokkreft		kreft i bukspyttkjertel
Flerumettet fett		↓ diabetes type 2		Kreft i buksp.kjertel	
Omega-6			↓ diabetes T2 (linolsyre)		
Omega-3			↓ hjerte- og karsykdom; prostatakreft		tarmkreft

I 2015 publiserte **deSouza og medarbeidere**¹⁰⁷ en systematisk oversiktsartikkel om sammenhenger mellom inntak av mettet fett og transfett og dødelighet, hjerte- og karsykdom, koronar hjertesykdom, ischemisk hjerneslag og type 2-diabetes. Undersøkelsen ble gjort på oppdrag fra Verdens Helseorganisasjon.

De gjorde en systematisk gjennomgang og utførte en metaanalyse av studier som var publisert inntil mai 2015. Kun prospektive kohortstudier ble inkludert. Inntak av mettet fett måtte være selvrapportert eller estimert med biomarkører (fettsyrer i blod/vev). Totalt 41 originalartikler om mettet fett ble inkludert i hovedanalysen. Alle var publisert mellom 1981 og 2014.

Metaanalysen fant ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett og *total dødelighet*. Relativ risiko for total dødelighet i høyeste vs. laveste inntakskategori var 0,99. Én studie som ikke kunne inkluderes i metaanalysen, men som likevel var en prospektiv studie, fant at 5 prosent høyere inntak av mettet fett var forbundet med 4,7 prosent økt dødelighet.

deSouza og medarbeidere vurderte tiltroen til og kvaliteten på resultatene iht. graderingssystemet GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation), som Verdens Helseorganisasjon benytter. Evidenskvaliteten for resultatet om mettet fett og total dødelighet ble vurdert som *svært lav* (*very low*).

Metaanalysen fant en antydning til økt risiko for å *dø av koronarsykdom* ved høyere inntak av mettet fett (11 studier). Relativ risiko i høyeste inntakskategori var 1,15, 95 % konfidensintervall 0,97-1,36. Evidenskvaliteten var også her svært lav.

Da de brukte de minst justerte estimatene (dvs. estimater som ikke var justert for andre kardiovaskulære risikofaktorer, som f.eks. høyt kolesterol) var det en signifikant sammenheng; det var 20 prosent økt relativ risiko i høyeste sammenliknet med laveste inntakskategori.

I en egen analyse av kun studier fra USA var det også en signifikant økt risiko for å dø av koronarsykdom forbundet med inntak av mettet fett (8 studier = relativ risiko 1,35, 95 % konfidensintervall 1,04-1,76 i høyeste vs. laveste inntakskategori).

Videre fant studier hvor gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var under 60 år (10 studier) en signifikant økt risiko (28 prosent økt risiko). Det var også en signifikant økt risiko forbundet med mettet fett i studier med få hendelser (39 prosent økt risiko) og i studier med få røykere (64 prosent økt risiko). Studier som brukte repeterte målinger av inntaket fant også signifikant økt risiko forbundet med mettet fett (72 prosent økt risiko). Studier med lav risiko for "bias" fant imidlertid ingen signifikant sammenheng.

For *total koronarsykdom* var det ingen signifikant sammenheng med inntak av mettet fett (relativ risiko 1,06). Tilliten til et fravær av sammenheng ble vurdert som svært lav. Det var imidlertid signifikante sammenhenger i studier hvor gjennomsnittsalder i studiepopulasjonene var under 60 år (høyt inntak av mettet fett var forbundet med 14 prosent høyere risiko). Inklusjon av tre nøstede kasus-kontrollstudier (hvor data samles inn prospektivt) ga også en signifikant, 10 prosent høyere relativ risiko.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett og risiko for å dø av *hjerte- og karsykdom* generelt i 5 studier (relativ risiko 0,97). Inntak av mettet fett var heller ikke signifikant forbundet med risiko for *hjerneslag* (relativ risiko 1,02). I asiatiske studier var høyere inntak av mettet fett forbundet med signifikant *lavere* risiko (18 prosent lavere), men inntaket av mettet fett i disse var som regel under 7 E%. Evidenskvaliteten var igjen svært lav.

Det var heller ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett og risiko for å få type 2-diabetes (relativ risiko 0,95). Evidenskvalitet var svært lav.

Tilliten til alle resultatene var stort sett svært lav på grunn av lav presisjon i estimatene og høy inkonsistens.

Forfatterne konkluderer med at det ikke var en klar sammenheng mellom høyere inntak av mettet fett og total dødelighet, koronarsykdom, koronar dødelighet, iskemiske hjerneslag eller type 2-diabetes blant tilsynelatende friske personer. De påpeker samtidig at de heller ikke fant et overbevisende *fravær av sammenheng* med død av koronarsykdom, på grunn av lav tiltro til resultatene.

I likhet med Chowdhurys ovennevnte metaanalyse, undersøkte deSouza og medarbeidere ikke om et lavere inntak av mettet fett til fordel for umettet fett, som Kostrådene anbefaler, hadde sammenheng med risiko for hjerte- og karsykdom. Dette påpeker forfatterne selv og anbefaler at kostråd om å spise mindre mettet fett må legge vekt på hva mettet fett erstattes av.

Som nevnt var risikoestimatene i flere av studiene kontrollert for risikofaktorer som ligger i kausalkjeden mellom kosthold og hjerte- og karsykdom, slik som serumkolesterol, BMI og blodtrykk, som kanskje ikke er uavhengig av mettet fett.

Også **Hooper og medarbeidere**¹⁰⁸ publiserte i 2015 en undersøkelse av sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom på oppdrag fra Verdens Helseorganisasjon. Hooper og medarbeidere inkluderte kun randomiserte kontrollerte studier. De så ikke bare på inntak av mettet fett alene, men også på effekten av å redusere inntaket av mettet fett til fordel for karbohydrater, umettede fettsyrer og/eller protein på dødelighet og hjerte- og karsykdom.

Primære endepunkter var total død, kardiovaskulær død og kombinerte kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, angina, hjerneslag, hjertesvikt, atrieflimmer m.m.). Sekundære endepunkter var hjerteinfarkt, hjerneslag, koronarsykdom/dødelighet og type 2-diabetes. I tillegg ble effekt på blodlipider, BMI, blodtrykk, kreft og livskvalitet vurdert.

Randomiserte studier (ikke klynge-randomiserte) med voksne deltakere og minst 24 måneders varighet ble inkludert. Studier med akutt syke, gravide eller ammende ble ekskludert.

De inkluderte studiene måtte ha en intensjon om å redusere inntaket av mettet fett i en av gruppene, eller ha et generelt mål (for eksempel å forbedre hjerte-helsen eller redusere inntaket av alt fett), men som også oppnådde et redusert inntak av mettet fett. Intervensjonene kunne være gitt i form av kostholdsråd eller tilskudd av fett/olje eller fettmodifiserte matvarer. Studiene måtte også inkludere en kontrollgruppe som fulgte et typisk kosthold (kontrollkosthold). Dersom det var mer enn én intervensjon, men bare én kontrollgruppe, ble intervensjonene enten slått sammen til én eller ekskludert dersom de ikke var relevante. Intervensjonen som best undersøkte effekten av endret fettinntak ble brukt.

Litteratursøket ble gjort til og med mars 2014. Manglende informasjon i originalartiklene ble forsøkt skaffet fra studieforfatterne. Artiklene ble kvalitetsvurdert ved hjelp av Cochrane-samarbeidets "risk of bias"-verktøy og GRADE.

Studier hvor kontrollgruppene hadde et inntak av mer enn 10 E% mettet fett og intervensjonsgruppene hadde et inntak av mindre enn 10 E% mettet fett ble kombinert. Det ble gjort ytterligere analyser hvor også 7 E% og 13 E% mettet fett ble brukt som grenseverdier.

Metaanalysen var en oppfølging av en tidligere metaanalyse av Hooper og medarbeidere fra 2012 (se over). Den tidligere metaanalysen besto av 48 studier, hvorav 15 ble inkludert i denne metaanalysen fra 2015. Totalt 59 000 personer deltok i de inkluderte studiene, som var publisert mellom 1965 og 2006. Den desidert største enkeltstudien var også den nyeste, *Women's Health Initiative*, som besto av kun kvinner²⁵.

Studiene varte fra 2 til 8 år, i gjennomsnitt 4,7 år. I de 15 studiene ble totalt 17 ulike intervensjoner testet. I 16 av de 17 ble intervensjonen gitt i form av rådgivning. Fire av intervensjonene inkluderte også tilskudd av fett, mens all mat ble utdelt til deltakerne i én studie (beboere på sykehjem).

Metaanalysen viste at risiko for *total* dødelighet ble ikke signifikant endret som en følge av redusert inntak av mettet fett. Relativ risikoreduksjon var 3 prosent (ikke signifikant), absolutt effekt var 17 færre dødsfall per 10 000 personer. Risiko for *kardiovaskulær* dødelighet ble heller ikke signifikant endret; relativ risikoreduksjon var 5 prosent, absolutt effekt var 10 færre dødsfall per 10 000 personer.

Risikoen for kombinerte kardiovaskulære hendelser (dvs. hjerteinfarkt, angina, hjerneslag, hjertesvikt, atrieflimmer m.m.) ble signifikant redusert av et redusert inntak av mettet fett: det var

17 prosent lavere relativ risiko og en absolutt effekt på 138 færre hendelser per 10 000 personer. Risikoen for de individuelle kardiovaskulære hendelsene var imidlertid ikke signifikant endret.

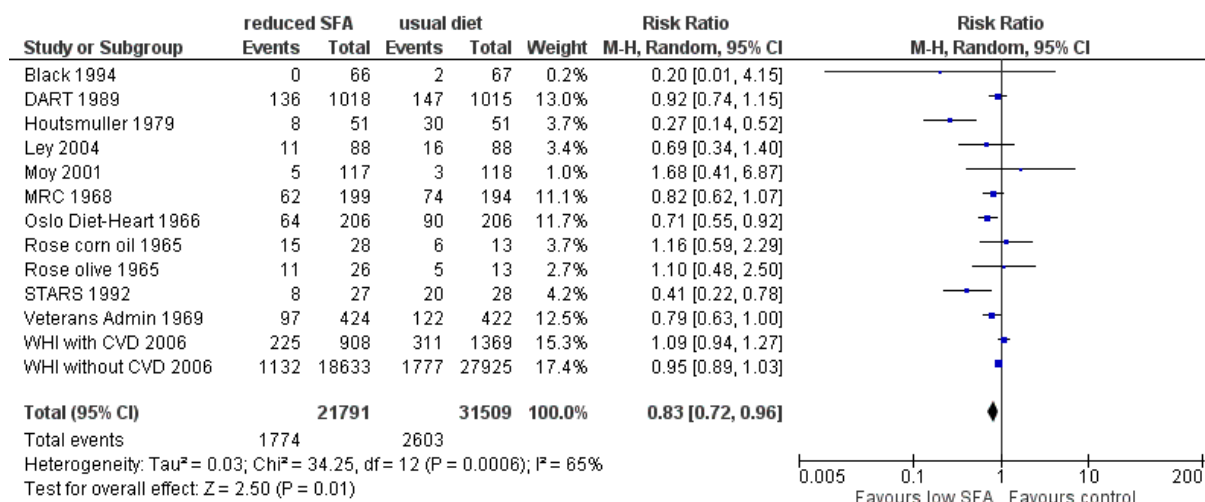
Ulikheter i resultatene mellom studiene ble delvis forklart av grad av reduksjon i inntaket av mettet fett og med senkning av serumkolesterol.

Det var antydning til redusert kardiovaskulær dødelighet i undergrupper når inntaket av mettet fett i utgangspunktet var over 18 E% og så redusert med mer enn 8 E% (30 prosent lavere relativ risiko i disse studiene). Det vil si at kardiovaskulær dødelighet gikk ned bare når inntaket av mettet fett i intervensjonsgruppene ble betydelig redusert.

I studier hvor mettet fett ikke ble signifikant redusert var det ingen signifikant effekt på kardiovaskulære hendelser (relativ risikoreduksjon på 9 prosent). I studier hvor intervensjonsgruppene også fikk signifikant redusert sitt totalkolesterolnivå, var risikoen for kardiovaskulære hendelser signifikant redusert (19 prosent relativ risikoreduksjon). Dersom totalkolesterol ble senket med minst 0,2 mmol/l, ble kardiovaskulære hendelser redusert med 26 prosent.

Når Women’s Health Initiative²⁵ ble ekskludert, var relativ risikoreduksjon for kardiovaskulære hendelser 25 prosent. Kardiovaskulære hendelser ble ikke signifikant redusert hos kvinner, noe som kanskje skyldes at studiene med kvinner som regel byttet ut mettet fett med karbohydrater og ikke umettet fett.

I studier hvor mettet fett ble byttet ut med flerumettet fett var det derimot 27 prosent lavere risiko for kardiovaskulære hendelser, som figur 10 viser.



Figur 10 Effekt av å delvis erstatte mettet fett med flerumettet fett, fra Hooper og medarbeidere¹⁰⁸.

En metaregresjonsanalyse viste at større reduksjoner i mettet fett og totalkolesterolnivåer førte til færre kardiovaskulære hendelser, at høyere baseline inntak av mettet fett var forbundet med større reduksjon i hendelser, og at økt inntak av flerumettet og enumettet fett hadde en gunstig effekt.

Et redusert inntak av mettet fett førte til en marginal reduksjon i *koronare* hjertehendelser (relativ risikoreduksjon på 13 prosent). I studier hvor mettet fett ble sammenliknet med flerumettet fett, var relativ risikoreduksjon 24 prosent (så vidt statistisk signifikant). Når totalkolesterol ble senket med minst 0,2 mmol/l, var relativ risiko for koronare hendelser redusert med 25 prosent som en følge av redusert inntak av mettet fett.

Bare én studie rapporterte diabetes som endepunkt (Women's Health Initiative). Det var ingen effekt på risiko for type 2-diabetes av et redusert inntak av mettet fett til fordel for karbohydrater i denne studien. Når det gjelder andre endepunkter ble det ikke funnet effekter på kreftdiagnose eller kreftdødelighet, blodtrykk eller livskvalitet, men en liten reduksjon i kroppsvekt og BMI (en differanse på 1,97 kg i gjennomsnitt).

Det var antydninger til reduksjon av kardiovaskulære hendelser og dødsfall når kostholdet i kontrollgruppen hadde mer enn 9 E% mettet fett og intervensjonsgruppen spiste mindre enn 9 E% mettet fett. For eksempel var det en relativ risikoreduksjon på 31 prosent for kardiovaskulær dødelighet når intervensjonsgruppene spiste mindre enn 9 E% mettet fett. Ved 9 E% mettet fett som grense var det også en klar antydning til redusert risiko for hjerteinfarkt, hjerneslag og koronar hjertesykdom, men konfidensintervallene var vide.

Forfatterne konkluderer med at et redusert inntak av mettet fett ikke hadde en klar effekt på total eller kardiovaskulær dødelighet, men at det reduserte kardiovaskulære hendelser med 17 prosent. De konkluderer videre med at utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser (med 27 prosent), og at effektene var større når deltakerne spiste mye mettet fett fra før og jo mer inntaket av mettet fett og totalkolesterolnivåene ble redusert.

I henhold til GRADE-kriteriene vurderte Hooper og medarbeidere kvaliteten på dokumentasjonen for at et redusert inntak av mettet fett reduserer kardiovaskulære hendelser som "moderat".

De konkluderer også med at det er dokumentasjon av moderat kvalitet for at utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer risiko for kardiovaskulære hendelser og hjerteinfarkt, men at dette ikke har effekt på total dødelighet eller koronar dødelighet. Det var svak eller svært svak dokumentasjon for at det har effekt på kardiovaskulær dødelighet eller hjerneslag.

Forfatterne fant ikke nok grunnlag til å si hvorvidt det å redusere inntaket av mettet fett ytterligere dersom inntaket fra før av er på 10 E% har noen effekt på dødelighet eller hjerte- og karsykdom. De mener likevel at metaanalysen har høy overføringsverdi til menn og kvinner i industrialiserte land med både lav, middels og høy risiko for hjerte- og karsykdom.

Randomiserte kontrollerte studier har i utgangspunktet en høy rangering, men ble degradert til moderat av Hooper og medarbeidere på grunn av inkonsekvente resultater og upresise estimater. Som i alle randomiserte kontrollerte studier var frafall av deltakere et problem. I flere studier ble ikke dødsfall og hendelser blant de som gikk ut av studiene undersøkt, noe som gir risiko for feilslutninger. Mangel på blinding av deltakerne er uunngåelig i de fleste kostholdsstudier, og kan ha fått deltakere i kontrollgruppene til å endre livsstil.

Ingen studier hadde helt lik måte å redusere inntaket av mettet fett på. Noen ga f.eks. bare råd, noen delte ut olje eller margarin, noen hadde en-til-en-rådgivning, andre hadde grupper, osv. Minst 11 av studiene hadde dessuten klart systematiske forskjeller i rådgivningen til, eller oppfølgingen av, deltakerne. Noen grupper fikk råd om også å spise mer frukt og grønt eller mindre salt, noe som gjør det vanskelig å skille ut effekten av mettet fett.

I noen studier ble ikke inntaket av mettet fett rapportert i løpet av studiene, slik at det ikke vites hvorvidt deltakerne fulgte rådene. Etterlevelse av en diett eller et råd kan variere mye over flere år, og dermed svekke effekten av intervensjonen.

At reduksjonen i risiko for kardiovaskulære dødsfall ikke var statistisk signifikant må sees i lys av at det var få dødsfall i studiene (totalt 1096), og at den statistiske styrken til å påvise signifikante effekter dermed var lav. En effekt på 5 prosent, som ikke var statistisk signifikant, kan bety en liten, men gunstig og reell effekt.

Det er viktig å merke seg den store innflytelsen *Women's Health Initiative*²⁵ hadde på resultatene. Denne ene studien utgjorde mer enn 48 000 av de totalt 59 000 deltakerne i alle studiene i metaanalysen. WHI testet effekten av å redusere inntaket av totalt fett og øke inntaket av frukt, grønt og kornprodukter på forekomsten av bryst- og tarmkreft, med hjerte- og karsykdom som et sekundærendepunkt. Målet for fett i intervensjonsgruppen var å redusere inntaket til høyst 20 prosent av energiinntaket. Fettinntaket gikk ned i intervensjonsgruppen, men bare ned til 29 E%. Inntak av mettet fett ble redusert fra ca. 13 til 9,5 E%. Inntaket av enumettet, flerumettet og transfett gikk også ned, slik at balansen mellom umettet og mettet fett ble endret i liten grad og ikke var signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Kostholdsendingene førte til beskjedne reduksjoner i kardiovaskulære risikofaktorer hos intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen (f.eks. var forskjellen i LDL-kolesterol bare 0,1 mmol/l etter tre år). Det har senere blitt vist at kvinnene i intervensjonsgruppen underrapporterte energiinntaket med over 30 prosent, men grad av underrapportering av fett er ukjent¹⁰⁹.

I WHI var det riktignok en tendens til lavere risiko for koronar hjertesykdom hos kvinnene som reduserte inntaket av mettet fett eller transfett mest (19 prosent lavere risiko hos de som spiste mindre enn 6,1 E% mettet fett). Selv om antall deltakere var stort, var det imidlertid få kardiovaskulære hendelser i løpet av studiens 8 år, og den statistiske styrken til å finne signifikante reduksjoner i risiko var lav²⁵.

Hooper og medarbeidere anser spørsmålet om mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdom for å være godt undersøkt ("very well assessed"). Det finnes ingen pågående studier, så kanskje er dagens evidensgrunnlag så definitivt som det kan bli.

Wolfram og medarbeidere⁵⁴ gjorde en omfattende litteraturgjennomgang i forbindelse med oppdatering av offisielle anbefalinger om fett fra det tyske ernæringsforbundet som ble utgitt i 2015. I en oversiktsartikkel og en større rapport presenterer de det vitenskapelige grunnlaget for sammenhenger mellom inntak av fett og fedme, type 2-diabetes, dyslipidemi, hypertensjon, metabolsk syndrom, koronar hjertesykdom, slag og kreftsykdommer. De la i sin vurdering vekt på metaanalyser, systematiske kunnskapsoppsummeringer og monografier og inkluderte i hovedsak studier med et primærforebyggende fokus. Kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier ble ekskludert. Studier av matvarer eller kostholdsmønstre ble heller ikke vurdert. I likhet med Schwab og medarbeidere, ble evidensgrunnlaget for de ulike sammenhengene rangert som «overbevisende», «sannsynlig», «mulig» og «utilstrekkelig». «Overbevisende» sammenhenger krevde minst to intervensjonsstudier av høyeste kvalitet med overensstemmende resultater, eller fem intervensjonsstudier av lavere kvalitet. Hvis kun kohortstudier var tilgjengelig måtte det være minst 5 med ensartede resultater i ulike populasjoner for å klassifisere grunnlaget som «overbevisende».

Wolfram og medarbeidere konkluderte med at et moderat fettinntak (opptil 30-35 E%), og at erstatning av mettet fett med flerumettet fett, et lavt inntak av transfett samt et økt inntak av langkjedete omega-3-fettsyrer er gunstig for å redusere risiko for koronar hjertesykdom. De konkluderte med at det var *sannsynlig* at utskifting av mettet fett med en blanding av omega-3- og omega-6-fettsyrer senker risiko for koronar hjertesykdom. De påpeker at fremtidige studier skulle skille mellom omega-3- og omega-6-fettsyrer, og at effekten av enkeltfettsyrer også bør undersøkes nærmere. De konkluderer videre med at inntaket av kolesterol *muligens* ikke gir økt risiko, men at inntak av egg har vært knyttet til økt dødelighet.

På den annen side konkluderer de med at totalt fettinntak eller mettet, enumettet eller totalt flerumettet fett *sannsynligvis* har ingen effekt på risiko for hjerneslag.

Cheng og medarbeidere¹¹⁰ undersøkte sammenhengen mellom inntak av mettet fett og risiko for hjerneslag/død av hjerneslag i en metaanalyse av prospektive kohortstudier. Av 140 artikler som ble vurdert i fulltekst, ble 15 inkludert i metaanalysen. Studiene var publisert mellom 1984 og 2014 og omfattet totalt 476 560 deltakere mellom 20-89, hvorav 11 074 tilfeller av hjerneslag.

Gjennomsnittlig oppfølgingstid i studiene var fra 7,6 til 23 år. Fem studier var fra USA, fem var fra Japan, to fra Sverige, de andre fra Israel, Storbritannia og Hellas.

I 11 studier ble spørreskjemaer brukt for å fastslå inntak, i tre studier ble 24-timers recall brukt, én brukte en mer kvalitativ kosthistorie-metode. Studienes kvalitet ble vurdert iht. Newcastle-Ottawa-skalaen, og 12 studier hadde en kvalitetsscore på under 7 av totalt 9 poeng.

Logaritmisk relativ risiko for høyeste vs. laveste inntakskategori av mettet fett i hver kohort ble kombinert i metaanalysen. Gjennomsnittlig inntak av mettet fett som ble klassifisert som høyeste inntak varierte fra 15 til 25 gram i japanske studier og fra 22 til 36 gram i ikke-asiatiske studier.

Høyeste sammenliknet med laveste inntak av mettet fett var forbundet med signifikant *lavere* risiko for totale hjerneslag og dødelige hjerneslag: relativ risiko var hhv. 0,89 (95 % konfidensintervall 0,82-0,96) og 0,75 (0,59-0,94). Den lavere risikoen for hjerneslag var imidlertid kun signifikant forbundet med inntak av mettet fett blant personer fra Japan (relativ risiko 0,79) og blant menn.

I studier med mindre enn 14 års oppfølging var inntak av mettet fett ikke signifikant forbundet med risiko for hjerneslag. Det var ingen signifikante sammenhenger i studier hvor inntaket var fra 25 gram per dag eller blant kvinner, blant personer med BMI over 25, i studier med lavere kvalitet eller i studier som brukte 24 timers recall-metode for å fastslå inntak.

Forfatterne konkluderer med at høyere inntak av mettet fett var knyttet til lavere risiko for hjerneslag, men at denne sammenhengen påvirkes av etnisitet, kjønn og BMI. Det ser også ut til å være en terskel for sammenhengen mellom mettet fett og hjerneslag. Studien støtter derfor ikke opp om et *høyt* inntak av mettet fett, da den lavere risikoen for hjerneslag kun ble observert ved et inntak under 25 gram per dag (som tilsvarer ca. 10-11 energiprosent), noe som er lavere enn gjennomsnittlig inntak av mettet fett i den norske befolkning.

Det ble ikke undersøkt mulige «erstatningseffekter», det vil hva mettet fett var erstattet med blant de som spiste minst. Samtidig var sammenhengene i flere studier justert for kolesterolnivåer eller forekomst av hyperkolesterolemi, som også er en risikofaktor for (iskemiske) hjerneslag. Forskjeller mellom risiko for iskemiske og blødende hjerneslag ble ikke undersøkt.

Studien forklarer ikke hvorfor et høyere inntak av mettet fett så ut til å være beskyttende i asiatiske land, men inntaket av mettet fett er generelt mye lavere i disse sammenliknet med vestlige land. Asiatiske populasjoner spiser muligens også mer av andre typer mettede fettsyrer enn vestlige land, slik som svært lange fettsyrer fra f.eks. nøtter, men dette kan bare antas.

At kun studier med mer enn 14 års oppfølging fant en signifikant sammenheng mellom mettet fett og hjerneslag kan skyldes feilklassifisering av inntak av mettet fett på grunn av endringer over tid.

Harcombe og medarbeidere¹¹¹ gjorde en metaanalyse av studier om redusert eller modifisert fettinntak og risiko for død eller død av hjertesykdom. Kun randomiserte kontrollerte studier hvor studiehypotesen var relatert til en reduksjon eller modifikasjon av fettinntaket ble inkludert. Minimum varighet var ett år. Studiene måtte ha opplysninger om kolesterolnivåer hos deltakerne for å bli inkludert. Multifaktorielle intervensjonsstudier ble ekskludert.

10 randomiserte kontrollerte studier ble inkludert, de fleste var også inkludert i metaanalysene til bl.a. Ramsden og medarbeidere og Hooper og medarbeidere. I de 10 studiene deltok totalt over 62 000 personer. Det var 3888 totale dødsfall og 1218 koronare dødsfall i studiene. Women's Health

Initiative utgjorde 78 % av deltakerne i metaanalysen. Sju av studiene var rene sekundærforebyggende intervensjoner med kun menn. Gjennomsnittlig varighet var 4,7 år (vektet gjennomsnitt: 6,8 år). Studiekvalitet ble undersøkt med Cochranes «risk of bias tool».

Seks av de ti studiene testet ikke effektene av datidens gjeldende anbefalinger om fett, som da var å redusere totalt fett til 30 E% og mettet fett til maksimalt 10 E%. To studier hadde som mål å teste effekten av et inntak av under 20 E% fett (STARS og WHI).

Total dødelighet var 6,45 % i intervensjonsgruppene og 6,06 % i kontrollgruppene. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i total dødelighet: relativ risiko hos intervensjonsgruppene = 0,99 (95 % konfidensintervall 0,94-1,05). Det var heller ikke statistisk signifikant forskjell i død av koronar hjertesykdom; relativ risiko = 0,98 i intervensjonsgruppene vs. kontrollgruppene.

Kolesterolverdier gikk ned i alle intervensjons- og kontrollgrupper, bortsett fra i DART-studien. Standardisert gjennomsnittlig endring i kolesterolnivåer var -11,4 prosent i intervensjonsgruppene og -4,7 prosent i kontrollgruppene. Reduksjonen i total kolesterol ble rapportert som statistisk signifikant i bare én studie (STARS) (-14 %). I WHI var forskjellen i reduksjon av total kolesterol 0,09 mmol/l mellom gruppene.

Forfatterne konkluderer med at tilgjengelige randomiserte kontrollerte studier ikke støtter de rådende anbefalinger om fett.

I motsetning til andre oversiktsartikler ser Harcombe og medarbeideres kun på dødelighet. De fleste av de inkluderte studiene var inkludert i bl.a. Mozaffarian og Hoopers metaanalyser. I motsetning til Mozaffarian og medarbeidere ble ikke effektmodifikasjon av oppfølgingstid undersøkt av Harcombe og medarbeidere. Mozaffarian og medarbeidere fant som nevnt at oppfølgingstid var en signifikant, uavhengig determinant for graden av risikoreduksjon.

Kun én av studiene som inkluderte både kvinner og menn var primærforebyggende (*Minnesota Coronary Survey*). Denne var imidlertid problematisk på grunn av høyt frafall og kort tidsperspektiv (se over).

Selv om Harcombe og medarbeidere hevder dette var en test av de rådende anbefalingene, undersøkte de ikke effektene av å erstatte mettet fett med umettet, slik Mozaffarian og Hooper og medarbeidere undersøkte, og som dagens anbefalinger vektlegger. Tre studier (*Sydney Diet Heart*, *Rose Corn Oil* og *Minnesota Coronary*) økte selektivt omega-6-linolsyre på bekostning av mettet fett ved å bytte ut animalsk fett med margarin eller olje (maisolje og saflorolje) uten samtidig økt inntak av omega-3^{92, 100}.

Som nevnt oppnådde få av kvinnene i den største studien, WHI, målet med intervensjonen, dvs. å redusere inntaket av fett til 20 E% og mettet fett til 7 E%. Samtidig reduserte også kontrollgruppen fettinntaket, slik at differansen ble mindre enn forventet. Hooper og medarbeidere fant at når Women's Health Initiative ble ekskludert, var relativ risikoreduksjon 25 prosent i favør av et redusert eller modifisert fettinntak. Regresjonsanalyser har vist at kvinnene i WHI som klarte å redusere inntaket av mettet fett mest hadde lavere risiko²⁵.

Effekt av mettet fett på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Totalt 10 systematiske oversiktsartikler og metaanalyser omhandler effekt av ulike typer fett/mettet fett på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom og/eller metabolsk syndrom hos mennesker^{38, 54, 88, 112-118}. I disse studiene var fett og fettsyrer vurdert uavhengig av matvarer eller kostholdsmønstre.

Den ovennevnte oversiktsartikkelen av **Hunter og medarbeidere**⁸⁸ undersøkte potensielle kardiovaskulære helseeffekter av den mettede fettsyren *stearinsyre* (C18:0) sammenliknet med transfett samt andre mettede og umettede fettsyrer. Nærmere beskrivelser og resultater for hjerte- og karsykdom i denne er gitt over.

Hunter og medarbeidere inkluderte 32 eksperimentelle studier og observasjonsstudier med mennesker på minst 18 år og med varighet på minst to uker. Endepunkter var serum/plasma LDL- og HDL-kolesterol, ratio total/HDL-kolesterol, hemostasefaktorer og inflammasjonsmarkører. De gjorde regresjonsanalyser av endringer i lipoproteinnivåer (LDL- og HDL-kolesterol) av stearinsyre, andre mettede fettsyrer, enumettet og flerumettet fett og effekten av å bytte ut mettet fett, enumettet og flerumettet fett med stearinsyre og vice versa.

Analysene inkluderte 22 kliniske studier som undersøkte endringer i serum LDL- og HDL-kolesterol, triglyserider og Lp(a) etter inntak av dietter med mye stearinsyre. Studiene involverte hovedsakelig friske og unge personer. Hunter et al. gjorde ingen kvalitetsvurdering av studiene som ble inkludert i analysene.

I studier hvor stearinsyre ble sammenliknet med andre mettede fettsyrer (dvs. kombinert laurinsyre (C12:0), myristinsyre (C14:0) og palmitinsyre (C16:0)) ble det funnet lavere LDL-kolesterol av stearinsyre i 8 av 14 studier, mens 6 studier ikke fant noen signifikant forskjell. Sammenliknet med andre mettede fettsyrer ble det funnet lavere HDL-kolesterol av stearinsyre i 6 av 14 studier, mens 8 studier ikke fant noen signifikant forskjell. Total-/HDL-kolesterolratio ble signifikant lavere (fra 0,3 til 12,9 prosent) etter de stearinsyrikerike diettene i 9 av 14 studier. Én studie fant en signifikant økning i triglyseridnivåer av stearinsyre, men en annen fant en signifikant reduksjon og 12 fant ingen signifikant forskjell.

I studier som testet stearinsyre mot spesifikt palmitinsyre (C16:0), ble det vist en reduksjon i LDL-kolesterol av stearinsyre i fire studier, mens fire andre studier ikke fant noen signifikant forskjell. To studier fant en høyere total-/HDL-kolesterolratio av stearinsyre sammenliknet med palmitinsyre, men den statistiske signifikansen var uviss.

Tre av tre studier fant ingen signifikant endring i LDL-kolesterol av stearinsyre sammenliknet med karbohydrater, mens effekten på total-/HDL-kolesterolratio var inkonsekvent. Sammenliknet med et «typisk» kosthold, viste derimot tre av fire studier en reduksjon i LDL-kolesterol av stearinsyre (fra 7 til 12 % reduksjon).

Stearinsyre viste seg å øke LDL-kolesterol (med 5-24 prosent) sammenliknet med umettede fettsyrer (oljesyre (C18:1n-9) og linolsyre (18:2n-6)) i fire av ni studier, mens sju av ni studier fant en økt total-/HDL-kolesterolratio av stearinsyre. I fire studier økte også triglyseridnivåene av stearinsyre sammenliknet med olje- og linolsyre.

En multippel regresjonsanalyse viste at LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterolratio øker signifikant når stearinsyre byttes ut med andre mettede fettsyrer, med 0,043 mmol/l økning i LDL-kolesterol per 1 % av energiinntaket som byttes ut. Regresjonsanalysen fant ingen signifikant forskjell på stearinsyre og enumettet eller flerumettet fett.

Hunter og medarbeidere konkluderer med at dietter med relativt mye stearinsyre (opptil 11 prosent av energiinntaket) har gunstige effekter på LDL-kolesterolnivået og total-/HDL-kolesterolratio

sammenliknet med kolesteroløkende mettede fettsyrer som palmitinsyre og trans-fett, men ugunstige effekter sammenliknet med umettede fettsyrer.

Hauner og medarbeidere¹¹² undersøkte effekt av mengde og type fett på lipoproteiner og triglyserider i blodet samt blodtrykk sammenliknet med karbohydrater. Dette var en del av bakgrunnsrapporten bak det tyske ernæringsrådets anbefalinger om karbohydratinntak. Et systematisk litteratursøk ble gjort etter studier publisert mellom 1975 og 2010. Randomiserte kontrollerte studier og prospektive kohortstudier ble mest vektlagt, og resultatene ble klassifisert som «overbevisende», «sannsynlig», «mulig» og «utilstrekkelig».

Hauner og medarbeidere fant at når 1 prosent av energiinntaket i form av karbohydrater byttes ut med tilsvarende mengde mettet fett, øker total- og LDL-kolesterol med hhv. 0,036 og 0,032 mmol/l. Utbytting av karbohydrater med enumettet fett senker ikke totalkolesterolet signifikant, men det senker LDL-kolesterol med 0,009 mmol/l. Utbytting av karbohydrater (kalori for kalori) med flerumettet fett senker derimot total- og LDL-kolesterol med 0,02 mmol/l. Dette var basert på en omfattende metaanalyse av Mensink et al. fra 2003¹¹⁹. De viser også til en metaanalyse som fant at utbytting av 10 prosent av energiinntaket i form av fett med *komplekse* karbohydrater (dvs. ikke sukkerarter) senker total- og LDL-kolesterol med hhv. 0,2 og 0,12 mmol/l, mens utbytting av *mettet* fett med komplekse karbohydrater fører til mye større reduksjoner, hhv. 0,52 og 0,36 mmol/l per 10 E%.

Hauner og medarbeidere konkluderer derfor med at det finnes “*overbevisende*” evidens for at et høyere inntak av karbohydrater på bekostning av fett eller mettet fett senker total- og LDL-kolesterolet. Samtidig vil et økt inntak av karbohydrater på bekostning av *flerumettet fett* øke total- og LDL-kolesterol. De fant dessuten overbevisende evidens for at karbohydrater senker HDL-kolesterolnivåene sammenliknet med alle typer fett. Dersom mettet fett byttes ut med karbohydrater blir følgelig total-/HDL-kolesterolratio uendret, mens ratioen senkes dersom karbohydrater byttes ut kalori for kalori med umettede fettsyrer. I tillegg var det overbevisende evidens for at et økt karbohydratinntak øker triglyseridnivåene, men ikke mye (en økning på 0,025 mmol/l per 1 E% mettet fett som byttes ut med karbohydrater).

Evidensgrunnlaget for at et økt inntak av karbohydrater på bekostning av enumettet fett øker blodtrykket kortsiktig ble av Hauner et al. ansett som “mulig”.

Schwingshackl og Hoffmann¹¹⁴ undersøkte langtidseffekter på blodlipider hos overvektige/fete pasienter av fettfattige sammenliknet med fettrike dietter. De inkluderte kun randomiserte kontrollerte studier med minst 12 måneders oppfølging av tilsynelatende friske personer. «Fettfattige» dietter ble definert som dietter med høyst 30 E% fett, mens «fettrike» ble definert som dietter med mer enn 30 E% fett.

Totalt 32 studier ble inkludert. Disse varte fra 12 måneder opptil 6 år og var publisert mellom 1968 og 2012. Antall deltakere var totalt over 8 800. Deltakerne hadde en gjennomsnittsalder mellom 27,5 og 62 år og en BMI over 25.

De fettrike diettene kunne være både typiske kosthold (11 studier), lavkarbodietter (med under 50 gram karbohydrater) (12 studier), lavglykemiske dietter (med under 50 E% karbohydrater) (4 studier), høyproteindietter (med 25 E% protein eller mer) (én studie) eller dietter med mye enumettet fett (mer enn 12 E% enumettet fett og mer enn 30 E% totalt fett) (5 studier). De fettrike diettene hadde i gjennomsnitt 12,8 E% mettet fett, 15,4 E% enumettet fett og 8,3 E% flerumettet fett.

Lavfett diettene reduserte totalkolesterolet signifikant sammenliknet med fettrike dietter med mye mettet fett: i gjennomsnitt 0,12 mmol/l reduksjon sammenliknet med typiske kosthold med ca. 12,5

E% mettet fett og 0,18 mmol/l reduksjon sammenliknet med lavkarbodieter med ca. 15 E% mettet fett.

Differansen i LDL-kolesterol var i gjennomsnitt 0,08 mmol/l i lavfett diettenes favør. Differansen var så vidt mer uttalt (0,09 mmol/l) i studier hvor lavfett dietter ble sammenliknet med typiske kosthold og lavkarbodieter. I studier med som involverte kalorirestriksjon (hypokaloriske studier) var imidlertid differansen ikke statistisk signifikant.

Lavfett dietter viste seg å senke HDL-kolesterolet sammenliknet med fettrike dietter, men i subgruppeanalyser var effekten bare statistisk signifikant i sammenlikninger med lavkarbodieter (-0,10 mmol/l).

Triglyserider økte signifikant mer etter lavfett diettene, i gjennomsnitt med 0,095 mmol/l. Økningen var i gjennomsnitt 0,14 mmol/l sammenliknet med lavkarbodieter, 0,095 mmol/L sammenliknet med lavglykemiske dietter og 0,14 sammenliknet med dietter med mye enumettet fett.

Total-/HDL-kolesteroloratio var så vidt signifikant høyere etter lavfett diettene sammenliknet med høyfett diettene, men effekten var svært liten (gjennomsnittlig differanse 0,0044 mmol/l, $p = 0,05$), men noe høyere når de ble sammenliknet med lavkarbodieter (differanse: 0,006 mmol/l).

En signifikant dose-respons-sammenheng ble funnet mellom mettet fett (økt) og flerumettet fett (reduisert) og total kolesterol, mellom totalt og enumettet fett og økt HDL-kolesterol og mellom karbohydrater og økte triglyseridnivåer. LDL-kolesterol var «marginalt» forbundet med mettet fett.

Intervensjonsstudiene som var inkludert var både iso- og hypokaloriske. I de hypokaloriske diettene ble det ikke funnet signifikante forskjeller i effekten på total- og LDL-kolesterol, trolig fordi deltakerne samtidig gikk ned i vekt. Gjennomsnittlig inntak av mettet fett i de fettfattige diettene var 9,3 E%, som nesten er på nivå med det maksimalt anbefalte. Fettinnholdet i de såkalt fettrike diettene varierte dessuten mye, fra 30 til 60 E%. På en skala fra 0 til 5 hadde 15 av de 32 inkluderte studiene en kvalitetscore (Jadad score) under 2. Selv om langtidseffekter er relevante, blir alle langtids intervensjonsstudier av kosthold påvirket av deltakernes evne til å følge diettene. Schwingshackl og Hoffmann fant at det var generelt lite frafall av deltakere underveis i de inkluderte studiene, men lavt frafall er ikke det samme som god etterlevelse.

Schwingshackl og Hoffmann konkluderer med at det trengs flere langtids studier med en mer presis definisjon på fettfattige og fettrike dietter.

De påpeker at betydningen av redusert HDL-kolesterol kan diskuteres, og at de LDL-kolesterolsenkende effektene av fettfattige dietter kan tenkes å ha større betydning for hjerte- og kar-risiko. De foreslår derfor at økt fysisk aktivitetsnivå kan være en bedre strategi for å øke HDL-kolesterolet enn å øke fettinntaket.

Den ovennevnte systematiske oversiktsstudien av **Schwab og medarbeidere**³⁸ omhandlet også effekten av fett på risikofaktorer. Nesten alle studier som omhandlet effekt av fett og fettsyrer på etablerte risikofaktorer var randomiserte kontrollerte studier. Ingen av disse studiene brukte biomarkører på fettinntak som indikator på etterlevelse av intervensjonene.

Totalt 45 studier som rapporterte effekter på blodlipider ble inkludert. Disse ga *overbevisende* evidens for at total- og LDL-kolesterol senkes ved utbytting av mettet fett med en- og flerumettet fett. For HDL-kolesterol var imidlertid evidensen utilstrekkelig og noen forskjell på triglyseridnivåer av å bytte ut mettet fett med umettet fett ble bedømt som usannsynlig. Det var videre utilstrekkelig evidens for hvorvidt utbytting av karbohydrater med umettet fett påvirker total- og HDL-kolesterol eller triglyserider, mens en effekt på LDL-kolesterol var usannsynlig.

Effekter av fett på LDL-partikkelstørrelse ble også vurdert. Totalt fettinntak hadde ingen effekt i 7 studier, mens én studie fant en gunstig effekt av enumettet fett. Det var utilstrekkelig evidens for hvorvidt LDL-partikkelstørrelse påvirkes av flerumettet fett.

Når det gjelder andre risikofaktorer konkluderer Schwab og medarbeidere med at utbytting av mettet fett med enumettet fett sannsynligvis har en gunstig effekt på insulinsensitivitet og fastende insulinnivåer, men ikke fastende blodsukker. De fant utilstrekkelig evidens for å konkludere om totalt fett eller ulike typer fett påvirker blodtrykk, inflammasjonsmarkører, intima-media-tykkelse i blodkar og endotelfunksjon. Konklusjonene til Schwab et al. om risikofaktorer er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8 Effekt av fettsyrer på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, basert på Schwab og medarbeidere³⁸

	Overbevisende effekt	Sannsynlig effekt	Mulig effekt	Usannsynlig effekt	Uklar effekt
Umettet vs. mettet fett	Senker total-kolesterolet	Øker insulinsensitivitet, senker fastende insulinnivåer		Øker eller senker triglyserider	HDL-kolesterol Blodtrykk Inflamasjon
	Senker LDL- kolesterolet			Senker fastende blodsukker	
Umettet fett vs. karbohydrater				Øker eller senker LDL-kolesterolet	Totalkolesterol, HDL-kolesterol, triglyserider
Marine n-3 vs. enumettet fett		Senker triglyserider	Øker LDL-kolesterolet		Totalkolesterol, HDL-kolesterol
Marine n-3 vs. annet flerumettet fett					Triglyserider, LDL- og HDL-kolesterol

Wolfram og medarbeidere⁵⁴ gjorde en omfattende litteraturgjennomgang i forbindelse med oppdatering av offisielle anbefalinger om fett fra det tyske ernæringsforbundet som ble utgitt i 2015. I en oversiktsartikkel og en større rapport presenterer de det vitenskapelige grunnlaget for sammenhenger mellom inntak av fett og fedme, type 2-diabetes, dyslipidemi, hypertensjon, metabolsk syndrom, koronar hjertesykdom, slag og kreftsykdommer. De la i sin vurdering vekt på metaanalyser, systematiske kunnskapsoppsummeringer og monografier og inkluderte i hovedsak studier med et primærforebyggende fokus. Kasus-kontrollstudier og tverrsnittstudier ble ekskludert. Studier av matvarer eller kostholdsmønstre ble heller ikke vurdert. I likhet med Schwab og medarbeidere ble evidensgrunnlaget for de ulike sammenhengene rangert som «overbevisende», «sannsynlig», «mulig» og «utilstrekkelig» (se over for mer informasjon om Wolfram og medarbeideres kunnskapsoppsummering).

Om risikofaktorer konkluderer Wolfram og medarbeidere med at et kosthold med mindre fett er gunstig for lipidmetabolismen. Lange mettede fettsyrer (mer enn 10 karbonatomer) øker total- og LDL-kolesterol, sammenliknet med karbohydrater, omtrent dobbelt så mye som flerumettet fett senker det. De mener at utskifting av mettet fett med flerumettet fett er spesielt gunstig for å senke total- og LDL-kolesterol i blodet og risiko for koronar hjertesykdom. Når det gjelder enumettet fett konkluderer de med at det *sannsynligvis* ikke endrer total- eller LDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater, men muligens sammenliknet med mettet fett.

Utskifting av mettet fett med flerumettet fett hadde ifølge Wolfram et al. *sannsynligvis* ingen effekt på HDL- eller triglyseridkonsentrasjoner, men et høyere inntak av omega-6-fettsyrer på bekostning av karbohydrater senker triglyseridnivåene og senker total-/HDL-kolesterolratio. Det er

overbevisende belegg for at langkjedete omega-3-fettsyrer senker triglyseridnivåene, men det *øker muligens* også LDL-kolesterol.

Mens det *sannsynligvis* eller *muligens* ikke er noen sammenheng mellom fett/mettet fett og blodtrykk, konkluderer Wolfram et al. at langkjedete omega-3-fettsyrer i farmakologiske doser *sannsynligvis* har en blodtrykkssenkende virkning.

De påpeker at det finnes få langtidsstudier på fett og risikofaktorer. Effekten av oddetallsfetsyrer (som C15:0 og C17:0 som bl.a. finnes i meieriprodukter) og andre mindre mettede fettsyrer må også klargjøres. De foreslår også å vurdere remnant-kolesterol (som kan beregnes som totalkolesterol – HDL-kolesterol – LDL-kolesterol) som en uavhengig risikofaktor i nyere studier.

Konklusjonene til Wolfram og medarbeidere om risikofaktorer er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9 Effekt av fettsyrer på risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, basert på Wolfram og medarbeidere⁵⁴

	Overbevisende effekt	Sannsynlig effekt	Mulig effekt	Usannsynlig effekt	Uklar effekt
Fett	Øker LDL-kolesterol				Ratio total/HDL-kolesterol
Mettet fett	Øker LDL-kolesterol; Senker triglyserider			Ratio total/HDL-kolesterol; Høyt blodtr.;	
Umettet fett vs. mettet fett	Senker LDL-kolesterol			HDL-kolesterol Triglyserider	
Enumettet fett	Senker triglyserider				
Omega-6	Senker LDL-kolesterol, senker triglyserider, senker HDL-kolesterol				LDL-kolesterol
Omega-3	Senker triglyserider	Senker blodtrykk	Øker LDL-kolesterol		

Mensink¹¹⁷ gjorde en systematisk kunnskapsoppsummering med regresjonsanalyser av effekten av mettet fett på serumlipider og –lipoproteiner sammenliknet med enumettet og flerumettet fett eller karbohydrater. Denne ble laget i forbindelse med WHO's kommende anbefalinger om fett, på oppdrag fra WHO's ernæringsgruppe. Analysene er en oppdatering av Mensink et als tidligere metaanalyse av 60 studier fra 2003¹¹⁹. Kun kliniske studier, med enten parallell- eller crossover-design, ble inkludert og intervensjonene måtte ha minst 13 dagers varighet da dette er den minste tiden som må til for å oppnå stabile endringer i lipoproteinnivåer. Diettene som ble sammenliknet hadde videre et sammenliknbart innhold av kolesterol, protein og alkohol. Inntak av transfett var ikke høyere enn 2 E%. Studier som samtidig involverte vektreduksjon ble ekskludert.

Mens den forrige metaanalysen inkluderte 60 studier besto denne oppdateringen av totalt 84. Studiene hadde totalt 2353 friske deltakere hvorav 65 % menn. Intervensjonene hadde en varighet på mellom 13 og 91 dager.

I 74 av studiene ble effekten av høyere eller lavere inntak av mettet fett testet. Gjennomsnittlig inntak av totalt fett var 34 prosent av energiinntaket. Multivariate regresjonsanalyser viste at for hver 1 E% mettet fett byttet ut med **flerumettet fett** gikk total-, LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider signifikant ned (se Tabell 10). Det var også signifikante reduksjoner når mettet fett ble byttet ut med **enumettet fett**, men effektstørrelsene var mindre. Motsatt var endringene så å si like, men i motsatt retning, når 1 E% flerumettet og enumettet fett ble byttet ut med mettet fett.

Tabell 10 Endringer i lipoproteiner, triglyserider og apolipoproteiner ved 1 E% utbytting av mettet fett med flerumettet og enumettet fett. Basert på Mensink¹¹⁷

	Flerumettet fett	Enumettet fett	Karbohydrater
Totalkolesterol (mmol/l)	-0,064	-0,046	-0,041
LDL-kolesterol (mmol/l)	-0,055	-0,042	-0,033
HDL-kolesterol (mmol/l)	-0,005	-0,002	-0,01
Triglyserider (mmol/l)	-0,01	-0,004	+0,011
Total-/HDL-kolesterolratio	-0,034	-0,027	Ikke signifikant redusert
LDL-/HDL-kolesterolratio	-0,034	-0,029	-0,007
Triglyserider/HDL-kolesterolratio	-0,005	Ikke signifikant redusert	+0,014
ApoA1 (mg/dl)	-4,9	Ikke signifikant redusert	-7,0
ApoB (mg/dl)	-10,2	-7,8	-3,6

Total- og LDL-kolesterol samt ApoB ble også signifikant redusert av utbytting av mettet fett med karbohydrater, men effektene var mindre enn for flerumettet og enumettet fett. Utbytting med karbohydrater hadde imidlertid også en svak, negativ effekt på HDL-kolesterol og triglyserider, og total-/HDL-kolesterolratio ble ikke signifikant endret.

Sammenhengen mellom endret inntak av mettet fett og lipidnivåer så ut til å være lineær og effekten var konsistent over et vidt spenn i mettet fett-inntak (varierte fra 1,6 til 24,4 E%). Mensink hevder derfor at utbytting av mettet fett med en- og flerumettet fett har ytterligere fordeler for lipidprofilen dersom inntaket av mettet fett samtidig reduseres til under 10 E%. Likeledes var det en ugunstig effekt på lipidprofilen når mettet fett økte utover 10 E%.

Effektene retning og statistisk signifikans var ikke avhengig av deltakernes lipidnivåer, men effektene var mer uttalt ved høyere baseline nivåer. For total-, LDL- og HDL-kolesterol var effektene av mettet fett mindre hos menn enn kvinner.

Effektene av individuelle mettede fettsyrer ble undersøkt i 52 studier. I disse studiene var gjennomsnittlig inntak 1,2 E% laurinsyre, 1,2 E% myristinsyre, 5,9 E% palmitinsyre og 2,8 E% stearinsyre. Sammenliknet med karbohydrater økte disse total- og LDL-kolesterol i ulik grad, som vist i tabell 11.

Tabell 11 Endringer i kolesterolverdier per 1 E% utbytting av karbohydrater med laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre. Basert på Mensink¹¹⁷.

	Laurinsyre	Myristinsyre	Palmitinsyre
Totalkolesterol (mmol/l)	+ 0,029	+ 0,060	+ 0,041
LDL-kolesterol (mmol/l)	+ 0,017	+ 0,044	+ 0,036
HDL-kolesterol (mmol/l)	+ 0,019	+ 0,021	+ 0,010

Utbytting av de respektive fettsyrene med karbohydrater senket derimot triglyseridnivåene. Laurinsyre senket også total-/HDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater, mens myristinsyre hadde ingen signifikant effekt på total-/HDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater.

Mensink konkluderer derfor med at utbytting av mettet fett med flerumettet fett (i hovedsak linolsyre og alfa-linolensyre) eller enumettet fett (i hovedsak oljesyre) ser ut til å være mer gunstig for lipoproteinprofilen enn å bytte ut mettet fett med karbohydrater generelt. For total- og LDL-

kolesterol samt triglyserider spesielt var utbytting av mettet fett med flerumettet fett mest gunstig. Subgruppeanalyser av ulike typer karbohydrater kunne imidlertid ikke utføres. Det kan derfor ikke utelukkes at utbytting av mettet fett med fiberrike karbohydratkilder er gunstig. Kohortstudier har vist at utbytting av mettet fett med lavglykemiske karbohydrater/fullkorn er knyttet til lavere risiko for hjertesykdom.

Mensink vurderte kvaliteten på evidensen for de ulike sammenhengene som generelt høy (vurdert iht. GRADE-kriterier). Allikevel må det påpekes at store endringer i inntaket av mettet fett i «den virkelige verden» vil medføre flere kostholdsendringer enn det som er mulig i strengt kontrollerte, eksperimentelle studier.

Inntaket av laurin- og myristinsyre var generelt lavt i de inkluderte studiene, så flere studier med høyere inntak av disse er nødvendig for å vite mer om effektene (f.eks. mht. kokosolje, som er rikt på laurinsyre).

Morio og medarbeidere undersøkte sammenhenger mellom inntak av mettet fett og risiko for insulinresistens eller diabetes type 2. De gjorde en systematisk gjennomgang av engelskspråklige, prospektive kohortstudier eller kliniske studier med voksne deltakere. Studier hvor inntak av mettet fett ikke var kontrollert for totalt energiinntak, eller studier som kun så på fettsyreprofiler i blod, ble ikke inkludert.

Litteratursøket ble gjort i august 2014. Totalt 20 studier av mettet fett ble inkludert. Av disse var 7 kohortstudier og 13 intervensjonsstudier. Intervensjonsstudiene varte fra 8 timer opptil 8 år. I de fleste intervensjonsstudiene ble dietter med mye mettet fett (> 15 E%) sammenliknet med dietter med mindre mettet fett (<10 E%) og mer umettet fett. Tre kohortstudier fant en sammenheng mellom mettet fett og høyere blodsukker eller insulinivåer. Tre studier fant ingen signifikant sammenheng med type 2-diabetes, mens én studie fant en sammenheng mellom mettet fett og økt risiko for å gå fra glukoseintoleranse til type 2-diabetes.

Intervensjonsstudiene ga varierende resultater. KANWU-studien fant redusert insulinsensitivitet i gruppen som fikk mye mettet fett (>17 E%) etter 3 måneder. RISCK-studien fant ikke det samme sammenliknet når mettet fett (ca. 17 E%) ble sammenliknet med enumettet fett. LIPGENE-studien fant heller ingen signifikant effekt på insulinsensitivitet eller HOMA-IR (et mål på insulinresistens) av > 17 E% mettet fett sammenliknet med enumettet fett. I Women's Health Intervention (WHI) var det ingen signifikant lavere risiko for type 2-diabetes i intervensjonsgruppen etter justering for vektendring (men i WHI ble det ikke gjort korrelasjonsanalyser for mettet fett og risiko). Av mer kortvarige studier fant én at utbytting av mettet fett med enumettet fett senket blodsukker og HbA1c, men tre andre fant ingen signifikante effekter av mettet fett.

Av akutte måltidsstudier viste én studie en høyere insulintopp etter inntak av et fettrikt måltid med mye mettet fett sammenliknet med enumettet fett, men en annen studie fant ingen forskjell på blodsukker- eller insulinrespons.

Utbytting av mettet fett med karbohydrater ble ikke vist å redusere insulinresistens eller blodsukker/insulin i fem studier.

Forfatterne konkluderer med at det mangler endelig evidens eller konsensus for en sammenheng mellom mettet fett og diabetes type 2, og at de fleste prospektive studier og intervensjonsstudier ikke finner at mettet fett fra 13 til mer enn 20 E% ikke er forbundet med økt risiko for type 2-diabetes. De anbefaler likevel ikke å et inntak av mer enn 15 E% mettet fett fordi det kan fortrenge en- og flerumettet fett.

Sprikende resultater i kohortstudier kan skyldes mangel på kontroll på karbohydratkvantitet og -kvalitet. Studier som sammenliknet mettet fett med fettfattige, karbohydratrike dietter fant generelt ingen forskjell på insulinsensitivitet, eller markører på insulinsensitivitet, eller risiko for type 2-diabetes.

Morio og medarbeidere inkluderte studier med både friske og høyrisikopersoner, blant annet med metabolsk syndrom. De gjorde ingen kvantitativ analyse. Store intervensjonsstudier har vist at livsstilsintervensjoner som blant annet inkluderer kostholdsråd i tråd med de rådende anbefalingene, inkludert råd om fett, kan redusere utvikling av diabetes i risikogrupper med opptil 50-60 prosent^{120, 121}.

Meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom

Soedamah-Muthu og medarbeidere¹²² gjorde en systematisk oversikt og metaanalyse av sammenhengen mellom inntak av melk og meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom, koronar hjertesykdom, hjerneslag og død av alle årsaker, samt dose-respons-sammenhenger. Forfatterne var delvis finansiert av Dutch Dairy Association.

Kun prospektive studier med meieriprodukter som en hovedeksponering ble inkludert. Studier med kun syke personer (f.eks. med diabetes eller hjerte- og karsykdom) ble ekskludert.

Totalt 17 studier, med over 600 000 personer, ble inkludert. Publikasjonsår var fra 1984 til 2009. Total dødelighet var et endepunkt i åtte av studiene, mens seks studier undersøkte koronar hjertesykdom og hjerneslag og fire undersøkte hjerte- og kar-hendelser samlet. Gjennomsnittlig alder var 56 år ved baseline og varierte fra 34 til 80. Gjennomsnittlig oppfølgingstid fra baseline var 14 år. Ti studier var fra Europa, fem fra USA og to fra Japan.

I studier som rapporterte porsjoner eller enheter melk og meieriprodukter, ble inntaket omregnet til gram per dag ved å bruke standard porsjonsstørrelser (for eksempel 1 glass = 200 ml). Én porsjon meieriprodukter eller melk ble omregnet til 200 gram. Det var ikke mulig å gjøre separate analyser vedr. ost, yoghurt eller hel- og lettmelk på grunn av manglende data.

Inntaket av melk varierte fra 0 til 850 ml daglig, i gjennomsnitt 266 ml (standardavvik 210 ml). Inntaket av totale meieriprodukter var i gjennomsnitt 419 gram (standardavvik 215 g).

Fire studier undersøkte sammenhenger med total hjerte- og karsykdom. Disse viste en motsatt sammenheng mellom inntak av melk og hjerte- og karsykdom: relativ risiko var 6 prosent lavere per glass per dag. Det var ikke evidens for heterogenitet mellom studiene. Det var imidlertid antydninger til effektmodifikasjon av kjønn og kontroll for konfunderende variabler i analysene. Bare studier med kun menn viste en signifikant lavere risiko forbundet med melkeinntak. Studier som ikke justerte for alle kardiovaskulære risikofaktorer (for eksempel kolesterolnivåer), fant ingen signifikant redusert risiko.

Seks studier undersøkte sammenhenger med koronar hjertesykdom. Disse viste en antydning til ingen sammenheng mellom inntak av melk og koronar hjertesykdom. Det var ingen evidens for heterogenitet eller effektmodifikasjon av alder, kjønn eller kontroll for konfunderende variabler. Det var heller ingen signifikant sammenheng mellom inntak av totale meieriprodukter og koronar hjertesykdom (4 studier), helfete meieriprodukter (4 studier) eller magre meieriprodukter (3 studier). Signifikante, ikke-lineære sammenhenger ble heller ikke funnet.

Seks studier undersøkte sammenhenger med hjerneslag. Disse viste ingen signifikant, men allikevel tendens til en motsatt sammenheng mellom melkeinntak og slag (13 prosent lavere relativ risiko per glass per dag). Det var signifikant heterogenitet mellom studiene. Studier som inkluderte kun menn, og studier som justerte for alle kardiovaskulære risikofaktorer, fant ingen sammenheng.

Åtte studier undersøkte sammenhenger med død av alle årsaker. Disse viste ingen signifikant sammenheng mellom melk og dødelighet, men det var signifikant heterogenitet mellom studiene. I studier med høyere gjennomsnittsalder (>55 år) blant deltakerne ved baseline fant ikke signifikante sammenhenger.

Forfatterne konkluderer med at det er en «svak» og «marginalt signifikant» sammenheng mellom melkeinntak og lavere risiko for hjerte- og karsykdom, men ikke for hjerneslag eller koronar hjertesykdom hver for seg. De mener imidlertid at evidensgrunnlaget for å anbefale et økt inntak av melk eller endre anbefalingene er svakt. På bakgrunn av deres metaanalyse mener de at melk og

meieriprodukter ikke kan anbefales for å forebygge hjerte- og karsykdom, men melk og meieriprodukter ser heller ikke ut til å være skadelig.

Resultatene for enkelte sammenhenger var basert på svært få studier. De fleste studier var igangsatt på 1980-tallet, når i hovedsak helmelk trolig ble konsumert. Kosthold ble kun undersøkt på ett tidspunkt (baseline) i de inkluderte studiene. Deltakerne kan ha endret forbruket av meieriprodukter i oppfølgingsperioden, etter hvert som nye produkter ble tilgjengelige.

Definisjonen på «totale meieriprodukter» i disse studiene er uklar. Inntaket var også undersøkt forskjellig, for eksempel frekvens per uke eller porsjoner per uke. Hvor stor en porsjon virkelig var vites ikke, men ble antatt å være 200 gram. Konklusjonene om melk gjelder kun ved inntak av 1-3 porsjoner, eller 200-600 ml per dag.

O'Sullivan og medarbeidere¹²³ undersøkte sammenhengen mellom matvarer som er store kilder til mettet fett og dødelighet av alle årsaker eller av hjerte- og karsykdom og kreft blant voksne i den generelle befolkningen. De gjorde en metaanalyse av 26 studier. Alle inkluderte studier var prospektive kohortstudier som rapporterte dødelighet knyttet til inntak av matvarer som er klinisk relevante kilder til mettede fettsyrer. Studier som kun inkluderte personer med eksisterende sykdom eller deltakere under 16 år ble ekskludert. Studiene ble kvalitetsvurdert ved hjelp av *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*.

Matvaregrupper som ble undersøkt var fete meieriprodukter og rødt kjøtt (ikke magert kjøtt), bearbeidet kjøtt og smør. De beregnet risiko for død forbundet med hver ekstra porsjon i uken av hver matvare.

De fleste studiene var fra USA og Japan og inkluderte mellom 162 til over 700 000 personer, hadde en oppfølgingstid mellom 5 og 41 år og inkluderte personer som var mellom 15 og 103 år ved baseline.

Metaanalysen fant ingen sammenheng mellom dødelighet og inntak av melk, ost, smør eller meieriprodukter generelt.

Det var en signifikant, lineær sammenheng mellom inntak av kjøtt og bearbeidet kjøtt og total dødelighet. Det var derimot en signifikant *negativ* (men minimal), kurvelineær sammenheng mellom antall porsjoner melk per uke og totaldødelighet. Det var også en negativ, kurvelineær sammenheng mellom kardiovaskulær dødelighet og inntak av melk (størst reduksjon i risiko observert ved 12 porsjoner i uken). På den annen side var det en positiv (økt risiko) kurvelineær sammenheng med inntak av ost (fra rundt 8 porsjoner i uken).

Forfatterne konkluderer med at det ikke var sterk støtte for å begrense inntaket av matvarer med mye mettet fett for å forebygge (utsette) død. For alle aktuelle matvaregrupper samlet var det en liten (9 prosent) økt risiko ved høye inntak.

Forfatterne erkjenner imidlertid at kvaliteten på studiene var generelt lav og ikke godt egnet til hverken å bekrefte eller avvise kostrådene om mettet fett. Kostholdet var selvrapportert i alle studier, men kun 9 av studiene inkluderte porsjonsstørrelser i kostholdsspørreskjemaene. De ulike studiene hadde dessuten svært ulike analytiske strategier og kontrollerte for ulike konfunderende variabler. Forfatterne antyder at ikke bare enkeltmatvarer, men også hele kostholdsmønsteret – er viktig.

Hu og medarbeidere¹²⁴ undersøkte sammenhengen mellom meieriprodukter og risiko for hjerneslag i prospektive kohortstudier. Dose-respons-sammenhenger ble også estimert for melk og hjerneslag. De søkte etter studier publisert til og med november 2013.

De inkluderte 15 prospektive kohortstudier. Tre av studiene rapporterte resultater for menn og kvinner separat, disse ble regnet som to studier. Studiekvalitet ble undersøkt med Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

Estimatene var i de fleste studier justert for risikofaktorer som røyking, BMI, energiinntak og alkohol. Ni studier justerte for fysisk aktivitet; 6 studier justerte for mer enn tre andre kostholds faktorer.

Et høyt inntak av totale meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko for hjerneslag sammenliknet med et lavt inntak; relativ risikoreduksjon = 12 prosent. Sammenhengen var sterkere for død av hjerneslag (-20 prosent risiko) og i studier fra Asia. Det var ingen signifikant forskjell mellom fete og magre meieriprodukter. Både smør, fløte, iskrem og helmelk var inkludert i gruppen fete meieriprodukter.

For melk var ikke sammenhengen med hjerneslag statistisk signifikant, men eksklusjon av den finske ATBC-studien (som involverte kun mannlige røykere) fant en signifikant sammenheng med lavere risiko (-14 prosent risiko ved høyeste inntak). Mager melk var signifikant forbundet med risiko (-10 prosent ved høyeste inntak), men det var ikke helmelk. Sammenhengen mellom melk og risiko for hjerneslag var ikke-lineær. Det var ingen ytterligere reduksjon i risiko ved inntak av mer enn 200 ml melk per dag.

Inntak av ost var forbundet med lavere risiko. Høyeste inntak var forbundet med 6 prosent lavere risiko sammenliknet med lavest inntak. For smør og fløte var det ingen signifikant sammenheng.

Forfatterne konkluderer med at meieriprodukter kan være forbundet med lavere risiko for hjerneslag, noe som kan tilskrives magre melkeprodukter og ost.

Resultatene var imidlertid ikke konsekvente. For ost, melk, fløte og smør var det også begrensede data. Det var kun mulig å gjøre dose-respons-analyser med melk. Én av de inkluderte studiene (*Malmö Diet and Cancer Cohort*) fant en U-formet sammenheng mellom ost og hjerneslagrisiko; det vil si en høyere risiko for hjerneslag ved både lave og høye inntak av ost.

Forfatterne kommenterer at meieriprodukter er rike på mettet fett, som tenkes å gi økt risiko for hjerte- og karsykdom, men at andre komponenter i meieriprodukter kan veie opp for dette, og at meieriprodukter også har vist seg å være knyttet til lavere risiko for høyt blodtrykk. Dette kan være en biologisk mekanisme for sammenhengen. Kalium, magnesium og kalsium i meieriprodukter er andre mulige forklaringer. Noen studier har vist en sammenheng mellom fermenterte melkeprodukter og lavere risikofaktorer, inkl. lavere LDL-kolesterol. Meieriprodukter kan også være et viktig bidrag til vitamin D.

Qin og medarbeidere¹²⁵ gjorde en metaanalyse for å undersøke sammenhenger mellom selvrappert inntak av meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom (hjerneslag og koronar hjertesykdom). De gjorde en metaanalyse av prospektive kohortstudier med voksne deltakere. Studien var finansiert av Nestlé.

Studier som rapporterte risiko for koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt og iskemisk hjertesykdom), hjerneslag eller total hjerte- og karsykdom iht. inntak av meieriprodukter ble inkludert. Risiko forbundet med spesifikke typer meieriprodukter ble beregnet dersom de var inkludert i mer enn tre studier. Lett-/skummet- og helmelk ble definert som hhv. magre og fete meieriprodukter.

Totalt 22 studier ble inkludert. Alle studier var publisert mellom 1997 og 2013. Ti studier var utført i Europa, fem i USA, fire i Japan, én i Taiwan og to i Australia. Oppfølgingstid varte fra 8-26 år, antall deltakere varierte fra 1529 til 127 160.

I 20 av studiene ble kostholdet undersøkt ved hjelp av validerte matvarespørreskjemaer. Inntaket av meieriprodukter ble kategorisert i tertiler (tredjedeler) i ni studier og i kvintiler (femtedeler) i fem studier. Inntaket i høyeste kvintil var bare 132-168 gram i en japansk studie, men hele 1296 g i en svensk studie. Nesten alle studier justerte for energiinntak og andre matvarer, BMI, røyking alkohol, alder, kjønn, fysisk aktivitet og sykdommer.

Sammenhenger mellom meieriprodukter og total hjerte- og karsykdom ble undersøkt i ni studier, mens 12 studier rapporterte spesifikt hjerneslag og koronar hjertesykdom. Alle studier unntatt én fant en motsatt ("beskyttende") sammenheng mellom selvrappoert inntak av meieriprodukter og total hjerte- og karsykdom, men sammenhengen var bare statistisk signifikant i to studier. Meieriprodukter var forbundet med 12 prosent lavere risiko for total hjerte- og karsykdom (RR = 0,88, 95 % KI: 0,81-0,96) i høyeste vs. laveste kategori. Det var ikke evidens for heterogenitet mellom studiene.

Alle unntatt én studie fant en motsatt sammenheng mellom inntak av meieriprodukter og hjerneslag – sammenhengen var signifikant i tre studier. Det var evidens for heterogenitet mellom studiene. Høyeste vs. laveste inntakskategori av meieriprodukter var forbundet med 13 prosent lavere relativ risiko (RR = 0,87, 95 % KI: 0,77-0,99) for hjerneslag. Eksklusjon av én svensk studie¹²⁶ ga en sterkere motsatt sammenheng mellom meieriprodukter og slag (19 prosent lavere relativ risiko).

Sammenhenger mellom hjerneslag og fete vs. magre meieriprodukter ble undersøkt i fire studier. Magre meieriprodukter (RR = 0,93) og ost (RR = 0,91) var signifikant forbundet med lavere risiko for hjerneslag.

Både positive og negative sammenhenger med koronar hjertesykdom ble rapportert. Det var evidens for heterogenitet. Kombinert var ikke et høyt inntak av meieriprodukter signifikant forbundet med hjertesykdom sammenliknet med lavt inntak (RR = 0,94, 95 % KI: 0,82-1,07).

Sammenhenger mellom hjertesykdom og fete vs. magre meieriprodukter ble undersøkt i 7 studier. Av typer meieriprodukter var ost signifikant forbundet med lavere risiko for hjertesykdom (RR = 0,84, 95 % KI: 0,71-1,00), men det var ikke magre meieriprodukter. Fete meieriprodukter var så vidt forbundet med økt risiko (RR = 1,08, 95 % KI: 0,99-1,17).

Forfatterne konkluderer med at meieriprodukter *kan* redusere risiko for total hjerte- og karsykdom og hjerneslag med hhv. 12 og 13 prosent, men ikke koronar hjertesykdom. Magre meieriprodukter har en gunstig sammenheng med hjerneslag, mens ost reduserer risiko for hjertesykdom og hjerneslag. De anbefaler imidlertid å tolke resultatene knyttet til hjerneslag forsiktig på grunn av heterogene resultater og muligheter for publikasjonsskjevhet.

Qin og medarbeidere inkluderte for få studier til å kunne gjøre sub-gruppeanalyser på kjønn, geografi og oppfølgingstid. De ekskluderte studier som kun rapporterte inntak av meieriprodukter som kontinuerlig variabel (for eksempel porsjoner per dag). Dette fordi enheter var ulikt uttrykt i studiene og konvertering av enheter var inkonsekvent.

Mulige mekanismer som foreslås av forfatterne er mineraler (kalsium, kalium og magnesium), proteiner og vitaminer i meieriprodukter som er gunstige for blant annet blodtrykk og risiko for hjerneslag. Magre meieriprodukter spesielt kan være gunstige fordi de reduserer blodtrykket, noe som ikke har vært vist for fete (se Ralston og medarbeidere³⁰). Ost er riktignok ikke magert, men inneholder mye kalsium som kan bidra til utskillelse av fett. Forklaringen på hvorfor hjerneslag var mer knyttet til meieriprodukter enn hjertesykdom er imidlertid ukjent.

Ikke uventet var det stor heterogenitet mellom studiene. Studien av Larsson og medarbeidere så ut til å være en stor kilde til heterogenitet. Deltakerne i denne studien besto av kun mannlige, eldre røykere, men 22 prosent av dem sluttet å røyke under oppfølgingstiden. De hadde også et gjennomsnittlig høyt inntak av meieriprodukter, og det var relativt små forskjeller i inntaket mellom de som spiste mest og minst.

Qin og medarbeideres bruk av meieriprodukter generelt som en eksponeringsvariabel kan svekke resultatene, ettersom det er en heterogen gruppe matvarer. Mengden varierte også mye mellom vestlige og asiatiske studier. Inntaket av meieriprodukter i studiene ble ofte undersøkt på 1980-tallet, en tid hvor mange fortsatt spiste mest fete meieriprodukter.

Larsson og medarbeidere¹²⁷ undersøkte sammenhenger mellom inntak av melk og melkeprodukter og dødelighet av alle årsaker, dødelighet av hjerte- og karsykdom og dødelighet av kreft i prospektive kohortstudier publisert før august 2015. De undersøkte sammenhengene mellom melk generelt og syrnet (fermentert) melk (dvs. surmelk og/eller yoghurt) og dødelighet.

Antall inkluderte artikler var 11 og disse omhandlet totalt 12 kohortstudier. Halvparten av studiene undersøkte sammenhenger mellom dødelighet og syrnet melk/yoghurt, og ytterligere én studie undersøkte sammenhenger med kun yoghurt. De fleste studiene var utført i Europa og besto av totalt 367 505 personer, hvorav 70 743 døde. Oppfølgingen av deltakerne i studiene varte i mellom 4 og 25 år.

For ikke-syrnet melk var det ikke mulig å fastsette et kombinert risikoestimat grunnet stor heterogenitet mellom studiene. Det var én svensk studie som bidro til mesteparten av heterogeniteten. Sammenhengene mellom melkeinntak og død av alle årsaker var ulike og sprikende mellom studiene. Det var også betydelig heterogenitet i resultatene for død av hjerte- og karsykdom og kreft. Seks studier fant ingen signifikant sammenheng mellom ikke-syrnet melk og total eller kardiovaskulær død, to fant en positiv sammenheng (høyere risiko ved høyere inntak), to fant en negativ sammenheng (lavere risiko ved høyere inntak), mens én fant en U-formet sammenheng (høyere risiko både ved lavest og høyest inntak).

De fleste studier av syrnede melkeprodukter indikerte en U-formet sammenheng med total dødelighet. Det var igjen betydelig heterogenitet mellom disse studiene.

Én mulig forklaring på at resultatene var sprikende kan være forskjeller i mengder mellom ulike populasjoner. Proporsjonene av ulike typer melk (f.eks. helmelk, skummetmelk) varierer også fra populasjon til populasjon. I tillegg var statistisk kontroll for konfunderende variabler varierende. Det var få studier som kontrollerte for andre matvarer i kostholdet, og kun én studie som kontrollerte for det generelle kostholdsmønsteret¹²⁸. Den samme studien var også den eneste som gjorde mer enn én målinger av melkeinntaket i løpet av oppfølgingstiden, men dette ble kun gjort blant kvinner, og kun to ganger i løpet av ca. 20 år. (Studien fant at dødeligheten økte med antall glass melk hos svenske kvinner (15 prosent økt risiko per glass) og menn (3 prosent økt risiko per glass)¹²⁸.)

Larsson og medarbeidere konkluderer med at det ikke er en konsekvent sammenheng mellom melk eller syrnede melkeprodukter og dødelighet.

Alexander og medarbeidere¹²⁹ gjorde en metaanalyse av prospektive kohortstudier av meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom. Både inntak av meieriprodukter generelt, spesifikke meieriprodukter og kalsium fra meieriprodukter ble vurdert. Studien var finansiert av amerikanske Dairy Research Institute.

Totalt 31 studier ble inkludert. Studiene hadde oppstart mellom 1965 og 2001 og var publisert mellom 1995 og 2015. Mer enn én million mennesker var inkludert i studiene. Oppfølgingstiden var som regel 10-20 år, men strakk seg fra 5 til 26 år. Inntak av meieriprodukter var som regel kartlagt ved hjelp av spørreskjema.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom inntak av totale meieriprodukter og hjerte- og karsykdom (relativ risiko i høyeste inntakskategori = 0,88, 95 % KI: 0,75-1,04) eller koronar hjertesykdom (relativ risiko = 0,91). Totale meieriprodukter var imidlertid forbundet med signifikant lavere risiko i studier med 15 år eller kortere oppfølgingstid (relativ risiko = 0,81). For fete meieriprodukter var det en tendens til økt risiko for hjerte- og karsykdom (relativ risiko = 1,05), mens det var motsatt for magre (relativ risiko = 0,9). Det var ikke evidens for lineære (dose-respons-)sammenhenger.

Inntak av meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko for hjerneslag (relativ risiko = 0,91). Det var middels heterogenitet mellom studiene som så på hjerneslag. I studier med mer enn 15 års oppfølging var det en sterkere sammenheng. Sammenhengen var signifikant både for fete og magre meieriprodukter.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom inntak av melk og hjerte- og karsykdom eller koronar hjertesykdom (4 studier). Melk var ikke statistisk signifikant forbundet med hjerneslag, men eksklusjon av én studie ga et signifikant resultat i favør av melk (relativ risiko 0,85 i høyeste inntakskategori). Det var ingen dose-respons-sammenheng.

Ost var ikke forbundet med risiko for total hjerte- og karsykdom (tre studier). Ost var likevel knyttet til signifikant lavere risiko for koronar hjertesykdom (-18 % i høyeste inntakskategori), spesielt ved inntak av mer enn 1,5 porsjon daglig (én porsjon var definert som 35 gram). Ost var også forbundet med signifikant lavere risiko for hjerneslag (-13 prosent).

Yoghurt var ikke forbundet signifikant med hjerte- og karsykdom eller koronar hjertesykdom.

Inntak av kalsium fra meieriprodukter var ikke forbundet med risiko for totale hjerte- og karsykdommer, men det var en sterk og signifikant sammenheng med hjerneslag (-30 prosent risiko i høyeste inntakskategori).

Forfatterne konkluderer med at et høyt inntak av meieriprodukter kan være knyttet til lavere risiko for hjerte- og karsykdom, hjertesykdom hjerneslag. Det var imidlertid ingen klar dose-respons-sammenheng.

Chen og medarbeidere¹³⁰ gjorde en metaanalyse av prospektive kohortstudier publisert før desember 2015 vedrørende inntak av ost og risiko for hjerte- og karsykdom (totale hjerte- og karsykdommer, koronar hjertesykdom, hjerneslag og død av hjerte- og karsykdom).

Totalt 15 studier ble inkludert, hvorav 7 omhandlet totale hjerte- og karsykdommer, 8 omhandlet koronar hjertesykdom og 7 omhandlet hjerneslag. Ti av studiene var utført i europeiske populasjoner. Alle studier unntatt to hadde minst ti års oppfølgingstid. Åtte av studiene hadde kvalitetsscore på 8 eller mer, på en skala fra 0-9 (Ottawa-Newcastle-skalaen).

Sammenliknet med laveste inntak av ost, var høyeste inntak forbundet med 10 prosent lavere risiko for hjerte- og karsykdom, 14 prosent lavere risiko for koronar hjertesykdom og 10 prosent lavere risiko for hjerneslag. Det var lite evidens for heterogenitet mellom studiene. Inntak av ost var forbundet med lavere risiko for endepunktene i de fleste undergrupper.

Få studier undersøkte fettinnhold spesifikt. For fet ost var risiko for hjerte- og karsykdom 26 prosent lavere hos de med høyest inntak, men sammenhengen var ikke statistisk signifikant. Ingen studier undersøkte sammenheng mellom mager ost og hjerneslag.

Per 50 gram ost per dag var risikoen for hjerte- og karsykdom 8 prosent lavere (95 % KI: 0,83-1,02), for koronarsykdom 10 prosent lavere (95 % KI: 0,84-0,95) og for hjerneslag 6 prosent lavere (95 % KI: 0,85-1,04). Det var en noe U-formet sammenheng mellom ost og total hjerte- og karsykdom; størst risikoreduksjon ble observert ved inntak av ca. 40 gram/dag. Utover dette begynte risikoen å øke.

Det var imidlertid antydning til publikasjonsbias for studier av hjerte- og karsykdom og hjerneslag, slik at mindre studier som ikke fant signifikante effekter muligens er upublisert.

Metaanalysen indikerer en ikke-lineær, sammenheng mellom osteinntak og lavere risiko for hjerte- og karsykdom. Forfatterne konkluderer med at et høyt inntak av ost er forbundet med lavere risiko for hjerte- og karsykdom enn et lavt inntak. De oppgir ikke forskjeller i inntak mellom de høyeste og laveste inntakskategoriene. Eksempelvis var medianinntaket i en australsk studie 30 gram per dag i høyeste kategori og 4 gram i laveste kategori¹³¹, mens det var hhv. 56 og 1 gram i en studie fra Nederland¹³².

de Goede og medarbeidere¹³³ gjorde en oppdatering av en tidligere nevnt metaanalyse fra 2011¹²², og undersøkte sammenhengen mellom inntak av meieriprodukter og risiko for hjerneslag i prospektive kohortstudier. I likhet med deres forrige metaanalyse ble kun prospektive kohortstudier inkludert. De ønsket også å undersøke sammenhenger med fermenterte meieriprodukter – ost, yoghurt og surmelk – noe som ikke var mulig i deres forrige metaanalyse.

Totalt 18 studier ble inkludert, mot bare seks i deres tidligere metaanalyse. Dette inkluderte én upublisert studie og én kasus-kohort-studie. Studiene omfattet over 700 000 personer og 29 943 hjerneslag-hendelser. Flertallet var fra Europa. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var fra 8 til 26 år. Studiene ble kvalitetsvurdert iht. Newcastle-Ottawa-skalaen (0-9). Fem av studiene hadde kvalitetsscore under 7.

Inntak av melk var forbundet med signifikant lavere risiko for hjerneslag, med 7 prosent lavere risiko per 200 ml melk. Det var stor heterogenitet mellom studiene, noe som delvis ble forklart med geografiske forskjeller: det var ingen signifikant risikoreduksjon i vestlige populasjoner, hvor medianinntaket var på 266 ml/dag, men i asiatiske, hvor medianinntaket var på 38 ml/dag. Størst risikoreduksjon ble observert ved et inntak av rundt 125 ml/dag (14 prosent lavere risiko). Inntak av 125-750 ml/dag var også forbundet med lavere risiko, men i mindre grad.

I fire vestlige studier var mager melk ikke forbundet med signifikant lavere risiko (-4 prosent risiko), men helmelk var forbundet med en liten, signifikant økt risiko (+4 % per 200 ml).

Inntak av ost var ikke signifikant forbundet med hjerneslag per porsjon (40 gram). Det var imidlertid en ikke-lineær, ikke-signifikant, redusert risiko ved inntak av opptil 25 gram per dag.

Inntak av yoghurt var ikke signifikant forbundet med risiko. Fermenterte meieriprodukter var så vidt forbundet med lavere risiko, med 9 prosent per 200 gram.

Inntak av meieriprodukter totalt var ikke signifikant forbundet med risiko for hjerneslag. Magre og fete meieriprodukter var hver for seg forbundet med hhv. 3 og 4 prosent lavere risiko per 200 gram per dag. For magre meieriprodukter var det en større risikoreduksjon ved mer enn 75 gram per dag, mens det for fete meieriprodukter var en større risikoreduksjon ved mer enn 55 gram per dag.

Inntak av smør var ikke knyttet til risiko for slag.

Forfatterne konkluderer med at melk og ost har en mulig rolle i forebyggingen av hjerneslag. De påpeker imidlertid stor heterogenitet i resultatene og at studiene hadde mangelfull informasjon om typer meieriprodukter og fettinnhold. Betydningen av meieriprodukters fettinnhold er foreløpig ikke klar, ifølge forfatterne.

Metaanalysen er styrket av at forfatterne kunne skaffe mer informasjon om studiene enn det som var rapportert i de opprinnelige inkluderte studiene. Gjentatte kostholdsundersøkelser ble imidlertid kun gjort i tre av studiene. Kun to av studiene hadde undersøkt inntaket etter år 2000.

I denne nye metaanalysen fant de en sammenheng mellom inntak av melk og 7 prosent lavere risiko for hjerneslag per 200 ml, mens de i 2011 fant en sterkere sammenheng (11 prosent lavere risiko). Det nye estimatet er mer overens med Hu og medarbeideres ovennevnte metaanalyse fra 2014 (9 prosent lavere risiko). I likhet med Hu og medarbeidere fant deGoede og medarbeidere også sterkere, motsatte sammenhenger i asiatiske studier. Inntaket av melk var mye lavere i de asiatiske enn i vestlige. I generelt melkedrikkende befolkninger kan det være vanskelig å finne en beskyttende effekt ettersom alle er eksponert. Samtidig hadde tre av seks asiatiske studier en lav kvalitetscore, mot bare 1 av 10 vestlige studier.

Effekt av meieriprodukter på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Ralston og medarbeidere¹³⁴ undersøkte sammenhenger mellom meieriprodukter og utvikling av høyt blodtrykk hos voksne, som en del av bakgrunnen for de australske kostrådene⁴⁶. Av meieriprodukter ble både magre og fete, faste og flytende inkludert, men ikke iskrem, fløte, rømme eller smør, melk med spesielle kaseiner eller tilsatt kosttilskudd. Studier som rapporterte bare kalsium og vitamin D-inntak, og ikke meieriprodukter, ble heller ikke inkludert.

Kun gode, randomiserte kontrollerte studier, prospektive kohortstudier eller systematiske oversiktsartikler ble inkludert. Totalt 5 randomiserte kontrollerte studier og 8 kohortstudier ble inkludert. Disse involverte totalt 45 000 menn og kvinner fra USA, Spania og Nederland.

Meieriprodukter var generelt forbundet med signifikant lavere risiko (-13 prosent) for forhøyet blodtrykk; relativ risiko = 0,87 (95 % konfidensintervall: 0,81-0,94) for høyeste inntak sammenliknet med lavest inntak. Inntak i høyeste kategori var rundt 700 gram, eller 3,5 porsjoner, per dag. Studier som separerte fete og magre meieriprodukter fant at bare de magre var forbundet med signifikant lavere risiko (16 prosent lavere relativ risiko). Fete meieriprodukter var ikke signifikant forbundet med forhøyet blodtrykk. Flytende meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko (8 prosent), mens det var ingen sammenheng mellom ost og risiko for forhøyet blodtrykk.

Forfatterne konkluderer med at meieriprodukter er forbundet med lavere risiko for høyt blodtrykk, sannsynligvis på grunn av magre meieriprodukter. Én mulig forklaring på hvorfor bare magre meieriprodukter hadde en gunstig sammenheng med blodtrykk kan ifølge Ralston og medarbeidere være at kalsium og magnesium fra meieriprodukter – som kan virke blodtrykkssenkende – binder seg til fett i tynntarmen og danner uløselige såper som ikke absorberes. Innholdet av mettet fett kan muligens også tenkes å motvirke de ellers gunstige effektene av meieriprodukter.

Men personer som har et høyere inntak av magre meieriprodukter kan også ha en generelt sunnere livsstil. Ikke alle studier kontrollerte for fysisk aktivitet, sosioøkonomisk status, etnisitet eller bruk av kosttilskudd.

Ettersom bare høyeste og laveste inntak av meieriprodukter ble sammenliknet, kan ikke resultatene si hva som er den laveste mengden meieriprodukter som forebygger høyt blodtrykk.

Soedamah-Muthu og medarbeidere¹³⁵ undersøkte også sammenhenger mellom meieriprodukt og risiko for høyt blodtrykk, og gjorde en dose-respons-analyse av prospektive kohortstudier (totalt ni studier) som var publisert til og med juni 2011. Studier av totale meieriprodukter, melk, magre og fete meieriprodukter og fermenterte meieriprodukter (inklusive yoghurt og ost) ble inkludert.

De inkluderte studiene hadde totalt 57 256 deltakere, med en gjennomsnittlig 48 års alder ved baseline. Oppfølgingstiden varte fra 5 til 15 år. 3 studier var fra USA og 6 fra Europa.

Totale meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko for høyt blodtrykk. Per porsjon á 200 gram per dag var relativ risiko tre prosent lavere. Denne sammenhengen gjaldt også for magre meieriprodukter (fire prosent lavere risiko per 200 gram), men ikke fete. Det var signifikant lavere risiko (fire prosent) for høyt blodtrykk ved høyere inntak av melk, men ingen sammenheng med fermenterte meieriprodukter, ost eller yoghurt.

Forfatterne har ingen klar forklaring på hvorfor bare magre meieriprodukter så ut til å beskytte mot høyt blodtrykk. Den manglende sammenhengen mellom ost og høyt blodtrykk kan muligens være fordi ost er en relativt rik kilde til salt, hevder de.

Det var for lite data til å trekke konklusjoner om inntak over 700 gram meieriprodukter (eller over 500 ml melk) per dag.

To av forfatterne av denne kunnskapsoppsummeringen var støttet av Dutch Dairy Association og Global Dairy Platform.

Benatar og medarbeidere¹³⁶ gjorde en metaanalyse av 20 randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effektene av helfete og magre meieriprodukter på ulike kardiometabolske risikofaktorer (vekt, livvidde, blodtrykk, HDL- og LDL-kolesterol, fastende glukose, insulinresistens og C-reaktivt protein). Inkluderte studier var publisert innen mars 2013. Deltakerne (totalt 1677, gjennomsnittlig 51 år) var friske voksne uten diabetes, hypertensjon eller koronarsykdom.

«Magre» meieriprodukter var definert som produkter med høyst 1 prosent fett. Helmelk, ost, smør, fløte og iskrem var definert som fete meieriprodukter. I studiene var det i gjennomsnitt rundt tre porsjoner meieriprodukter per dag i forskjell mellom gruppene.

Høyere inntak av meieriprodukter, både magre og fete, var forbundet med **økt vekt** i 18 studier (i gjennomsnitt 0,6 kilo vektøkning; 0,5 kilo i studier med mindre enn 6 måneders varighet). Det var derimot ingen signifikant endring i **livvidde** (6 studier).

Det var ingen signifikant effekt på fastende glukose (8 studier). Grad av insulinresistens (HOMA-IR) ble noe redusert av høyere inntak av magre og fete meieriprodukter (i gjennomsnitt -0,94 enheter), men det var høy heterogenitet mellom studiene.

Det ble ikke funnet signifikante effekter på LDL- og HDL-kolesterol av inntak av meieriprodukter (9 studier), men det var middels heterogenitet i resultatene mellom studiene. Tre av seks studier fant økninger i LDL-kolesterol av økt inntak av fete meieriprodukter, men i alle studier samlet var det ingen signifikant effekt.

Det ble ikke funnet signifikante effekter på betennelsesmarkøren CRP (6 studier) eller på blodtrykk (7 studier).

Forfatterne konkluderer med at helfete og magre meieriprodukter gir vektøkning, men ellers små effekter på kardiometabolske risikofaktorer. De observerer at industri-finansierte studier fant generelt mer gunstige effekter.

Kostholdet var i de inkluderte studiene «ad libitum», det vil si at det ikke ble fastsatt et bestemt kaloriinntak. Det var noe uklart hva som var definert som «fete» meieriprodukter i alle studier. Ingen av studiene sammenliknet magre og fete meieriprodukter direkte.

Kratz, Baars og Guyenet¹³⁷ gjorde en systematisk litteraturgjennomgang av sammenhengene mellom melkefett eller fete meieriprodukter og fedme, metabolske risikofaktorer og hjerte- og karsykdom. De inkluderte bl.a. 16 observasjonsstudier av melkefett og fedme og 11 studier av melkefett og metabolsk helse. Ingen av studiene ble kvalitetsvurdert.

Flertallet av studiene fant at et høyere inntak av melkefett eller fete meieriprodukter var knyttet til lavere vekt eller mindre vektøkning over tid. Ingen studier fant en positiv sammenheng mellom melkefett og mål på fedme ved baseline eller over tid. Fire av seks prospektive studier som også kontrollerte for baseline BMI fant en motsatt sammenheng mellom inntak av fete meieriprodukter og risiko for fedme.

I fire studier var derimot magre meieriprodukter forbundet med vek over tid. Ingen studier fant at magre meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for fedme.

En sammenheng mellom fete meieriprodukter og bedre metabolsk helse – med blodsukker, glukosetoleranse, insulinresistens, metabolsk syndrom og blodlipider som indikatorer - ble funnet i 6

av 11 studier. Tre fant ingen signifikant sammenheng mens én retrospektiv fant en sammenheng mellom fete meieriprodukter og høyere HbA1c 23 år senere.

Forfatterne konkluderer med at observasjonsstudier ikke støtter hypotesen om at fete meieriprodukter er forbundet med mer fedme eller kardiometabolsk risiko. De mener imidlertid også at det er vanskelig å separere effektene av melkefett fra andre næringsstoffer i meieriprodukter i observasjonsstudier.

deGoede og medarbeidere¹³⁸ utførte en systematisk oppsummering og metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av ost på blodlipider og lipoproteiner sammenliknet med andre matvarer. Kun studier med friske voksne ble inkludert. Studier av CLA-fettsyrer i ost ble ikke inkludert, heller ikke studier som kun undersøkte akutte effekter (dvs. endringer etter et enkelt måltid). Endepunkter av interesse var total-, LDL-, HDL- og VLDL-kolesterol, triglyserider, apoA1 og apoB. Studien var finansiert av bransjeorganisasjoner for meieribransjen.

Totalt 12 randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. Studiene var publisert mellom 1978 og 2014. De fleste hadde et overkrysnings-design, dvs. at hver deltaker gjennomførte hver intervensjon. Gjennomsnittlig alder blant deltakerne var mellom 22 og 56 år. Fire studier inkluderte personer med forhøyet kolesterolnivå. Antall deltakere var mellom 4 og 49. Studienes varighet var mellom 2 og 8 uker. Ingen av intervensjonene førte til vektendringer.

Kvantitative metaanalyser ble gjort når det var minst 3 studier som sammenliknet ost med en annen matvare. Dette var kun mulig for sammenlikningen av ost med *smør*. Fem studier med totalt 119 deltakere sammenliknet effekten av ost med smør. Ost ga signifikant lavere totalkolesterol (-5,2 %), LDL-kolesterol (-6,5 %), og HDL-kolesterol (-3,9 %) sammenliknet med smør, men ingen signifikant effekt på triglyserider sammenliknet med smør. Ingen heterogenitet mellom studiene ble observert.

To studier fant at ost senket total-kolesterol og LDL-kolesterol sammenliknet med melk, men endringen var ikke statistisk signifikant.

I fire studier hvor ost ble sammenliknet med tofu økte total- og LDL-kolesterolet signifikant av ost. Tre studier testet effekten av vanlig ost med fettmodifiserte oster med et lavere innhold av mettet fett. I de fettmodifiserte ostene var mettet fett byttet ut med planteoljer. Fettmodifisert ost ga signifikant lavere total- og LDL-kolesterol, bortsett fra i én studie hvor sammensetningen av fettsyrer i det totale kostholdet ikke var signifikant forskjellig.

Én studie fant for øvrig at ost økte totalkolesterol og triglyserider samt senket HDL-kolesterol signifikant sammenliknet med makrell. En annen studie fant at ost økte total- og LDL-kolesterol og samt senket HDL-kolesterol signifikant sammenliknet med eggehvite.

Forfatterne konkluderer med at effektene ost har på blodlipider kommer an på produktet man sammenlikner ost med. Produkter med en høyere ratio mellom flerumettet og mettet fett, slik som tofu, ser ut til å gi lavere kolesterolnivåer enn vanlig ost. Ost ga imidlertid lavere kolesterol enn smør, som hadde en lik ratio mellom flerumettet og mettet fett. Det er foreløpig for lite evidens for effekter av ost sammenliknet med andre proteinrike matvarer eller meieriprodukter til å trekke konklusjoner, ifølge de Goede og medarbeidere.

Studiene som var inkludert i kunnskapsoppsummeringen og metaanalysen var heterogene med tanke på populasjoner og intervensjoner. Fire av fem studier hvor ost ble sammenliknet med smør var fra Norge eller Danmark, og er derfor relevante for våre forhold.

Det er imidlertid usikkert om ost og smør er "rettferdige" sammenlikninger, da smør som regel ikke *byttes ut* med ost, men er noe mange spiser *i tillegg* til ost. Det kunne vært hensiktsmessig å sammenlikne ost med annet pålegg.

Resultatene kan ikke tolkes slik at ost er kolesterolsenkende eller «godt for kolesterolet», bare at ost er mindre kolesteroløkende enn smør. Det er uklart om de ulike effektene skyldes fettene i osten, eller for eksempel innholdet av kalsium, proteiner eller andre næringsstoffer som også er forskjellig mellom ost og smør.

Meieriprodukter og risiko for diabetes type 2

Tong og medarbeidere¹³⁹ undersøkte sammenhengen mellom meieriprodukter og risiko for diabetes type 2 i en metaanalyse av prospektive kohortstudier. De søkte etter artikler publisert innen april 2010.

Totalt sju kohortstudier ble inkludert i metaanalysen. Seks undersøkte meieriprodukter totalt, tre undersøkte magre og fete meieriprodukter, fire undersøkte spesifikt helmelk og tre undersøkte yoghurt. Studiene var fra USA, Storbritannia, Japan og Kina, hadde til sammen 46 800 deltakere med en gjennomsnittsalder på 50 år, og hadde fra 5 til 25 års oppfølging.

Høyere selvrapportert inntak av meieriprodukter (generelt) var forbundet med signifikant lavere risiko for diabetes type 2. Høyeste inntak var forbundet med 14 prosent lavere risiko sammenliknet med laveste inntak (relativ risiko = 0,86, 95 % konfidensintervall: 0,79-0,92). Det var lite evidens for heterogenitet i resultatet. Ingen enkelt studie påvirket det samlede risikoestimatet betydelig. Sammenhengen var imidlertid kun statistisk signifikant hos kvinner, ikke menn.

Inntak av magre meieriprodukter var også forbundet med signifikant lavere risiko for diabetes type 2: 18 prosent lavere risiko ved høyest vs. lavest inntak. Det var derimot ingen signifikant sammenheng mellom fete meieriprodukter eller med helmelk og diabetes-risiko. Yoghurt var også forbundet med redusert risiko: 17 prosent lavere risiko ved høyest vs. lavest inntak.

En dose-respons-analyse fant at risikoen for type 2-diabetes var redusert med 6 prosent per porsjon totale meieriprodukter, med 10 prosent per porsjon magre meieriprodukter og med 2 prosent per porsjon fete meieriprodukter.

Forfatterne konkluderer med at et høyt inntak av meieriprodukter, i hovedsak magre, er forbundet med lavere risiko for type 2-diabetes.

Det høyeste inntaket av totale meieriprodukter i de inkluderte studiene var fra og med 2-3 porsjoner per dag, mens det høyeste inntaket av helmelk var fra og med to porsjoner i uken. Definisjonen på «meieriprodukter» var uklar og varierende. Meieriprodukter kan også variere i sammensetning fra land til land. Det ble ikke oppgitt noen kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene.

Aune og medarbeidere¹⁴⁰ gjorde en metaanalyse for å undersøke sammenhengen mellom meieriprodukter og risiko for diabetes type 2. Inkluderte studier var prospektive kohortstudier, kasus-kohortstudier eller nøstede kasus-kontrollstudier og publisert inntil juni 2013.

Totalt 17 studier ble inkludert. Av disse ble 15 inkludert i en dose-respons-analyse. De fleste studier var fra USA og Europa, to var fra Asia. Antall deltakere varierte fra rundt 600 til 84 000.

I studier som rapporterte inntak i form av hyppighet (f.eks. antall porsjoner per dag) ble 43 gram brukt som porsjonsstørrelse for ost, 177 gram for totale meieriprodukter og 244 g for melk/yoghurt.

Det var en signifikant motsatt sammenheng mellom inntak av totale meieriprodukter og risiko for type 2-diabetes, basert på 14 studier: et høyt inntak var forbundet med 11 prosent lavere risiko

sammenliknet med et lavt inntak. Det var middels heterogenitet mellom studiene. Per 400 gram høyere inntak var risikoen redusert med 7 prosent. Sammenhengen så ut til å være ikke-lineær, slik at fordelene ved et høyt inntak stort sett ble observert ved å øke fra laveste inntak. Det var ingen ytterligere reduksjon i risiko ved et inntak over 3-400 gram per dag.

For fete meieriprodukter var det ingen signifikant sammenheng med risiko for diabetes type 2 (relativ risiko = 0,96). Det var heller ikke evidens for en ikke-lineær sammenheng.

Det var derimot en signifikant, motsatt sammenheng mellom magre meieriprodukter og risiko for type 2-diabetes. Høyeste vs. laveste inntak var forbundet med 17 prosent lavere risiko, mens 200 gram/dag høyere inntak per dag var forbundet med 9 prosent lavere risiko. Det var ingen ytterligere fordeler forbundet med å spise mer enn 3-400 gram magre meieriprodukter per dag.

For melk var det ingen signifikant sammenheng med risiko for type 2-diabetes basert på 7 studier, men dette var heterogenitet mellom studiene. Én studie fra Shanghai var med på å svekke sammenhengene betydelig.

Ost var forbundet med signifikant lavere risiko for type 2-diabetes, basert på åtte studier. Per 50 gram høyere inntak var risikoen redusert med 8 prosent. Det var ingen signifikant ytterligere risikoreduksjon ved inntak av mer enn 50 gram ost per dag.

Yoghurt var også forbundet med signifikant lavere risiko, basert på sju studier. Høyeste inntakskategori var forbundet med 14 prosent lavere risiko sammenliknet med laveste inntakskategori. Det var imidlertid ingen ytterligere risikoreduksjon knyttet til mer enn 120-140 gram yoghurt per dag.

Når det gjelder andre enkeltprodukter fant enkelte studier at et høyt inntak av lett- eller skummet melk var knyttet til lavere risiko (11 prosent lavere risiko per 200 gram per dag). To studier fant det samme for fermenterte meieriprodukter og is krem, mens ingen signifikante sammenhenger ble funnet for helmelk, cottage cheese, fløte, rømme eller sherbet. For helmelk var det imidlertid indikasjon på en ikke-lineær sammenheng – det var en skarp økning i risiko når inntaket var 40-50 gram per dag sammenliknet med et lavere inntak.

Forfatterne konkluderer med at et høyt inntak av meieriprodukter er forbundet med redusert risiko for diabetes type 2, spesielt når det gjelder magre meieriprodukter, lett-/skummetmelk, ost og yoghurt.

Funnet av at helmelk økte risikoen for type 2-diabetes ved høye inntak, kan ifølge Aune og medarbeidere tyde på at fettinnholdet i visse meieriprodukter motvirker andre gunstige komponenter. Samtidig var det redusert risiko for diabetes type 2 ved et høyere inntak av ost og yoghurt, som generelt er fettere enn helmelk. Kun én av de inkluderte studiene korrigererte for feil i måling av matvareinntaket.

Risikoestimatene for magre meieriprodukter var overens med Tong og medarbeideres navnte metaanalyse fra 2011, men Aune og medarbeidere inkluderte flere studier.

Gao og medarbeidere¹⁴¹ gjorde en metaanalyse av populasjonsbaserte kohortstudier av meieriprodukter og risiko for type 2-diabetes. Å undersøke mulige dose-respons-sammenhenger var også et formål. Inkluderte studier var prospektive kohortstudier eller kasus-kohortstudier. Andre typer observasjonsstudier samt kliniske studier og dyrestudier ble ekskludert. Søk etter studier ble gjort til og med mars 2013.

Totalt 16 studier ble inkludert, hvorav 15 prospektive kohortstudier og én kasus-kohortstudie. Seks studier var utført i USA, seks i Europa, de øvrige i Asia og Australia. Alle var publisert mellom 2005 og

2013. Totalt 527 000 personer inngikk i studiene. Studiene ble kvalitetsvurdert og gitt en score fra 0 til 6; kvaliteten var generelt middels.

Når inntaket i originalstudiene var rapportert som porsjoner, ble dette omregnet til 244 g for melk, 43 g for ost og 177 g for totale meieriprodukter.

Et høyt inntak av totale meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko. Høyeste inntakskategori var forbundet med 11 prosent lavere relativ risiko. Per 200 gram høyere inntak var risikoen for diabetes type 2 redusert med 5 prosent. I europeiske studier var imidlertid ikke meieriprodukter forbundet med signifikant lavere risiko. Mesteparten av risikoreduksjonen ble observert ved inntak av opptil 200 gram per dag.

Da de undersøkte magre og fete meieriprodukter, fant de en signifikant lavere risiko for type 2-diabetes forbundet med et høyt inntak av magre, men ikke fete meieriprodukter. Høyeste inntakskategori var forbundet med 19 prosent lavere risiko, og risikoen var redusert med 12 prosent per 200 gram magre meieriprodukter. Mesteparten av risikoreduksjonen ble observert ved inntak av opptil 300 gram magre meieriprodukter per dag.

Inntak av melk generelt var ikke signifikant forbundet med risiko, men mager melk var forbundet med lavere risiko: 17 prosent lavere risiko per 200 ml mager melk. Helmelk var forbundet med så vidt signifikant 12 prosent høyere risiko for type 2-diabetes.

Inntak av yoghurt var forbundet med signifikant lavere risiko for type 2-diabetes, med 15 prosent lavere risiko i høyeste inntakskategori sammenliknet med den laveste.

Inntak av ost var også forbundet med signifikant lavere risiko. Høyeste inntakskategori var forbundet med 18 prosent lavere risiko enn lavest inntak. Per 30 gram ost var det 20 prosent lavere risiko.

Forfatterne konkluderer med at meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for type 2-diabetes, at denne sammenhengen var signifikant for magre melkeprodukter og mager melk, ost og yoghurt, og at sammenhengen mellom meieriprodukter og type 2-diabetes var ikke-lineær.

Det var få studier som skilte mellom magre og fete meieriprodukter, for eksempel bare 3 av 14 studier av melk. De motstridende sammenhengene mellom diabetes og mager vs. helmelk skyldes kanskje andre faktorer enn fettinnholdet som sådan, ettersom både ost og yoghurt var forbundet med lavere risiko.

Det var ikke en signifikant sammenheng mellom meieriprodukter og type 2-diabetes i de europeiske studiene. Én mulig forklaring på dette er at selv personer i laveste inntakskategori i noen europeiske studier spiste/drakk mer enn 200 gram per dag, noe som kanskje var tilstrekkelig for å redusere risiko. Metaanalysen fant at et inntak av mer enn 200 gram/dag ikke var knyttet til ytterligere redusert risiko.

I 2014 gjorde **Chen og medarbeidere** en ny metaanalyse om meieriprodukter og diabetes type 2 for å oppdatere Aune og Gao og medarbeideres metaanalyser fra 2013. De inkluderte oppdaterte data fra de store amerikanske *Health Professionals' Follow-Up Study* (HPFS) og *Nurses' Health Study* (NHS), og ønsket dessuten å undersøke undergrupper av meieriprodukter nærmere.

De undersøkte om det hadde kommet nyere litteratur mellom juni og oktober 2013, etter Aune og Gao og medarbeideres studier ble publisert. Kun én ny studie ble funnet og inkludert sammen med studiene fra de tidligere metaanalyse. Totalt 11 prospektive studier for meieriprodukter generelt og 6 for yoghurt ble inkludert.

Inntak av totale meieriprodukter var ikke signifikant forbundet med risiko for diabetes type 2. Hver porsjon meieriprodukter (å 177 gram) var forbundet med to prosent lavere risiko, noe som ikke var

statistisk signifikant. Det var imidlertid stor heterogenitet mellom studiene. Ekskludering av to studier som ikke kontrollerte for bl.a. energiinntak, reduserte heterogeniteten, men endret ikke risikoestimatet vesentlig. I studier som varte i opptil 10 år, men ikke lenger, var totale meieriprodukter marginalt forbundet med lavere risiko.

Inntak av yoghurt var derimot signifikant forbundet med risiko for diabetes type 2. Per porsjon yoghurt (244 ml) var risikoen redusert med 18 prosent. Sammenhengen var signifikant i både kortere og lengre studier, men det var signifikant heterogenitet mellom studiene.

I de oppdaterte Health Professionals' og Nurses' Health-studiene var det ingen signifikant sammenheng mellom totale meieriprodukter og diabetes type 2. Det var derimot en konsekvent sammenheng mellom yoghurt og lavere risiko i disse.

Forfatterne konkluderer med at det kan være en marginalt lavere risiko for diabetes type 2 ved et høyere inntak av meieriprodukter, men at inntak av yoghurt er mer konsekvent forbundet med lavere risiko.

Resultatene støtter altså ikke helt Gao og medarbeidere, som fant at totale meieriprodukter var forbundet med signifikant lavere risiko (5 prosent per 200 gram), eller Aune og medarbeidere, som fant 11 prosent lavere risiko for diabetes type 2 hos de som hadde høyest inntak av meieriprodukter.

Studien brukte mye av den samme metodologien som Aune og Gao, men selve analysestrategien er dårlig beskrevet. I motsetning til de tidligere metaanalysene skiller Chen og medarbeidere ikke mellom magre og fete meieriprodukter. Både Aune og Gao og medarbeidere fant som nevnt at kun magre meieriprodukter og mager melk var forbundet med signifikant lavere risiko.

Forklaringen på sammenhengen mellom yoghurt og type 2-diabetes kan ifølge forfatterne være probiotika i yoghurt, kanskje også en beskyttelse mot vektøkning.

Morio og medarbeidere undersøkte sammenhenger mellom insulinresistens eller diabetes type 2 og inntak av mettet fett (se ovenfor) eller melkefett/fete meieriprodukter. De gjorde en systematisk litteraturgjennomgang av primært prospektive kohortstudier eller kliniske studier av voksne. Inntak av fete meieriprodukter eller melkefett kunne være selvrapportert eller antatt ut ifra fettsyrer i blod som er biomarkører på inntak av bl.a. melkefett (fettsyrene C15:0 og trans-palmitoleinsyre).

Totalt 19 studier av meieriprodukter eller melkefett ble inkludert, hvorav 16 observasjonsstudier og tre intervensjonsstudier. Alle studier var publisert på 2000-tallet.

I fem av de prospektive kohortstudiene var inntak av totale meieriprodukter forbundet med lavere risiko for type 2-diabetes, og én fant en signifikant lavere risiko kun hos kvinner. Fem andre fant ingen signifikant sammenheng. Én studie fant en sammenheng mellom inntak av meieriprodukter og senere høyere nivåer av HbA1c.

Det var ingen signifikant sammenheng mellom fete meieriprodukter og risiko for type 2-diabetes i fire observasjonsstudier. I én studie var et høyere inntak i ungdomsårene forbundet med lavere risiko senere i livet. To prospektive kohortstudier og to kasus-kontroll-studier fant en sammenheng mellom andelen C15:0 og C17:0 (som er fettsyrer i blant annet melk) i blodet og lavere risiko. Én studie av menn fant en sammenheng mellom inntak av helmelk og økt risiko for diabetes, men andre studier fant ingen økt risiko forbundet med inntak av ost.

De tre inkluderte intervensjonsstudiene fant noe gunstige effekter av meieriprodukter på markører på insulinresistens og risikofaktorer diabetes type 2, men én av dem fant ingen effekt av å øke inntaket av fete meieriprodukter i én måned sammenliknet med et redusert inntak.

Forfatterne konkluderer med at fete meieriprodukter trolig ikke er knyttet til økt risiko for type 2-diabetes eller insulinresistens, men at de kan være knyttet til redusert risiko.

De nevner imidlertid at andre komponenter i fete meieriprodukter enn melkefett som sådan kan forklare noe av sammenhengen med lavere risiko for diabetes, noe som har blitt mindre undersøkt. Eksempler er mineraler, bioaktive peptider, vitamin D og probiotika. En direkte sammenheng mellom biomarkører på melkefett og redusert risiko har også vært funnet, men disse biomarkørene reflekterer ikke kun melkefett alene. Forfatterne viser også til at melkeprodukter øker insulinutskillelse, til tross for å ha lav glykemisk indeks, men at dette er knyttet til aminosyrer, ikke fettsyrer i melkeproduktene.

Gijsbers og medarbeidere¹⁴² gjorde en metaanalyse av prospektive kohortstudier som undersøkte sammenhenger mellom selvrappertert inntak av meieriprodukter og risiko for diabetes type 2. De inkluderte studier av voksne (minst 20 år) hvor inntak av meieriprodukter var en hovedeksponering.

Litteratursøket ble gjort i april 2015. Metodene tilsvarte metaanalysene av Soedamah-Muthu^{122, 135}. I tillegg til å undersøke sammenhenger mellom diabetes og totale meieriprodukter, ble det gjort metaanalyser av spesifikke typer dersom det var minst tre studier tilgjengelig. Dose-respons-sammenhenger ble også undersøkt. Som i andre metaanalyser ble porsjonsstørrelser definert som 177 gram for totale meieriprodukter, 244 gram for melk eller yoghurt, 43 gram for ost og 25 gram for fløte.

Totalt 22 studier av 23 populasjoner ble inkludert. De var publisert mellom 2005 og 2015. To av studiene var kasus-kohort-studier. Studiene omfattet totalt over 579 000 personer og 43 000 tilfeller av diabetes. Oppfølgingstiden varierte fra i gjennomsnitt 2,6 til 30 år. Gjennomsnittlig alder blant deltakerne var 36 år eller eldre. Studiene ble kvalitetsvurdert iht. Newcastle-Ottawa-skalaen og 14 studier hadde en kvalitetsscore på minst 7.

Medianinntak av meieriprodukter varierte fra 111 til 400 gram. I asiatiske studier var medianinntaket lavere og maksimalt 171 gram. Melk utgjorde mesteparten av meieriproduktene (medianinntak 62-331 gram/dag). Inntaket av magre var høyere enn fete meieriprodukter. Inntak av meieriprodukter ble undersøkt ved mer enn ett tidspunkt i bare tre av studiene.

Det var en knapp redusert risiko for type 2-diabetes forbundet med inntak av totale meieriprodukter. Per 200 gram per dag var risikoen redusert med 3 prosent. Studier fra Asia viste sterkere risikoreduksjoner (-15 % risiko per 200 gram/dag), men dette var ikke statistisk signifikant. Europeiske studier viste derimot ingen signifikante sammenhenger. Studier som ikke kontrollerte for viktige konfunderende variabler fant sterkere, men ikke statistisk signifikante, resultater.

Inntak av magre meieriprodukter (13 studier) var forbundet med 4 prosent lavere risiko for type 2-diabetes for hver 200 gram per dag, dette var så vidt statistisk signifikant (95 % konfidensintervall -8 – 0, p = 0,072). I populasjoner over 60 år, og i studier med 6-10 års oppfølgingstid, var sammenhengene sterkere og statistisk signifikante (hhv. 16 og 12 % lavere risiko per 200 gram/dag).

Inntak av fete meieriprodukter (13 studier) var ikke forbundet med signifikant risiko. Melk (11 studier) var heller ikke signifikant forbundet med risiko. Subgruppeanalyser fant en antydning til en økt risiko i europeiske studier og i studier som kontrollerte for viktige konfunderende variabler (3 prosent høyere risiko). I asiatiske studier var melk derimot forbundet med *lavere* risiko (13 prosent per 200 ml per dag).

Da de så på sammenhenger med spesifikt mager melk eller helmelk, fant de ingen signifikante forskjeller. Studier med oppfølgingstid på mer enn 10 år, og studier som kontrollerte for viktige konfunderende variabler, fant en liten økning i risiko knyttet til mager melk (3 prosent økt risiko per 200 ml/dag). I amerikanske studier var det en direkte sammenheng mellom inntak av helmelk og risiko for diabetes (11 prosent økt risiko per 200 ml), mens to studier med yngre (under 50 år) også fant en signifikant økt risiko forbundet med helmelk (10 prosent økt per 200 ml).

Inntak av fløte var ikke forbundet signifikant mer risiko (per 5 gram per dag).

Det var ingen signifikant sammenheng mellom inntak av fermenterte meieriprodukter generelt og risiko for diabetes. Det var en antydning til en risikoreduksjon på 12 prosent av et inntak av høyst 40 gram fete, men ikke magre, fermenterte meieriprodukter. Ingen signifikant sammenheng ble funnet med ost. Studier som kun inkluderte menn fant en 5 prosent økt risiko per 10 gram ost per dag, men dette var basert på kun to studier.

Inntak av yoghurt var forbundet med signifikant lavere risiko for diabetes type 2, men sammenhengen var ikke lineær. Et inntak av rundt 80 gram yoghurt per dag var forbundet med 14 prosent lavere risiko ($p < 0,001$) sammenliknet med 0 gram, men det ble ikke sett ytterligere risikoreduksjon ved høyere inntak. Sammenhengene mellom yoghurt og diabetes var sterkere i studier med eldre personer og i studier med kun kvinner.

Iskrem var også forbundet med signifikant lavere risiko: et inntak av 10 gram per dag (om lag en spiseskje) var forbundet med 19 prosent lavere risiko sammenliknet med 0 gram per dag. Inntak av mer enn 10 gram per dag var imidlertid ikke forbundet med ytterligere redusert risiko. Sherbet (sorbet-lignende dessert med melk) var ikke signifikant forbundet med risiko.

Forfatterne konkluderer med at meieriprodukter generelt, og magre meieriprodukter spesielt, er lineært forbundet med lavere risiko for diabetes type 2; at yoghurt og iskrem er ikke-lineært forbundet med lavere risiko; og at fete meieriprodukter, ost, fløte og sherbet ikke er forbundet med økt eller redusert risiko. Forfatterne mener imidlertid at sammenhengene må tolkes varsomt, og at de bør bekreftes i randomiserte kontrollerte studier.

Mesteparten av den reduserte risikoen av meieriprodukter kan ifølge forfatterne tilskrives magre meieriprodukter. De viser til Aune og medarbeidere (se over), som i sin metaanalyse fant en 9 prosent lavere risiko per 200 gram magre meieriprodukter.

At risikoen ble vist å være lavere i asiatiske studier enn i vestlige kan skyldes ulike mengder og typer meieriprodukter, og kanskje ulike bruksområder. Inntaket av meieriprodukter kan være så høyt i gruppene med "lave" inntak i vestlige studier til at en ikke kan påvise en fordel av høyere inntak. Fraværet av sammenhenger i studier med lenger enn 10 års oppfølgingstid kan skyldes endringer i inntak av meieriprodukter over tid. Chen og medarbeidere fant derimot heller ingen sammenheng i tre studier hvor inntaket ble oppdatert hvert 4. år.

Funnene om yoghurt støtter metaanalysene av Aune, Chen og Gao og medarbeidere. Forfatterne mener denne sammenhengen også er biologisk plausibel, med mulig gunstige effekter av bakteriekulturer og vitamin K2. Det var likevel ingen sammenheng mellom ost, som også er rik på vitamin K2, og risiko for diabetes. Det var ikke mulig å skille mellom naturell og sukkerholdig yoghurt. Forfatterne viser til at 76 prosent av all yoghurt som spises i USA er mager eller fettfri. Likeledes var 70 prosent av yoghurten som ble spist i PREDIMED-studien fra Spania fettfri.

Den kanskje overraskende sammenhengen med iskrem ble også vist i Aune, Chen og Gao og medarbeideres metaanalyser. Dette kan skyldes «motsatt kausalitet» da personer som nylig har fått

påvist f.eks. risiko for økt risiko for metabolsk syndrom, kanskje slutter å spise iskrem. I de inkluderte studiene var dessuten variasjonen i inntaket lav, og varierte fra 0 til 30 gram per dag. Iskreminntaket kan også lett bli feilrapportert.

Nesten alle studier kontrollerte for total energiinntak og BMI. Resultatene forutsetter med andre ord at meieriprodukter ikke går utover energibalansen.

Spisefett og risiko for hjerte- og karsykdom

Pimpin og medarbeidere¹⁴³ gjorde en systematisk litteraturgjennomgang og metaanalyse av studier som undersøkte inntak av smør og langsiktig risiko for hjerte- og karsykdom, diabetes og dødelighet. De inkluderte prospektive kohortstudier med voksne, generelt friske deltakere og minst 3 måneders oppfølgingstid. Studier hvor bare kostholdsmønstre og risiko ble rapportert, og ikke spesifikt inntak av smør, ble ekskludert.

For å estimere risiko forbundet med smør ble resultatene fra hver studie som justerte for flest mulig kovariater, men ikke potensielle medierende faktorer (slik som kolesterolnivå), inkludert dersom det var mulig.

Risikoen ved både høyt vs. lavt inntak og dose-responsammenhenger ble undersøkt. Én porsjon ble antatt å være 14 gram smør.

Totalt 9 studier, med 15 populasjoner og 636 000 personer, ble inkludert. Gjennomsnittlig alder ved baseline i studiene var fra 44 til ca. 71 år. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var fra 10 til 23 år. De fleste studier undersøkte deltakernes kosthold kun ved baseline, som regel på 1980- og 90-tallet. Ett unntak var én studie av tre amerikanske kohorter (NHS I og II og HPFS), hvor kostholdsdata ble oppdatert hvert 4. år. Gjennomsnittlig inntak av smør varierte fra 4,5 til 46 gram per dag.

For total dødelighet (2 studier) var hver porsjon smør forbundet med bare én prosent høyere risiko. Sammenhengen var riktignok statistisk signifikant.

Det var ingen sammenheng mellom inntak av smør, i porsjoner per dag, og risiko for hjerte- og karsykdom totalt, hjerneslag eller koronar hjertesykdom (4 studier). Det var ikke evidens for en ikke-lineær sammenheng.

Inntak av smør var forbundet med en liten, men signifikant lavere risiko for diabetes type 2 (4 studier), med 4 prosent lavere risiko per porsjon per dag.

Forfatterne konkluderer med at smør har relativt små eller nøytrale sammenhenger med langtids helsetilstand. De mener likevel at smør må vurderes opp mot hva det evt. byttes ut med: smør kan være bedre enn loff og sukker, mens planteoljer (f.eks. oliven- og rapsolje) og margarin kan være bedre valg enn smør.

Det var ikke mulig å gjøre subgruppeanalyser. Én studie fant for eksempel en sammenheng mellom smør og økt dødelighet kun blant kvinner, mens dataene for både menn og kvinner ble slått sammen i Pimpins metaanalyse.

Metaanalysen kunne ikke ta høyde for endringer i inntak over tid. Det er ikke usannsynlig at personer som spiste mye smør på 1980-tallet etter hvert byttet det ut med andre fettyper. Pimpin og medarbeidere sammenlikner heller ikke smør direkte med annet fett. De som spiste smør i de eldre studiene spiste kanskje lite margarin, som på den tiden var rikt på transfett, men ville kanskje hatt en annen risiko dersom smør ble sammenliknet med myk margarin eller olje (noe som vist i én studie som ikke var inkludert i metaanalysen¹⁴⁴). Én av de inkluderte studiene i metaanalysen fant at inntak av olivenolje sammenliknet med smør var forbundet med lavere risiko for diabetes. På den annen

side fant en av de andre (fra Finland) at margarin og olje, men ikke smør, var forbundet med økt risiko for diabetes. Undersøkelsen av kostholdet ble i den studien imidlertid gjort på 1960-tallet.

I flere studier var resultatene justert for serumkolesterol eller hyperkolesterolemi, selv om Pimpin og medarbeidere forsøkte å unngå dette. Dette kan ha påvirket sammenhengene mellom smør og risiko for hjerte- og karsykdom. Én finsk undersøkelse, som ikke var inkludert i metaanalysen da den kun foreligger på finsk, fant et inntak av smør var forbundet med økt risiko, men at dette til dels var mediert av LDL-kolesterol¹⁴⁵.

Effekt av spisefett på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Fattore og medarbeidere¹⁴⁶ undersøkte effektene av å bytte ut *palmeolje* med andre typer fett med henblikk på biomarkører (blodlipider) for hjerte- og karsykdomsrisiko. De gjorde en systematisk gjennomgang og metaanalyse av kontrollerte intervensjonsstudier hvor et palmeolje-, palmitinsyre- eller palmeoleinrikt kosthold ble sammenliknet med et kontrollkosthold med andre fettsyrer etter minst 2 uker.

Totalt 49 studier som var publisert innen mai 2013 ble inkludert. De 49 studiene inkluderte rundt 1500 personer fra 16 til 70 år. 10 av studiene var fra Malaysia, en stor produsent av palmeolje. 19 av studiene var også sponset av Malaysian Palm Oil Board. Kunnskapsoppsummeringen var delvis finansiert av en produsent av sjokolade og snacks, som ofte bruker palmeolje som ingrediens.

Palmeolje førte til signifikante økninger i serum-totalkolesterol (vektet gjennomsnittlig forskjell + 0,37 mmol/l), LDL-kolesterol (+ca. 0,28 mmol/l), HDL-kolesterol (+0,1 mmol/l) og ratio LDL-/HDL-kolesterol (+ 0,56), sammenliknet med den mettede fettsyren *stearinsyre* (C18:0). Nivåene av VLDL-kolesterol, triglyserider eller ratio total-/HDL-kolesterol ble ikke signifikant påvirket av palmeolje.

Palmeolje førte til signifikante reduksjoner av total- og HDL-kolesterol samt apolipoprotein A1 sammenliknet med *myristinsyre* (C14:0) og *laurinsyre* (C12:0), men påvirket ikke LDL-kolesterol, apoB eller ratio LDL-/HDL-kolesterol signifikant.

Sammenliknet med *enumettet fett* førte palmeolje derimot til økt LDL-kolesterol (+ ca. 0,28 mmol/l), apoB og HDL-kolesterol. Palmeolje økte også totalkolesterol, apoB og apoA1 signifikant sammenliknet med *flerumettet fett*.

Subgruppeanalyser viste at effektene var sterkere for eldre deltakere når det gjelder total- og LDL-kolesterol og når intervensjonsdiettene var rike på fett generelt. Effekten av å bytte ut palmeolje med enumettet og flerumettet fett var også svakere blant personer med normalt kolesterol og i andre områder enn i Asia.

Forfatterne konkluderer med at utbytting av palmeolje med annet fett har både gunstige og ugunstige effekter på kardiovaskulære risikofaktorer. Sammenliknet med transfett hadde palmeolje bare gunstige effekter.

Forfatterne påpeker imidlertid at diettene som ble testet var svært forskjellige fra studie til studie. De fant også at studier fra Asia fant en svakere effekt av palmeolje, noe som kan skyldes at det generelle fettinntaket var lavt i disse studiene.

Ett år senere publiserte **Sun og medarbeidere**¹⁴⁷ en metaanalyse av kliniske studier som undersøkte effekten av palmeolje sammenliknet med oljer med mye umettet fett på blodlipider. Intervensjonene som ble testet var inntak av palmeolje eller palmeolein i form av matolje eller som en del av

matretter. De hadde en varighet på minst to uker. Studier hvor palmestearin, palmekjerneolje, rød palmeolje eller en kombinasjon av palmeolje og annet mettet fett ble ikke inkludert.

30 studier ble inkludert i de kvalitative og kvantitative analysene. I 27 av disse ble palmeolje sammenliknet med vegetabilsk olje med lite mettet fett. Estimert inntak av palmeolje varierte fra 12-43 prosent av energiinntaket (ofte i form av flytende dietter). I ni studier ble palmeolje sammenliknet med delvis herdet fett (rikt på transfettsyrer) mens to studier sammenliknet palmeolje med smør og smult.

Sammenliknet med *vegetabilsk olje* førte palmeolje til signifikant høyere total kolesterol (+0,35 mmol/l), LDL-kolesterol (+0,23 mmol/l) og høyere HDL-kolesterol (+0,02 mmol/l). Økningene i LDL-kolesterol var lavere enn det som ble estimert basert på fettstyreinntak, mens økningene i HDL-kolesterol var som forventet. Palmeolje økte LDL-kolesterol mest sammenliknet med saflorolje og solsikkeolje.

Det var større effekter på LDL-kolesterol i studier som ikke var industri-sponset, i randomiserte studier, i studier med høyere kvalitet og i studier som tok hensyn til om deltakerne fulgte protokollen. Mye av forskjellen mellom industri- og ikke-industrisponsete studier kunne forklares med mengden olje. Når oljen utgjorde mer enn 30 prosent av energiinntaket, økte LDL-kolesterol med 0,63 mmol/l av palmeolje, mens når oljen utgjorde mindre enn 25 prosent av energiinntaket økte LDL-kolesterol med bare 0,06 mmol/l.

Sammenliknet med *transfett* førte palmeolje til signifikant høyere HDL-kolesterol, mens total- og LDL-kolesterol eller triglyserider ikke ble signifikant endret. Palmeolje økte imidlertid LDL-kolesterol i studier fra vestlige land, mens det motsatte ble funnet i asiatiske studier. I de asiatiske studiene var energiinntaket fra transfett høyere.

Sammenliknet med *smør og smult* endret ikke palmeolje LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, total kolesterol eller triglyserider signifikant.

Forfatterne konkluderer med at palmeolje øker kolesterolnivåene sammenliknet med andre vegetabiliske oljer med lite mettet fett og at palmeolje har samme effekter på LDL-kolesterol som animalsk fett. At palmeolje ikke økte eller senket LDL-kolesterol sammenliknet med animalsk fett, som også er rikt på palmitinsyre, kan tyde på at plasseringen av palmitinsyre i triglyseridmolekylet ikke er avgjørende. De mener derfor at mettet fett, slik som palmeolje, bør byttes ut med umettet fett. De estimerer at økningen av LDL-kolesterol av å bruke palmeolje i stedet for andre oljer øker risikoen for koronar hjertesykdom med 6 prosent.

Forskjellen på denne metaanalysen og Fattore og medarbeideres er bl.a. at Sun og medarbeidere ikke inkluderte rød palmeolje som intervensjon eller andre oljer med mye palmitinsyre. Fattore og medarbeidere kvalitetsvurderte heller ikke studiene. Flere av de inkluderte studiene hadde lav kvalitetsscore. Bedre studier rapporterte større effekter på LDL-kolesterol.

Huth og medarbeidere¹⁴⁸ undersøkte helseeffektene av planteoljer med et høyt innhold av oljesyre (dvs. olivenolje og oljesyrerik solsikke-, saflor- og rapsolje) sammenliknet med andre oljer og fett. De gjorde en kunnskapsoppsummering av kontrollerte studier hvor mettet fett, transfett eller flerumettet fett ble sammenliknet med oljesyre fra planteoljer. Studiene varte i minst tre uker. Endringer i blodlipider var endepunktet som ble undersøkt.

Totalt ble 20 studier som sammenliknet oljesyrerik olje med mettet fett, 4 studier som sammenliknet med transfett og 11 studier som sammenliknet med omega-6 inkludert. Innhold av oljesyre i intervensjonsoljene var mellom 71-79 %. Innholdet av mettet fett i disse var 6-16 %. Alle dietter hadde mer enn 30 E% totalt fett.

Alle studier fant at oljesyrerike oljer senket total- og LDL-kolesterol sammenliknet med mettet fett (f.eks. palmeolje). Vektet gjennomsnittlig reduksjon var hhv. 8 og 10 prosent og apolipoprotein B ble senket med i snitt 8 prosent. Effektene var litt større blant deltakere med moderat høyt kolesterol. De fleste studier fant ingen effekt på HDL-kolesterol, mens triglyserider ble redusert med 3 prosent i gjennomsnitt. Reduksjon i ratio total-/HDL-kolesterol var rundt 6 prosent.

Oljesyrerike oljer hadde også gunstige effekter på disse endepunktene sammenliknet med transfett, mens ingen signifikante forskjeller ble funnet når de ble sammenliknet med flerumettet fett.

Forfatterne konkluderer med at utbytting av fett med høyt innhold av mettet fett eller transfett med oljesyrerike oljer eller oljer med mye flerumettet fett vil være gunstig for lipider og lipoproteiner i blodet, og følgelig for hjarterisiko. Bortsett fra olivenolje er imidlertid ikke oljesyrerik saflor-, solsikke- eller rapsolje matoljer som er kommersielt lett tilgjengelig.

Referanser

1. Matportalen. Mindre transfett i norsk kosthold. Helsedirektoratet; 2014 [besøkt 2015 05.08]; http://www.matportalen.no/matvaregrupper/tema/margarin_smor_matolje_ol/mindre_transfett_i_norsk_kosthold.
2. Legrand P, Rioux V. The Complex and Important Cellular and Metabolic Functions of Saturated Fatty Acids. *Lipids*. 2010; 45(10):941-46.
3. EFSA Panel on Dietetic Products N, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*. 2010; 8(3):1461.
4. Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *The Journal of nutrition*. 2005; 135(9):2075-8.
5. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997; 314(7074):112-7.
6. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2002; 75:191-212.
7. Shekelle RB, Shryock AM, Oglesby P, Lepper M, Stamler J, Liu S, et al. Diet, Serum Cholesterol, and Death from Coronary Heart Disease — The Western Electric Study. *N Engl J Med*. 1981; 304:65-70.
8. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation*. 1993; 88(6):2771-9.
9. Kushi LH, Lew RA, Stare FJ, Ellison CR, el Lozy M, Bourke G, et al. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease. The Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med*. 1985; 312(13):811-8. doi:10.1056/NEJM198503283121302.
10. Hegsted DM, Ausman LM. Diet, alcohol and coronary heart disease. *The Journal of nutrition*. 1988; 118:1184-96.
11. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer M, 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.
12. Laaksonen DE, Nyyssönen K, Niskanen L, Rissanen TH, Salonen JT. Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 2005; 165(2):193-9.
13. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012; 380(9841):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2.
14. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 367(22):2089-99. doi:10.1056/NEJMoa1206797.
15. Hps Thrive Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371(3):203-12. doi:10.1056/NEJMoa1300955.
16. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014; 349:g4379. doi:10.1136/bmj.g4379.
17. Berard AM, Dabadie H, Palos-Pinto A, Dumon MF, Darmon M. Reduction of dietary saturated fatty acids correlates with increased plasma lecithin cholesterol acyltransferase activity in humans. *European journal of clinical nutrition*. 2004; 58(6):881-7. doi:10.1038/sj.ejcn.1601890.
18. O'Reilly M, Dillon E, Guo W, Finucane O, McMorrow A, Murphy A, et al. High-Density Lipoprotein Proteomic Composition, and not Efflux Capacity, Reflects Differential Modulation of Reverse Cholesterol Transport by Saturated and Monounsaturated Fat Diets. *Circulation*. 2016; 133(19):1838-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020278.
19. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2015; 36(40):2673-4.
20. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussel; 2017.
21. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute Coronary Events. *Circulation*. 2012; 125(9):1147-56.
22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*. 2014; 114(12):1852-66. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
23. Willett WC. *Nutritional epidemiology*. 3. utg. Oxford: Oxford University Press; 2013.
24. Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. *Testing Treatments - hva virker?* Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
25. 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: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*. 2006; 295(6):655-66.
26. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*. 2006; 295(6):643-54. doi:10.1001/jama.295.6.643.

27. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*. 2006; 295(6):629-42. doi:10.1001/jama.295.6.629.
28. Look Ahead Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
29. Hébert JR, Frongillo EA, Adams SA, Turner-McGrievy GM, Hurley TG, Miller DR, et al. Perspective: Randomized Controlled Trials Are Not a Panacea for Diet-Related Research. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016; 7:423-32.
30. Baker BM, Frantz ID, Keys A, Kinsell LW, Page IH, Stamler J, et al. The National Diet-Heart Study: An initial report. *Jama*. 1963; 185(2):105-6.
31. Satija A, Yu E, Willett WC, Hu FB. Understanding Nutritional Epidemiology and Its Role in Policy. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2015; 6:5-18.
32. Temple J. How reliable are randomised controlled trials for studying the relationship between diet and disease? A narrative review. *The British journal of nutrition*. 2016; 116(3):381-9.
33. Blumberg J, Heaney RP, Huncharek M, Scholl T, Stampfer M, Vieth R, et al. Evidence-based criteria in the nutritional context. *Nutrition reviews*. 2010; 68(8):478-84.
34. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(25):2631-9. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.017.
35. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4):427-36. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
36. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS medicine*. 2012; 9(5):e1001212. doi:10.1371/journal.pmed.1001212.
37. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ*. 2014; 349:g6330.
38. Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorsson T, Riserus U, Uusitupa M, et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food & nutrition research*. 2014; 58. doi:10.3402/fnr.v58.25145.
39. AFSSA. Opinion of the French Food Safety Agency on the update of French population reference intakes (ANCs) for fatty acids Maisons-Alfort: AFSSA; 2010.
40. Anses. Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras. Maisons-Alfort: Anses; 2011.
41. mangerbouger.fr. Les 9 repères. Programme national nutrition santé (PNNS); [besøkt 2017]; www.mangerbouger.fr.
42. Food Safety Authority of Ireland. Scientific Recommendations for Healthy Eating Guidelines in Ireland. Dublin: Food Safety Authority of Ireland; 2011.
43. Tetens I. Evidensgrundlaget for Danske Råd om Kost og Fysisk Aktivitet. Søborg: DTU Fødevareinstituttet; 2013.
44. Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Schweizer Lebensmittelpyramide. Bern: Schweizerische Gesellschaft für Ernährung; 2014.
45. Eidgenössischen Ernährungskommission. Fette in der Ernährung: Aktualisierte Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungskommission. Zürich: Bundesamt für Gesundheit; 2013.
46. National Health and Medical Research Council. Australian Dietary Guidelines. Canberra: NHMRC; 2013.
47. National Health and Medical Research Council. A review of the evidence to address targeted questions to inform the revision of the Australian dietary guidelines. . Canberra: National Health and Medical Research Council; 2011.
48. Smuts C, Wolmarans P. The importance of the quality or type of fat in the diet: a food-based dietary guideline for South Africa. *S Afr J Clin Nutr*. 2013; 26(3):S87-S99.
49. Valtion ravitsemusneuvottelukunta (det nasjonale ernæringsrådet). Terveystä ruoasta: Suomalaiset ravitsemusneuvottelukunta 2014. Tampere: Valtion ravitsemusneuvottelukunta; 2014.
50. Embætti landlæknis. Ráðleggingar um mataræði fyrir fullorðna og börn frá tveggja ára aldri. Reykjavík: Embætti landlæknis; 2014.
51. Embætti landlæknis. Grundvöllur ráðlegginga og ráðlagðir dagskammtar næringarefna. Reykjavík: Embætti landlæknis; 2014.
52. Ministry of Health of Brazil. Dietary Guidelines for the Brazilian Population. Brasilia: Ministry of Health of Brazil; 2015.
53. DGE. 10 guidelines of the German Nutrition Society (DGE) for a wholesome diet. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.; 2013 [besøkt 2017 Mars]; <https://www.dge.de/index.php?id=322>.
54. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015; 67:141-204.
55. DGE. Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2015.
56. Deutsche Gesellschaft für Ernährung. Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2013.

57. Dinter J, Boeing H, Leschik-Bonnet E, Wolfram G. Fat intake and prevention of selected nutrition-related diseases. Summary of the revised version (2015) of the evidence-based fat guideline of the German Nutrition Society (DGE). *Ernahrungs Umschau*. 2015; 63(5):104-9.
58. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Haag: Gezondheidsraad; 2015.
59. Stichting Voedingscentrum Nederland. Richtlijnen Schijf van Vijf. Haag: Stichting Voedingscentrum Nederland; 2016.
60. Kromhout D, Spaaij CJK, de Goede J, Weggemans RM, Committee Dutch Dietary Guidelines 2015. The 2015 Dutch food-based dietary guidelines. *European journal of clinical nutrition*. 2016; 70(8):869-78.
61. Ministry of Health. Food and Nutrition Guidelines for Healthy Children and Young People (Aged 2–18 years): A background paper. Partial revision February 2015. . Wellington: Ministry of Health; 2015.
62. Ministry of Health. Eating and Activity Guidelines for New Zealand Adults. Wellington; 2015.
63. Ministry of Health. Healthy eating, active living: Food and activity advice for adults from 19 to 64 years. Wellington; 2015.
64. U. S. Department of Health and Human Services, Agriculture USDo. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. Washington, D. C.; 2015.
65. U. S. Department of Health and Human Services, U. S. Department of Agriculture. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: U. S. Department of Health and Human Services; 2015.
66. Skeaff CM, Miller J. Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective Cohort and Randomised Controlled Trials. *Ann Nutr Metab*. 2009; 55:173-201.
67. Siri-Tarino P, Sun Q, Hu F, Krauss R. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(3):535-46. doi:10.3945/ajcn.2009.27725.
68. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014; 160(6):398-406. doi:10.7326/m13-1788.
69. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012; 5Cd002137. doi:10.1002/14651858.CD002137.pub3.
70. 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 medicine*. 2010; 7(3):10.
71. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014; 130(18):1568-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010236.
72. Jakobsen M, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 89(5):1425-32.
73. Livsmedelsverket. Hitta ditt sätt - Att äta grönnare, lagom mycket och röra på dig. Uppsala: Livsmedelsverket; 2015.
74. Ministerium Frauen Gesundheit. Die Österreichische Ernährungspyramide. 2017 [besøkt 16. april 2017]; <http://www.bmgf.gv.at/home/Ernaehrungspyramide>.
75. Public Health England. From Plate to Guide: What, why and how for the eatwell model. London: Public Health England; 2016.
76. SACN. SACN Carbohydrates and Health Report. London: Public Health England; 2015.
77. FAO. Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation. Roma: Food And Agriculture Organization of The United Nations; 2010.
78. NICE. Cardiovascular disease prevention - Public health guideline: National Institute for Health and Care Excellence 2010.
79. NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical Guideline 181. NICE: NICE; 2014 [updated September 2016]; <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
80. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32(14):1769-818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158.
81. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39):2999-3058.
82. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
83. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
84. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, et al. 2013 Report on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. Full Work Group Report Supplement: ACC/AHA; 2014.
 85. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract*. 2013; 19 Suppl 31-82. doi:10.4158/EP13155.GL.
 86. Vannice G, Rasmussen H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014; 114(1):136-53. doi:10.1016/j.jand.2013.11.001.
 87. JBS3. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014; 100(Suppl. 2):ii1-67.
 88. Hunter JE, Zhang J, Kris-Etherton PM. Cardiovascular disease risk of dietary stearic acid compared with trans, other saturated, and unsaturated fatty acids: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(1):46-63.
 89. Watts GF, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(2):202-09.
 90. Hu FB, Stampfer M, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *The American journal of clinical nutrition*. 1999; 70:1001-8.
 91. Kromhout D, Menotti B, Bloemberg C, Aravanis H, Blackburn R, Buzina AS, et al. Dietary Saturated and transFatty Acids and Cholesterol and 25-Year Mortality from Coronary Heart Disease: The Seven Countries Study. *Preventive medicine*. 1995; 24(3):308-15.
 92. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, Davis JM. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2010; 104(11):1586-600. doi:10.1017/S0007114510004010.
 93. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994; 308:367-73.
 94. Frantz ID, Jr., Dawson EA, Ashman PL, Gatewood LC, Bartsch GE, Kuba K, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*. 1989; 9(1):129-35.
 95. Canner PL, Halperin M. Implications of findings in the coronary drug project for secondary prevention trials in coronary heart disease. The coronary; drug project research group. *Circulation*. 1981; 63(6):1342-50.
 96. Broste KS. Lifetable Analysis of the Minnesota Coronary Survey [Masteroppgave]. Minnesota: University of Minnesota; 1981.
 97. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(3):497-99.
 98. Scarborough P, Rayner M, van Dis I, Norum K. Meta-analysis of effect of saturated fat intake on cardiovascular disease: overadjustment obscures true associations. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 92(2):458-59.
 99. Siri-Tarino P, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. *Current atherosclerosis reports*. 2010; 12(6):384-90.
 100. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthapein B, Majchrzak-Hong SF, Faurot K, Suchindran CM, et al. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346:e8707.
 101. Jakobsen M, Overvad K, Dyerberg J, Schroll M, Heitmann BL. Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease: Possible Effect Modification by Gender and Age. *Am J Epidemiol*. 2004; 160(2):141-49.
 102. Tucker KL, Hallfrisch J, Qiao N, Muller D, Andres R, Fleg JL. The Combination of High Fruit and Vegetable and Low Saturated Fat Intakes Is More Protective against Mortality in Aging Men than Is Either Alone: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of nutrition*. 2005; 135(3):556-61.
 103. Mann J, Appleby P, Key T, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart*. 1997; 78(5):450-55.
 104. Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, et al. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145(10):876-87.
 105. Wallstrom P, Sonestedt E, Hlebowicz J, Ericson U, Drake I, Persson M, et al. Dietary fiber and saturated fat intake associations with cardiovascular disease differ by sex in the Malmo Diet and Cancer Cohort: a prospective study. *PloS one*. 2012; 7(2):e31637. doi:10.1371/journal.pone.0031637.
 106. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, et al. Response to Letters Regarding Article, "Dietary Linoleic Acid and Risk of Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies". *Circulation*. 2015; 132(3):e23.
 107. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015; 351:h3978. doi:10.1136/bmj.h3978.
 108. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 6Cd011737. doi:10.1002/14651858.cd011737.

109. Neuhouser ML, Tinker L, Shaw PA, Schoeller D, Bingham SA, Horn LV, et al. Use of recovery biomarkers to calibrate nutrient consumption self-reports in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol.* 2008; 167(10):1247-59. doi:10.1093/aje/kwn026.
110. Cheng P, Wang J, Shao W, Liu M, Zhang H. Can dietary saturated fat be beneficial in prevention of stroke risk? A meta-analysis. *Neurol Sci.* 2016. doi:10.1007/s10072-016-2548-3.
111. Harcombe Z, Baker JS, DiNicolantonio JJ, Grace F, Davies B. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2016; 3(2):e000409.
112. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Bronstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Annals of nutrition & metabolism.* 2012; 60 Suppl 11-58. doi:10.1159/000335326.
113. Vafeiadou K, Weech M, Sharma V, Yaqoob P, Todd S, Williams CM, et al. A review of the evidence for the effects of total dietary fat, saturated, monounsaturated and n-6 polyunsaturated fatty acids on vascular function, endothelial progenitor cells and microparticles. *The British journal of nutrition.* 2012; 107(3):303-24.
114. Schwingshackl L, Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2013; 113(12):1640-61. doi:10.1016/j.jand.2013.07.010.
115. Santos S, Oliveira A, Lopes C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutrition research (New York, NY).* 2013; 33(9):687-95. doi:10.1016/j.nutres.2013.07.002.
116. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2014; 24(5):495-502.
117. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: WHO; 2016.
118. Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf J. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutrition reviews.* 2016; 74(1):33-47.
119. 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. *The American journal of clinical nutrition.* 2003; 77(5):1146-55.
120. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18):1343-50. doi:10.1056/NEJM200105033441801.
121. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6):393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512.
122. Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, Hu FB, Engberink MF, Willett WC, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *The American journal of clinical nutrition.* 2011; 93(1):158-71. doi:10.3945/ajcn.2010.29866.
123. O'Sullivan TA, Hafekost K, Mitrou F, Lawrence D. Food sources of saturated fat and the association with mortality: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 2013; 103(9):e31-42.
124. Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2014; 24(5):460-9. doi:10.1016/j.numecd.2013.12.006.
125. Qin LQ, Xu JY, Han SF, Zhang ZL, Zhao YY, Szeto IM. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24(1):90-100.
126. Larsson SC, Männistö S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology.* 2009; 20(3):355-60.
127. Larsson SC, Crippa A, Orisini N, Wolk A, Michaëlsson K. Milk Consumption and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015; 7(9):7749-63.
128. Michaëlsson K, Wolk A, Langenskiöld S, Basu S, Lemming EW, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ.* 2014; 349:g6015.
129. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohammed M, et al. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition.* 2016; 115(4):737-50.
130. Chen G-C, Wang Y, Tong X, Szeto IM, Smit G, Li Z-N, et al. Cheese consumption and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of nutrition.* 2016. doi:10.1007/s00394-016-1292-z.
131. Bonthuis M, Hughes MC, Ibiebele TI, Green AC, van der Pols JC. Dairy consumption and patterns of mortality of Australian adults. *European journal of clinical nutrition.* 2010; 64(6):569-77. doi:10.1038/ejcn.2010.45.
132. Goldbohm RA, Chorus AM, Galindo Garre F, Schouten LJ, van den Brandt PA. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: a prospective cohort study in the Netherlands. *The American journal of clinical nutrition.* 2011; 93(3):615-27. doi:10.3945/ajcn.110.000430.
133. de Goede J, Soedamah-Muthu SS, Pan A, Gijsbers L, Geleijnse JM. Dairy Consumption and Risk of Stroke: A Systematic Review and Updated Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(5):e002787.
134. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *J Hum Hypertens.* 2012; 263-13.
135. Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, Engberink MF, Geleijnse JM. Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension.* 2012; 60(5):1131-7.

136. Benatar JR, Sidhu K, Stewart RAH. Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS one*. 2013; 8(10):e76480.
137. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *European journal of nutrition*. 2013; 52(1):1-24.
138. de Goede J, Geleijnse JM, Ding EL, Soedamah-Muthu SS. Effect of cheese consumption on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2015; 73(5):259-75. doi:10.1093/nutrit/nuu060.
139. Tong X, Dong J-Y, Wu Z-W, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *European journal of clinical nutrition*. 2011; 65(9):1027-31.
140. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98(4):1066-83.
141. Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, Meng Z, et al. Dairy Products Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS one*. 2013; 8(9):e73965.
142. Gijsbers L, Ding EL, Malik VS, de Goede J, Geleijnse JM, Soedamah-Muthu SS. Consumption of dairy foods and diabetes incidence - a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 103(1):11-24.
143. Pimpin L, Wu JH, Haskelberg H, Del Gobbo L, Mozaffarian D. Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality. *PLoS one*. 2016; 11(6):e0158118. doi:10.1371/journal.pone.0158118.
144. Whiteman D, Muir J, Jones L, Murphy M, Key T. Dietary questions as determinants of mortality: the OXCHECK experience. *Public health nutrition*. 1999; 2(4):477-87.
145. Voutilainen S, Nurmi A, Virtanen J, Mursu J, Tuomainen T-P. Voi ja sydäninfarktiriski (Bruk av smør og risiko for hjerteinfarkt). *Suomen Lääkärilehti*. 2013; 68(38):2351-7.
146. Fattore E, Bosetti C, Brighenti F, Agostoni C, Fattore G. Palm oil and blood lipid-related markers of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of dietary intervention trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2014; 99(6):1331-50. doi:10.3945/ajcn.113.081190.
147. Sun Y, Neelakantan N, Wu Y, Lote-Oke R, Pan A, van Dam RM. Palm Oil Consumption Increases LDL Cholesterol Compared with Vegetable Oils Low in Saturated Fat in a Meta-Analysis of Clinical Trials. *The Journal of nutrition*. 2015; 145(5):549-58.
148. Huth PJ, Fulgoni VL, Larson BT. A Systematic Review of High-Oleic Vegetable Oil Substitutions for Other Fats and Oils on Cardiovascular Disease Risk Factors: Implications for Novel High-Oleic Soybean Oils. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2015; 6(6):674-93.