

# Kostråd om fett

- en oppdatering og vurdering  
av kunnskapsgrunnlaget

# Innhold

Forord .....	5
Innledning .....	7
2. Bakgrunn for arbeidet .....	9
Arbeidsgruppens mandat .....	11
3. Anbefalinger om fett i Norge og Norden .....	12
4. Hjerte- og karsykdommer .....	17
Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom.....	18
Aterosklerose.....	21
LDL-kolesterol og aterosklerose .....	22
Fett i kostholdet og LDL-kolesterol.....	25
Fett i kostholdet øker HDL-kolesterol .....	26
5. Mettet fett i norsk kosthold.....	27
6. Metode .....	31
Forskningsspørsmål - PICO.....	31
Kilder .....	31
Anbefalinger og retningslinjer fra myndigheter og organisasjoner .	32
Systematiske oversiktsartikler .....	33
7 A. Nyere kostråd fra andre land.....	36
Anbefalinger om fettsyrer .....	36
Anbefalinger om matvarer .....	39
FAO/WHO (2010) .....	42
Frankrike (2010) .....	43
Australia (2013) .....	44
USA (2015) .....	45
Tyskland (2015) .....	47
Nederland (2016) .....	48
Støttes kostrådene? .....	51
Årsakssammenhenger som er ansett som overbevisende eller sannsynlige .....	54
7 B. Nyere kostråd/retningslinjer fra autoritative faglige organisasjoner.....	56
Anbefalinger om fettsyrer .....	56
Anbefalinger om matvarer .....	57

	<b>NICE (England) (2010/2014)</b> .....	<b>59</b>
	<b>European Society of Cardiology (ESC) &amp; European Atherosclerosis Society (EAS) (2011-2016)</b> .....	<b>60</b>
	Behandling av dyslipidemier .....	61
	Anbefalinger om fett for å behandle dyslipidemi .....	61
	<b>American Heart Association / American College of Cardiology (2013)</b> .....	<b>64</b>
	<b>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / The American College of Endocrinology (ACE) / The Obesity Society (TOS) (2013)</b> .....	<b>65</b>
	<b>Academy of Nutrition and Dietetics (2014)</b> .....	<b>67</b>
	<b>Joint British Societies (2014)</b> .....	<b>68</b>
	<b>Heart and Stroke Foundation (2015)</b> .....	<b>68</b>
	<b>Støttes kostrådene?</b> .....	<b>69</b>
	<b>Anbefalinger med sterk eller middels dokumentasjon i retningslinjer fra faglige organisasjoner</b> .....	<b>71</b>
<b>7 C.</b>	<b>Systematiske oversiktsartikler</b> .....	<b>73</b>
	Resultat av litteratursøk .....	73
	<b>Mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>75</b>
	Metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier .....	75
	Metaanalyser av prospektive kohortstudier.....	86
	<b>Mettet fett og kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>100</b>
	<b>Meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom, død og diabetes type 2</b> .....	<b>106</b>
	<b>Spisefett og risiko for hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>120</b>
<b>7.</b>	<b>Diskusjon</b> .....	<b>124</b>
	<b>Nasjonale og faglige anbefalinger</b> .....	<b>125</b>
	<b>Kunnskapsoppsummeringer om fettsyrer og hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>126</b>
	<b>Nyere studier om mettet fett og hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>129</b>
	<b>Fett og kreft</b> .....	<b>130</b>
	<b>Kilder til kunnskap om fett og hjerte- og karsykdom</b> .....	<b>130</b>
	<b>Kritisk tolkning av prospektive kohortstudier om fett</b> .....	<b>134</b>
	Målefeil i kostholdsforskning.....	134
	<b>Implikasjoner</b> .....	<b>137</b>
	Kommunikasjon til forbrukere .....	137
	Fettinnhold i matvarer .....	140
	<b>Betydningen av ulike typer og kilder til mettet fett</b> .....	<b>140</b>
	Melkefett .....	141
	Fett fra kjøtt.....	143
	<b>Kosthold og LDL-kolesterol – har det en betydning i vår tid? ..</b>	<b>143</b>
	<b>Konklusjon</b> .....	<b>145</b>
	<b>Referanser</b> .....	<b>147</b>

# Forord

Nasjonalt råd for ernæring (Ernæringsrådet) er et fagråd oppnevnt av Helsedirektoratet, for å gi faglige råd og bidra til å styrke Helsedirektoratets arbeid med ernæring i befolkningen og i helsetjenesten. Gjeldende ernæringsråd er oppnevnt for perioden 2015-2017, og har som visjon: Godt kosthold for god helse og gode liv.

Helsedirektoratet ga i 2015 Nasjonalt råd for ernæring i oppdrag å vurdere dagens anbefalinger om mettet fett i lys av nyere forskning, og en arbeidsgruppe ble nedsatt. Arbeidsgruppen har bestått av Erik Arnesen (leder), Kjetil Retterstøl og Jøran Hjelmesæth.

Ernæringsrådet, ved arbeidsgruppen, har foretatt en gjennomgang av evidensbaserte retningslinjer og kostråd fra andre land og interesseorganisasjoner fra 2010. Arbeidsgruppen har gått systematisk gjennom disse retningslinjene og har evaluert og diskutert både metodologi, kunnskapsgrunnlag og selve anbefalingene. I tillegg har gruppen gjennomgått systematiske oversiktsartikler og metaanalyser publisert fra 2010 til og med september 2016.

Helsedirektoratet takker Nasjonalt råd for ernæring med arbeidet. Arbeidsgruppen er ansvarlig for innholdet. Helsedirektoratet vil ta rapporten med i sitt videre arbeid.

Medlemmer i rådet per 1.4.17

- Liv Elin Torheim, professor og forskningsgruppeleder, Høgskolen i Oslo og Akershus (leder)
- Nils Vagstad, forskningsdirektør Bioforsk Ås (permisjon)
- Audun Korsæth, forskningssjef, ved Avdeling for Landbruksteknologi og Systemanalyse i NIBIO
- Kari Hege Mortensen, seksjonsleder for Helsefremmende arbeid, Nordland fylkeskommune
- Jøran Hjelmesæth, seksjonsleder, Senter for sykkelig overvekt, Sykehuset i Vestfold, professor II Universitetet i Oslo
- Magritt Brustad, professor og instituttleder, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø
- Erik Arnesen, helsefaglig rådgiver, Landsforeningen for hjerte- og lungesyke

- Nina C Øverby, professor UiA, Institutt for folkehelse, idrett og ernæring
- Kjetil Retterstøl, professor dr. med Universitetet i Oslo, overlege Lipid-  
klinikken, OUS Rikshospitalet
- Christine Henriksen, førsteamanuensis, klinisk ernæringsfysiolog  
Universitetet i Oslo
- Ahmed Madar, forsker, Institutt for Helse og samfunn, Universitetet i  
Oslo
- Randi Tangvik, leder, Nasjonal kompetansetjeneste for sykdomsrelatert  
underernæring ved Senter for klinisk ernæring OUS og UiO
- Helle Margrete Meltzer, forskningssjef, Divisjon for miljømedisin,  
Folkehelseinstituttet

# Innledning

Helsedirektoratet utga i januar 2011 rapporten «Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag»<sup>1</sup>. Rapporten var utarbeidet av en arbeidsgruppe oppnevnt av Nasjonalt råd for ernæring og ledet av professor Rune Blomhoff. Disse kostrådene (heretter kostrådene) tok utgangspunkt i eksisterende kunnskap om matvarers effekt på helsen.

Som grunnlag for kostrådene ble matvarebasert forskning som dokumenterte overbevisende eller sannsynlig sammenheng mellom eksponering<sup>I</sup> og risiko for sykdom benyttet. Dersom resultater fra matvarebasert forskning var begrenset eller ikke tilgjengelig for en matvaregruppe, ble kunnskap om næringsstoffers effekt på helsen benyttet som grunnlag (eksempel på dette er matolje, margarin og meierismør). Ofte ligger en kombinasjon av resultater fra matvarebasert og næringsstoffbasert forskning bak de enkelte kostrådene gitt i rapporten.

Kostrådene er basert på systematiske oversiktsartikler av forskningsfeltet, herunder epidemiologisk, biologisk, mekanistisk og klinisk forskning. Samlet dokumentasjon som ble oppfattet som overbevisende eller sannsynlig ble benyttet som grunnlag for kostrådene. Det er lagt vekt på at rådene i rapporten er basert på en helhetlig vurdering, som tar hensyn både til en rekke sykdommer og matvarer - i tillegg til fysisk aktivitet. Det ble lagt spesielt vekt på de vanligste folkesykdommene som hjertekarsykdommer, kreft og diabetes type 2, forekomst og alvorlighetsgrad. Studier som dokumenterte en sammenheng mellom inntak og risiko for sykdom og død («harde endepunkter<sup>II</sup>») ble gitt større vekt enn studier som dokumenterte effekter på risikofaktorer for sykdom og død (inter-

I Eksponering: Å være eksponert er det samme som å være utsatt for noe, f.eks. en hendelse, smitte eller en matvare. I ernæringsforskning er eksponeringen av interesse som regel kosthold, matvarer, næringsstoffer eller andre stoffer i maten.

II Endepunkt: et «mål» eller en effekt man undersøker i en studie. Død er et mye brukt endepunkt, og det mest konkrete. «Harde endepunkter» er død eller sykdomshendelser, slik som hjerteinfarkt eller hjerneslag. Risikofaktorer for sykdom kalles intermediære (mellomliggende) endepunkter, da de indikerer økt risiko, men ikke er sykdommer i seg selv.

mediære endepunkter, eksempelvis blodtrykk og kolesterol). Kostrådene fra 2011 er oppsummert som ett generelt råd, og 12 spesifiserte råd, se [helsenorge.no](http://helsenorge.no).

Ernæringsfaglig og medisinsk kunnskap er en kontinuerlig prosess. Siden kostrådene ble lansert i 2011 er det betimelig å spørre om kunnskapsgrunnlaget har endret seg i en slik grad at rådene bør endres. Det er fra flere hold stilt spørsmål om enkeltråd fortsatt holder mål. Dette gjelder spesielt kostrådene om fett og matvarer som inneholder fett. Helse- og sosialdepartementet ba derfor Nasjonalt råd for ernæring om å gjøre en ny faglig vurdering av kostrådene om fett. En arbeidsgruppe bestående av Erik Arnesen (gruppeleder), Jøran Hjelmæsæth og Kjetil Retterstøl ble oppnevnt av Nasjonalt råd for ernæring i 2015 for å gjøre dette arbeidet.

## 2. Bakgrunn for arbeidet

I 2010, ett år før de norske kostrådene ble lansert, ble det publisert en metaanalyse av 21 prospektive kohortstudier (hvorav 16 var studier med koronar hjertesykdom som endepunkt) som sådde tvil om sammenhengen mellom inntak av mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdom<sup>2</sup>. Det har også senere blitt publisert vitenskapelige artikler som har stilt seg kritisk til de norske kostrådene når det gjelder fett. Kontroverser om mettet fett er imidlertid ikke et nytt fenomen<sup>3-7</sup>.

I 2011 ble en konsensusartikkel fra et symposium med 17 fremstående ernæringsforskere publisert<sup>8</sup>. Deres konklusjon var at epidemiologiske, kliniske og mekanistiske studier konsekvent har vist at utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer risiko for koronar hjertesykdom. Utskifting av 1 prosent av energiinntaket (energiprosent, E%) fra mettet fett med flerumettet fett kan redusere risiko for koronar hjertesykdom med 2-3 %, basert på den reduserende effekten dette har på LDL-kolesterolkonsentrasjonen i blodet. Det var utilstrekkelig dokumentasjon til å bedømme effekten av å bytte ut mettet fett med enumettet fett, mens utskifting med karbohydrater (raffinerte/høyglykemiske) ikke har vist seg å være gunstig. Forfatterne etterlyste mer forskning på blant annet:

- betydningen av mettet fett sammenliknet med ulike typer karbohydrater.
- sammenheng mellom individuelle matvarer og sykdomsrisiko.
- egnete sammenlikninger av matvarer (for eksempel ost sammenliknet med smør, smør sammenliknet med peanøttsmør osv.).
- genetiske studier («mendelsk randomisering») og samspill mellom kosthold og genotype.

I 2014 publiserte Chowdhury og medarbeidere en systematisk oversikt over studier av fett og koronar hjertesykdom (se kapittel 7C). De gjorde en metaanalyse av 20 prospektive kohortstudier om mettet fett. Denne metaanalysen fant heller ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett og risiko for koronar hjertesykdom<sup>9</sup>. Dette ble av flere



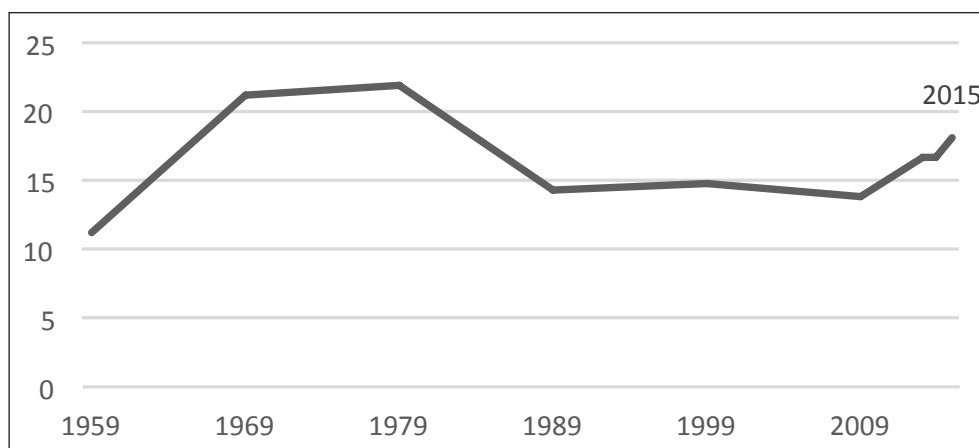
medier fremstilt som at det var sunt å spise mer smør, og at alle tidligere kostråd var feil.

Samme år ble en norsk prospektiv kohortstudie, som undersøkte inntak av mettet fett blant 2412 pasienter med koronarsykdom, publisert<sup>10</sup>. Denne fant ingen signifikant sammenheng mellom rapportert inntak av mettet fett og risiko for nye koronarsykdomshendelser. Gjennomsnittlig alder var 62 år, og 85 prosent hadde stabil angina pectoris. Inntaket av mettet fett varierte fra under 9 E% til 15 E% i hhv. laveste og høyeste 25 prosent av deltakerne. Etter i gjennomsnitt 4,8 års oppfølging var det ingen sammenheng mellom inntak av mettet fett og akutt hjerteinfarkt eller død av koronarsykdom. Pasientene ble imidlertid behandlet med forebyggende medisiner; 90 prosent brukte acetylsalicylsyre og kolesterolsenkende medisin (statiner) og 20 prosent av de med høyest inntak av mettet fett da studien startet ble senere satt på statiner.

I 2016 ble på den annen side nye data publisert fra Osloundersøkelsen, en randomisert kontrollert studie av menn som i 1972/73 hadde høye kolesterolverdier, men ellers god helse (n=1232). De ble spurt om å delta i et kostforsøk i 5 år og ble tilfeldig plassert i en gruppe som fikk konvensjonelle kost- og livsstilsråd eller en like stor gruppe som fungerte som kontroller. Reduksjon av mettet fett ble vektlagt tungt slik at totalkolesterolet falt med 0,8 mmol/l (om lag 10 prosent) i behandlingsgruppen. Den originale Lancet-publikasjonen fra 1981 viste 46 % reduksjon i første-gangs-hjerteinfarkter og at mesteparten kunne tilskrives reduksjon i kolesterol og kostholdsendringer<sup>11</sup>. Det nye arbeidet som ble publisert i 2016 viste at forskjellen holdt seg signifikant gjennom 40 år<sup>12</sup>.

Samtidig med de akademiske diskusjonene, har det vært en stor interesse i befolkningen for alternative dietter og kosthold som har vært helt eller delvis i konflikt med de offisielle kostrådene<sup>13</sup>. Stor interesse for forskjellige fettrike dietter førte til den såkalte «smørkrisen» høsten 2011, hvor butikkyllene ble tomme for meierismør<sup>14</sup> (Figur 1). Andre populære dietter anbefaler blant annet en stor mengde kokosfett (som består av ca. 90 % mettet fett) og andre «naturlige», fettrike produkter, noe som også kan ha påvirket omsetningen. En spørreundersøkelse fra Statens institutt for forbruksforskning i 2011/12 viste at befolkningen hadde lav tillit til helsemyndighetenes kostråd<sup>13</sup>.

Den faglige uenigheten om kunnskapsgrunnlaget for sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom, og ikke minst usikkerheten dette har skapt i befolkningen, førte til at Helsedirektorat ba Nasjonalt råd for ernæring om å gjøre en ny faglig vurdering av kostrådene om fett. En arbeidsgruppe bestående av Erik Arnesen (gruppeleder), Jøran Hjelmesæth og Kjetil Retterstøl ble oppnevnt av Nasjonalt råd for ernæring i 2015.



*Figur 1* Forbruk av smør på engrosnivå (millioner kg per år)

## Arbeidsgruppens mandat

Kostrådene fra 2011 og de nordiske næringsstoffanbefalingene, Nordic Nutrition Recommendations 2012<sup>15</sup> (publisert i 2014), anbefaler at inntaket av mettet fett i den generelle befolkningen bør være lavere enn 10 prosent av energiinntaket (E%), og at mettet fett delvis bør erstattes med umettet fett. Anbefalingene bygger på sammenhengen mellom inntak av forskjellige typer fett og matvarer som inneholder fett og risiko for kroniske sykdommer, spesielt hjerte- og karsykdommer. Vårt mandat er å undersøke om kunnskapsgrunnlaget for disse rådene er endret i en slik grad at også rådene bør endres.

I denne rapporten har vi vurdert kunnskapsgrunnlaget om mettet fett spesielt, ikke om generelt fett («totalt fett») eller andre spesifikke typer fett (for eksempel omega-3-fettsyrer eller transfett). Betydningen av inntak av kolesterol (et fettstoff) fra mat har heller ikke blitt vurdert da det ikke foreligger en konkret anbefaling for dette. Vi har lagt særlig vekt på anbefalingen om å bytte ut mettet fett med umettet fett, men vi har ikke vurdert isolerte helseeffekter av umettede fettsyrer. Da det er spesielt stor interesse for melkefett, en stor kilde til mettet fett, har vi også undersøkt sammenhenger mellom meieriprodukter og spisefett<sup>III</sup> og hjerte- og karsykdom og risikofaktorer for hjerte- og karsykdom.

III Meierismør, margarin og planteoljer med mye mettet fett (palmeolje og kokosolje)

### 3. Anbefalinger om fett i Norge og Norden

Arbeidsgruppen har tatt utgangspunkt i konklusjonene som ligger til grunn for de norske kostrådene fra 2011, og har studert i hvilken grad det har kommet nye data som medfører at disse konklusjonene bør endres. Helsedirektoratets kostråd inkluderer følgende råd som direkte eller indirekte er relatert til type og mengde fett i maten:

- Ha et variert kosthold med mye grønnsaker, frukt og bær, grove kornprodukter og fisk, og begrensede mengder bearbeidet kjøtt, rødt kjøtt, salt og sukker.

Dette kostrådet er basert på en helhetlig vurdering av et kosthold som har dokumentert forebyggende effekt mot ikke-smittsomme, kroniske sykdommer, spesielt hjerte- og karsykdom og død.

- Spis fisk til middag to til tre ganger i uken. Bruk også gjerne fisk til pålegg.

Dette kostrådet er blant annet basert på dokumentasjon for at fisk er en god kilde til proteiner, vitamin B12, jod og selen, og at fet fisk er hovedkilde til marine omega-3-fettsyrer i kostholdet. Det forelå en overbevisende eller sannsynlig årsakssammenheng mellom inntak av fisk, fiskeolje og lange flerumettede omega-3-fettsyrer (EPA, DHA) og redusert risiko for død av koronar hjertesykdom. Det forelå også en overbevisende årsakssammenheng mellom utskifting av mettede fettsyrer med flerumettede fettsyrer (noe mer fisk og mindre rødt kjøtt bidrar til) og redusert risiko for koronar hjertesykdom.

- La magre meieriprodukter være en del av det daglige i kostholdet.

Dette kostrådet er hovedsakelig begrunnet ut fra næringsstoffanbefalinger. Mer enn 60 prosent av inntaket av kalsium og jod i kosten kommer fra melk og meieriprodukter, og meieriprodukter er en viktig kilde for fett, protein, vitamin A og vitamin B12. Siden omkring 40 prosent



**Tabell 1** Utdrag av dokumenterte effekter av mettet fett på risiko for kroniske sykdommer fra rapporten Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag (2011) (s.257-271)<sup>1</sup>.

	Dokumentasjon for årsakssammenheng
Utskifting av mettede fettsyrer med flerumettede fettsyrer reduserer risiko for koronar hjertesykdom og reduserer risiko for død av koronar hjertesykdom	Overbevisende
Et kosthold med 25-35 E% total fett, <7 E% mettet fett og transfett og kolesterol < 200 milligram/dag reduserer risiko for koronar hjertesykdom	Overbevisende
Et kosthold rikt på frukt, grønnsaker og magre meieriprodukter, lite natrium og mettet fett reduserer risiko for høyt blodtrykk	Overbevisende
Kosthold med <30 E% fett, mettet fett < 10 E% og fiber >15 g per 4,2 MJ reduserer risiko for type 2-diabetes	Overbevisende
Kosthold med lite total fett og mettet fett reduserer risiko for hjerte- og karsykdom	Overbevisende

Nordic Nutrition Recommendations 2012 (NNR) danner grunnlaget for dagens kvantitative anbefalinger om fett og fettsyrer<sup>15</sup>. Næringsstoff-anbefalingene er utarbeidet av mer enn 100 forskere fra Norden, utgis av Nordisk råd og danner grunnlag for Helsedirektoratets anbefalinger. I forbindelse med NNR 2012 ble det gjort en systematisk kunnskapsoppsummering av litteratur fra januar 2000 til og med februar 2012 om fett og risikofaktorer og sykdomsendepunkter (hjerte- og karsykdom, diabetes type 2, kreft og overvekt), med henblikk på primærforebygging. Sammenhengene mellom respektive eksponeringer og sykdommer ble klassifisert som «overbevisende», «sannsynlig», «mulig» og «usannsynlig»<sup>16</sup>.

Når det gjelder mettet fett ble det konkludert med at det er:

- Overbevisende årsakssammenheng mellom utskifting av mettet fett med umettet fett og lavere risiko for hjerte- og karsykdom.
- Mulig sammenheng mellom mettet fett og økt risiko for diabetes type 2.

En årsakssammenheng mellom et fettredusert kosthold og diabetes type 2, hjerte- og karsykdom eller kreft i bukspyttkjertel ble vurdert som usannsynlig, men det ble konkludert med en sannsynlig årsakssammenheng mellom fettredusert kosthold og lavere kroppsvekt. Sistnevnte konklusjon er basert på intervensjonsstudier hvor energiinntak ikke ble kontrollert.

NNR konkluderer med at mettet fett som delvis erstattes med vegetabiliske, flerumettede og enumettede fettsyrer (oljesyre) effektivt senker LDL-kolesterolnivåene i blodet, og at delvis erstatning av mettede og trans-fettsyrer med flerumettet fett eller vegetabilisk enumettet fett senker risikoen for koronar hjertesykdom. Totalinntaket av fett er imidlertid ikke forbundet med kardiovaskulære endepunkter. En direkte sammenheng mellom enumettet fett og risiko for koronar hjertesykdom ble vurdert som usannsynlig.

I NNR påpekes det at karbohydratkvaliteten i kostholdet også er et viktig aspekt i vurderinger av fettinntak. Et inntak av mindre enn 20-25 E% totalt fett<sup>IV</sup> anbefales ikke, av hensyn til behovet for essensielle fettsyrer og fettløselige vitaminer, og fordi det er forbundet med redusert HDL-kolesterol, økte triglyseridnivåer og nedsatt glukosetoleranse hos enkelte.

Delvis erstatning av mettet fett eller karbohydrater med enumettet fett anses samtidig som gunstig for insulinfølsomhet mens effekten på blodsukker er mer uklar. NNR fant heller ikke dokumentasjon for at endring av fettsammensetningen i kostholdet påvirker blodtrykk. Ifølge NNR er det sannsynlig at inntak av linolsyre er gunstig for forebygging av diabetes type 2, mens det ble funnet mulig evidens for at en høy andel mettede fettsyrer – med unntak av fettsyrene C15:0 og C17:0 - i blodet øker risikoen for diabetes type 2. NNR antyder også at kosthold med mye totalt fett kan være negativt for personer med nedsatt glukosetoleranse, med tanke på risiko for diabetes type 2. Dette danner grunnlaget for følgende anbefalinger om energiinntaket fra fett:

**Tabell 2 Nordiske anbefalinger om fett og fettsyrer (NNR 2012)<sup>15</sup>**

	<b>Andel av energiinntaket</b>
<b>Enumettet fett</b>	10 - 20 % *
<b>Flerumettet fett</b>	5 - 10 % *
<b>Omega-3-fettsyrer</b>	minst 1 %
<b>Mettet fett</b>	mindre enn 10 %
<b>Transfett</b>	så lite som mulig
<b>Totalt fett</b>	25 - 40 %

\* Enumettet og flerumettet fett bør utgjøre minst 2/3 av det totale fettinntaket.

IV Totalt fett = summen av alle fettsyrer, dvs. mettet + enumettet + flerumettet fett.





## 4. Hjerte- og karsykdommer

Vi har i dette arbeidet konsentrert oss om hjerte- og karsykdommer ettersom det er en hovedårsak til død og sykkelighet i befolkningen, og fordi mesteparten av sykdomsbyrden i Norge som tilskrives kosthold skyldes hjerte- og karsykdom (se boks 1).

Mange av dagens anbefalinger om fett viser til sammenhenger med hjerte- og karsykdom, og det er denne sammenhengen som det også er publisert mest om. Hjerte- og karsykdommer er blant ledende dødsårsaker i Norge, og forårsaker rundt fire millioner dødsfall i Europa årlig<sup>17</sup>.<sup>18</sup> Sykdommen rammer flere kvinner enn menn, men menn rammes tidligere i livet.



## Boks 1 Former for hjerte- og karsykdom

Den aller vanligste formen for hjerte- og karsykdom er iskemisk hjertesykdom<sup>18</sup>, som oppstår når blodtilførselen til en del av hjertet reduseres betydelig (iskemi). Den underliggende årsaken til dette er vanligvis fettavleiringer på innsiden av hjertets koronararterier<sup>V</sup> som delvis fortetter og hemmer blodgjennomstrømningen. Derved oppstår oksygenmangel i deler av hjertemuskelen som kan føre til brystmerter (angina pectoris). Aterosklerose i hjertets koronararterier 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 hjertemuskelen (se nedenfor). Et akutt hjerteinfarkt oppstår vanligvis ved at koronararterien blir tett, oftest på grunn av en fettavleiring som revner og deretter danner en blodpropp. De fleste overlever sitt første hjerteinfarkt og får normale liv etterpå. Likevel innebærer det noen endringer i livsstil for mange, inklusive bruk av medisiner.

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.

Det finnes flere andre former for hjerte- og karsykdommer (se vedlegg). I denne rapporten brukes begrepet hjerte- og karsykdom om sykdommer som skyldes aterosklerose og komplikasjoner av aterosklerose.

## Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Vi har solid kunnskap om risikofaktorer for aterosklerose og hjerte- og karsykdom (se nedenfor). Mer enn 80 prosent av tilfellene kan forklares av noen få risikofaktorer<sup>19-25</sup>. I tillegg vet vi at viktige årsaker i stor grad kan endres. Potensialet for sparte liv og bedre helse i befolkningen er derfor betydelig. Viktige livsstilsrelaterte risikofaktorer er usunt kosthold, overvekt, fysisk inaktivitet og røyking (se boks 2). Faktorene er ikke uavhengige av hverandre: mer fysisk aktivitet vil eksempelvis føre til mindre overvekt dersom alt annet holdes likt.

Det ligger et stort helsepotensiale i å ha god kontroll på disse risikofaktorene både for samfunnet og for den enkelte. På befolkningsnivå vil en liten forbedring av alle faktorene samlet ha en større effekt enn det som er mulig ved endring av én faktor. Derfor er en bred tilnærming å foretrekke<sup>26</sup>.

V Også kalt *kranarterier* eller *kranårer*, pulsårer som forsyner hjertemuskelen med blod.

## Boks 2 Påvirkbare risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Høyt blodtrykk, høyt blodsukker og høyt kolesterol er viktige metabolske risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. I motsetning til overvekt og fedme, fysisk inaktivitet, usunn mat og røyking, så er dette risikofaktorer man vanligvis ikke kan se eller føle på kroppen. Et moderat forhøyet blodtrykk eller blodsukker gir oftest ikke symptomer og høyt kolesterol kan man ikke merke noe til nesten uansett hvor høyt det er. For å undersøke disse tre risikofaktorene må det derfor foretas objektive målinger.

Et sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon for de som trenger det har som regel meget god effekt på både blodsukker, blodtrykk og kolesterol<sup>27-30</sup>. Livsstilsintervensjoner har vist seg å kunne ha gunstig effekt på ateroskleroseutviklingen<sup>31-34</sup>. Det finnes også medikamenter som effektivt forbedrer disse tre risikofaktorene der det er nødvendig. Over én million nordmenn bruker medisiner mot hjerte- og karsykdom. I 2013 omsatte norske apotek slike legemidler for nærmere 1,4 milliarder kroner.

Alle de de ovennevnte risikofaktorene – høyt blodtrykk, tobakksbruk, høyt blodsukker, fysisk inaktivitet, usunt kosthold, høyt kolesterol og overvekt og fedme – grupperes gjerne til såkalte påvirkbare (modifiserbare) risikofaktorer. I tillegg til de modifiserbare har vi viktige ikke-modifiserbare risikofaktorer: alder, kjønn og genetikk (familiehistorie), som vi ikke går nærmere inn på her. Én studie av 52 land viste at ni modifiserbare risikofaktorer forklarte 90 prosent av den globale variasjonen i hjerteinfarkt<sup>23</sup>. Mye av de siste 40 års nedgang i hjerte- og karsykdom og dødelighet av hjerte- og karsykdom har i mange land blitt forklart med forbedringer i de nevnte risikofaktorene, spesielt lavere gjennomsnittlige kolesterolnivåer<sup>35-39</sup>. I Tromsø-undersøkelsen kunne 2/3 av den lavere insidensen av hjerteinfarkt og plutselig hjertedød mellom 1995 og 2010 tilskrives bedring av risikofaktorer i befolkningen<sup>36</sup>. Lavere forekomst av hyperlipidemi (høy ratio mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol) – som gikk ned med 42 prosent i løpet av perioden – kunne alene forklare om lag en tredjedel av nedgangen i hjerte- og karsykdom.

Selv små endringer i gjennomsnittsnivået av en risikofaktor kan dermed ha en dramatisk betydning for folkehelsen, selv om de kanskje påvirker individet lite. Selv om bruken av kolesterolsenkende medikamenter har økt kraftig, indikerer flere analyser at endret livsstil – fremfor alt kosthold – har hatt en like stor, eller større, betydning for de lavere kolesterolnivåene i befolkningen<sup>40-43</sup>.

Utviklingen av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom kan starte tidlig i livet, og risikofaktorer i barndommen forutsier risikofaktorer og/eller hjerte- og karsykdom i voksen alder<sup>44, 45</sup>.

Kostholdsintervensjoner fra spedbarnsalderen, med fokus på fettkvalitet har vist seg å redusere risikofaktorer som dyslipidemi og metabolsk syndrom frem til voksen alder<sup>46-48</sup>. Å nå 50 års alder med optimale risikofaktorer er forbundet med 80-90 prosent lavere livstidsrisiko for hjerte- og karsykdom, sammenliknet med å ha to eller flere risikofaktorer<sup>24, 49</sup>.

### **Vurdering av risikofaktorer**

Av risikofaktorene som må vurderes av helsepersonell har både høyt kolesterol, høyt blodtrykk og høyt blodsukker betydning hver for seg, men det er bare hvis verdiene er betydelig forhøyet at de gir et klart og tydelig risikosignal. Det er imidlertid svært viktig å erkjenne at risikofaktorene spiller på samme lag i å drive opp risikoen. Betegnelsen metabolsk syndrom er en erkjennelse av dette, der forhøyet blodtrykk og blodsukker samt en ubalanse i blodets fettstoffer (høy verdi av fettstoffet triglyserid, eller lav verdi av HDL-kolesterol) som samlet gir en betydelig økt risiko, og derved et sterkt signal til å gjøre noe med disse risikofaktorene samlet. Igjen understøtter dette at en bred tilnærming er mest hensiktsmessig.

En stor andel av befolkningen er imidlertid ukjent med sin risiko for hjerte- og karsykdom, og kan derfor mangle motivasjon til å endre kosthold eller livsstil før risikoen har blitt veldig høy eller ført til sykdom. En befolkningsrettet forebyggingsstrategi må derfor satse på å nå alle så tidlig som mulig, før risikoen utartes.

### **Boks 3 Forebyggingsstrategier**

Selv om forebyggende tiltak (primærforebygging) i praksis ofte rettes mot personer med høy risiko for hjerte- og karsykdom eller med etablert hjerte- og karsykdom, må forebygging av hjerte- og karsykdom i prinsippet vare hele livet, også før man får høye risikofaktorer. En befolkningsrettet forebyggingsstrategi – en populasjonsstrategi – forsøker å redusere forekomst av hjerte- og karsykdom på befolkningsnivå, ved hjelp av tiltak som når hele befolkningen, eksempelvis (røyke)forbud, matvarepriser og -tilgjengelighet. Dette kan være gunstig for folkehelsa og antallet som får hjerte- og karsykdom, men ha relativt lite merkbar effekt på individet<sup>50</sup>.

En høy-risiko-strategi handler derimot om å redusere risiko hos de som har høy risiko fra før av. Disse har relativt sett mer å hente på forebygging eller behandling, men betydningen for folkehelsa er begrenset siden høy-risikopersoner er i mindretall. Det mest effektive er derfor å kombinere befolknings- og høy-risiko-strategier<sup>50-52</sup>.

## **Aterosklerose**

Aterosklerose ble kort beskrevet i boks 2 over. Prosessen er imidlertid så nært forbundet til kosthold og hjerte- og karsykdommer at den fortjener et eget avsnitt.

Kroppens organer er avhengig av tilførsel av blod for å fungere. Sykdommer i hjerte- og karsystemet kan derfor gi svikt i helt ulike organsystemer som hjernen, hjerte og lunger. Hjerte- og karsykdommer er som nevnt en stor og kompleks sykdomsgruppe med ganske ulike symptomer og alvorlighetsgrader. Til tross for de ulike sykdomsbildene som kan oppstå, har den bakenforliggende sykdomsutviklingen i stor grad én fellesnevner. En betennelsesaktig prosess i pulsårenes (arterienes) vegg kalles aterosklerose, og er en avleiring av fettstoffer på innsiden av arteriene.

#### Boks 4 Aterosklerose

Aterosklerose kommer av de greske ordene athera (= grøt) og sklerós (=hard) og referer til utvikling av ateromer, eller fettavleiringer, på innsiden (intima) av arteriene. Åreforkalkning er en mer dagligdags betegnelse på aterosklerose.

Risikofaktorer for «aterosklerotiske» hjerte- og karsykdommer er som nevnt blant annet høy alder, høye kolesterolnivåer (LDL-kolesterol og non-HDL-kolesterol, se nedenfor<sup>VI</sup>), høyt blodtrykk, diabetes, røyking og tidlig hjerte- og karsykdom i familien. Fedme, spesielt bukfedme, er også knyttet til økt risiko, delvis fordi det øker de andre nevnte risikofaktorene. Aterosklerose begynner å utvikle seg allerede i barndommen, med avleiringer av fett som sees som fortykkelser i årevæggen. Lipider<sup>VII</sup> – fettstoffer – som fraktes i blodomløpet hoper seg opp tidlig i denne dannelsen. Gradvis utvikler avleiringene seg til aterosklerotiske plakk som innsnevrer arteriene. Plakket kan forkalkes, derav begrepet «åreforkalkning». Dersom plakket sprekker, dannes en blodpropp som kan blokkere blodgjennomstrømmingen. Aterosklerose skjer særlig i forgreningene av arteriene som er utsatt for inflammasjon og oksidativt stress.

Avleiringen kan bli så stor at det blir vanskeligere for blodet å strømme gjennom. Da kan kroppens ulike organer få for lite blodforsyning, men mer vanlig enn en slik gradvis fortetting er det at avleiringen sprekker slik at det dannes en blodpropp som kan føre til full stopp i blodgjennomstrømmingen. Det kan gjøre at den delen av organet som ikke får blod vil dø, og organfunksjonen kan svekkes. Dersom organet som rammes er hjertet eller hjernen, kan hele organismen kan dø akutt.

#### LDL-kolesterol og aterosklerose

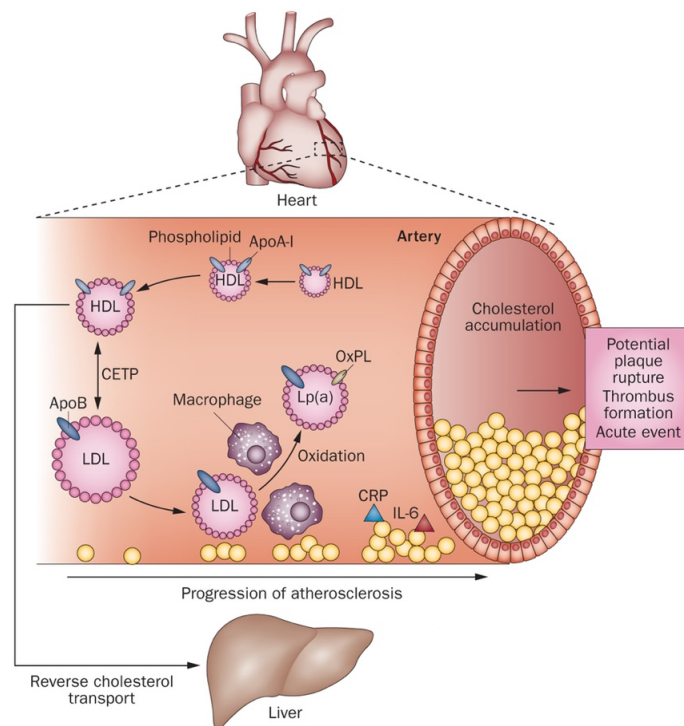
Fettstoffet kolesterol finnes i kroppens cellemembraner og i lipoproteiner i blodet. Lipoproteiner er partikler som transporterer lipider (triglyserider, kolesterolester og kolesterol samt fosfolipider) i blodet til kroppens organer. Den mest kolesteroltette lipoproteinformen er low-density lipoprotein, eller LDL.

LDL-kolesterols rolle i aterosklerose har lenge vært kjent, først fra studier av dyr og sammenlikninger mellom befolkninger, senere fra prospektive kohortstudier, cellestudier, genetikk og kliniske studier. Det er også lenge siden det ble kjent at arterielt plakk inneholder relativt mye lipider (fettstoffer) og mengden kolesterol og LDL-partikler i arterieveggen er

VI Non-HDL-kolesterol: Total-kolesterol minus HDL-kolesterol.

VII Lipid: fettstoff, en organisk, hydrofob (vannavstøtende) forbindelse. Lipider i kostholdet og i blodet er i hovedsak kolesterol og triglyserider (se vedlegg)

direkte knyttet til konsentrasjonen i serum<sup>53</sup>. Senkning av lipider kan endre flere aspekter ved plakket i årene, slik som redusert inflammasjon og oksidativt stress, som gjør dem mindre utsatt for å sprekke<sup>54</sup>.



**Figur 2** Ateroskleroseprosessen i en arterie. Figur fra Jensen og medarbeidere, 2014<sup>55</sup>. (Med tillatelse fra Nature Publishing Group)

### **Boks 5** Sammenhenger mellom LDL-kolesterol, aterosklerose og hjerte- og karsykdom

Høye nivåer av LDL-kolesterol i blodet øker risiko for aterosklerose ettersom kolesterolfylte LDL-partikler som nevnt over kan feste seg til innsiden av arteriene, bli oksidert og utløse inflammasjon (betennelse). Dersom LDL-partikler ikke kan feste seg til arterieveggen, kan ikke aterosklerose oppstå<sup>56, 57</sup>. LDL-partiklene fester seg til pulsårenes vegger (intima) gjennom en gradientdrevet prosess, slik at flere partikler går inn jo flere partikler det er i blodet.

LDL-partikler finnes i flere størrelser og alle fremmer aterosklerose, men små LDL-partikler tas lettere opp i åreveggen enn store og kan derfor bli mer utsatt for oksidasjon. Gjennomsnittlig små LDL-partikler kan reflektere et større antall LDL-partikler. Derfor kan enkelte med et tilsynelatende normalt LDL-kolesterolnivå likevel ha økt risiko for hjerte- og karsykdom dersom en stor andel av LDL-partiklene er av den mer aterosklerose-fremmende typen. Dette har imidlertid ikke vært vist konsekvent<sup>58-61</sup>.



Aterosklerose oppstår gradvis over lang tid uten å gi noen symptomer, det er altså ikke mulig å merke om prosessen går raskere enn normalt. Det er vanskelig å måle nøyaktig hvor raskt prosessen foregår hos enkeltindivider, da det ikke finnes én enkelt test som indikerer hvorvidt selve prosessen går raskt eller langsomt. Man har imidlertid god oversikt over de mest sentrale risikofaktorene for aterosklerose. Disse kan man måle hos den enkelte og på denne måten beregne en statistisk risiko for fremtidig hjerte- og karsykdom. Det ligger imidlertid en betydelig utfordring i å overføre en statistisk beregning til det enkelte individ. Gjennomsnittsverdier som gir presise data på gruppenivå er ikke like presise på individnivå, simpelthen fordi alle mennesker er forskjellige på mange måter som vi enda ikke er i stand til å måle nøyaktig. Derfor finnes det mange eksempler på folk som har målt en høy verdi av en risikofaktor som kolesterol eller blodtrykk, eller folk som har økt risiko på grunn av røyking, men som aldri får hjerte- og karsykdom.

Risikofaktorer for aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom har vært klassifisert som kausale, forsterkende eller «uskyldige» tilstedeværende, hvor høyt LDL-kolesterol er blant de kausale, røyking, diabetes og høyt blodtrykk er blant de forsterkende, mens forhøyet homocystein (en aminosyre) og CRP (en markør på inflammasjon) er blant de «tilstedeværende». Bare de som defineres som «kausale» eller «forsterkende» er terapeutiske mål<sup>62</sup>. Risikomarkører er på den annen side faktorer som er statistisk knyttet til økt risiko, men som ikke har vist seg å endre risiko ved intervensjon. Eksempler på sistnevnte er lavt HDL-kolesterol og høye CRP-nivåer<sup>63</sup>.

At LDL-kolesterol og høyt blodtrykk kan anses som «kausale» (årsaksrelaterte) risikofaktorer for hjerte- og karsykdom, og ikke bare markører på risiko, støttes av en stor mengde evidens av ulike typer, fra eksperimentelle, mekanistiske studier, genetiske studier, randomiserte kliniske studier og observasjonsstudier. Senkning av LDL-kolesterol har i randomiserte kontrollerte studier vist seg å redusere risiko for koronar hjertesykdom proporsjonalt med LDL-kolesterolsenkningen, uavhengig av hvordan det senkes<sup>64</sup>. Kliniske studier viser også en sammenheng mellom senkning av LDL-kolesterol og regresjon eller mindre progresjon av aterosklerose<sup>65,66</sup>.

Genetiske studier har vist at genetisk bestemte, livslange lave LDL-kolesterolnivåer er forbundet med lav risiko for hjerte- og karsykdom, og motsatt for genetisk høyt LDL-kolesterol. En slik sammenheng gir støtte til teorien om at høyt LDL-kolesterol har en årsakssammenheng med hjerte- og karsykdom. Mutasjoner i genet PCSK9 er eksempelvis forbundet med lavere LDL-kolesterol gjennom hele livet og samtidig redusert risiko for hjerteinfarkt. En viktig studie av Cohen

og medarbeidere fant at et genetisk betinget lavt LDL-kolesterolnivå var knyttet til opptil 88 prosent lavere risiko blant afroamerikanere, selv om de hadde høy forekomst av andre risikofaktorer. Blant hvite amerikanere var en mindre reduksjon i LDL-kolesterol (-15 %) forbundet med 47 prosent lavere risiko for koronarsykdom. En samleanalyse av studier fant en 54 prosent reduksjon i risiko for koronarsykdom per mmol/l genetisk betinget lavere LDL-kolesterol<sup>67</sup>. Dette er en mye større risikoreduksjon enn det som oppnås av medikamentell behandling sent i livet (20-30 prosent reduksjon per mmol/l<sup>64</sup>).

### Fett i kostholdet og LDL-kolesterol

Mettede fettsyrer hemmer aktiviteten til LDL-reseptorene sammenliknet med en- og flerumettede fettsyrer, og bidrar dermed til mindre nedbrytning av LDL-kolesterol og til økte LDL-kolesterolnivåer i blodet, mens flerumettede fettsyrer har motsatt effekt<sup>68</sup>.

Selv om mettet fett som gruppe som regel sies å øke kolesterolet<sup>69</sup>, er det kun tre mettede fettsyrer som øker LDL-kolesterol nevneverdig, nemlig laurinsyre (C12:0), myristinsyre (C14:0) og palmitinsyre (C16:0)<sup>VIII</sup> (se vedlegg for mer om fett og fettsyrer). I tillegg øker transfettsyrer (umettede) LDL-kolesterol. Alle andre fettsyrer har kun svake effekter på LDL-kolesterol til sammenligning, selv om det bør nevnes at de flerumettede fettsyrene linolsyre (C18:2n-6) og linolensyre (C18:3n-3)<sup>IX</sup> senker LDL-kolesterol noe mens farmakologiske doser av den lange fettsyren DHA (22:6n-3) muligens kan øke LDL-kolesterolet. Animalsk fett, palmeolje og kokosolje inneholder mye 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 godt som 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 predikeres<sup>70</sup>. Slike prediksjonsligninger har også vist seg å kunne forutsi død av koronar hjertesykdom<sup>71-73</sup>. 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 ratioer<sup>74-76</sup>.

VIII C12:0, C14:0 og C16:0 betyr at fettsyrene består av hhv. 12, 14 og 16 karbonatomer og 0 dobbeltbindinger, se vedlegg.

IX hhv. en omega-6 og omega-3-fettsyre



## Fett i kostholdet øker HDL-kolesterol

Fett, inklusive mettet fett, øker også nivåene av high density lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) i blodet. HDL-kolesterol er populært kalt «det gode kolesterolet» fordi dette er knyttet til lavere risiko for hjerte- og karsykdom. HDL-partikler bidrar til «revers kolesteroltransport», det vil si at overskudd av kolesterol transporteres til leveren for nedbrytning og utskilling gjennom galle.

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 i seg selv ikke har betydning for risikoen for hjerte- og karsykdom. HDL-kolesteroløkende medikamenter og HDL-kolesteroløkende naturlige mutasjoner senker ikke risiko for å få hjerte-karsykdom hos mennesker<sup>77</sup>. Noen studier har dessuten antydnet at mettet fett sammenliknet med umettet fett svekker HDL-partiklenes funksjonalitet<sup>78-81</sup>, mens et lavere HDL-kolesterolnivå som følger av et redusert inntak av mettet fett ikke nødvendigvis har en negativ effekt på revers kolesteroltransport<sup>82</sup>.

## 5. Mettet fett i norsk kosthold

Fett finnes både i animalske og vegetabiliske matvarer. Det gjelder også mettet fett. I et typisk vestlig kosthold kommer imidlertid mesteparten av det mettede fettene fra animalske matvarer (se nedenfor). I animalsk fett utgjøres mesteparten av det mettede fettene av lange, mettede fettsyrer med 12-18 karbonatomer (se vedlegg). Melkefett og fett fra drøvtyggere er også kilder til transfettsyrer.

Innholdet av fett og mettet fett i en matvare kan uttrykkes som gram (f.eks. per 100 gram vare) og som prosentvis andel av matvarens energiinnhold (energi-prosent, E%). Fett har generelt en energitetthet på 9 kilokalorier (kcal) (37 kilojoule) per gram. Energiprosenten fra fett beregnes derfor ved å multiplisere antall gram fett med 9 og dividere med matvarens totale energiinnhold. På samme måte beregnes energiprosenten i et måltid eller et kosthold, ved å multiplisere antall gram fett med, dividere dette med energiinnholdet og multiplisere med 100

$$E\% = \frac{\text{g fett} \times 9}{\text{totalt energiinnhold}}$$

Anbefalt inntak av mettet fett er høyst 10 E%. Hvor mye dette utgjør i absolutte mengder kommer således an på det totale energiinntaket – dersom det totale energiinntaket er 2000 kcal, utgjør 10 E% mettet fett 22,2 gram.

Innholdet av mettet fett kan også uttrykkes som andel av det totale fettinnholdet. Noen matvarer kan ha svært lite mettet fett, men allikevel ha en høy andel mettet fett av totalt fett, for eksempel skummet melk, som bare har 0,1 % mettet fett, men hvor nesten 100 % av fettsyrene er mettede. For hele kostholdet er det anbefalt at minst 2/3 av fettsyrene er umettede (se kapittel 3).

Hva vi spiser og drikker i Norge, og hvordan dette utvikler seg fra år til år rapporteres i Helsedirektoratets årlige publikasjon Utviklingen i norsk kosthold<sup>83</sup>. Det benyttes flere kilder til kunnskap, her nevnes de viktigste. Hver og en har sine styrker og svakheter, men gir samlet et estimat av kostholdet.

1) Landsdekkende kostholdsundersøkelser blant individer. Norkost 3 ble gjennomført i 2010-11 og er basert på to 24-timers kostholdsintervjuer av 1781 menn og kvinner mellom 18 og 70 år (deltakelsesprosent: 37)<sup>84</sup>.

I Norkost 3-undersøkelsen var gjennomsnitt- og medianinntak av mettet fett 13 E% i 2010-11, en liten økning fra 12 E% siden 1997-undersøkelsen. Hvorvidt økningen er reell vites ikke, da kostregistreringene ble utført med forskjellig metodologi. I Norkost 3 hadde 75 prosent av utvalget et inntak av mettet fett på 11 E% eller mer, dvs. at andelen som oppfylte anbefalingen om <10 E% mettet fett var i mindretall.

Kategoriene «smør, margarin og olje», «ost» og «kjøtt, kjøttprodukter» var de største kildene til mettet fett (til sammen 60 prosent). De samme kategoriene sto også for ca. 50 prosent av både enumettet og flerumettet fett i kostholdet. Gjennomsnittlig inntak av enumettet og flerumettet fett var hhv. 12 og 6 E% i 2010-11, som er innenfor anbefalingene.

Norkost 3 inkluderte flere respondenter med høyere utdanning enn i den generelle befolkningen. Justering for utdanningsnivå påvirket i liten grad inntaket av mettet fett (fortsett 13 E%). Inntaket var også tilnærmet likt i alle aldersgrupper og landsdeler.

Ungkost er en landsdekkende kostholdsundersøkelse blant 9 og 13-åringene. Den nyeste Ungkost-undersøkelsen fra 2015 fant et inntak av mettet fett på 14 E% i gjennomsnitt<sup>85</sup>.

2) Statistisk Sentralbyrås Forbruksundersøkelser (FBU) er en annen kilde til informasjon om befolkningens kosthold og inntak av næringsstoffer. Disse har vært utført siden 1975, nå hvert femte år. Disse har vært utført siden 1975, nå hvert femte år. Nyeste FBU ble utført i 2012 og er presentert i Helsedirektoratets Utviklingen i norsk kosthold<sup>86</sup>. I 2012 var utvalget på 6875 husholdninger, men frafallet var på 40 prosent.

Forbruksundersøkelsene har vist en nedadgående trend i forbruket av spisefett siden 1975, hovedsakelig forklart av lavere forbruk av margarin. Forbruket av smør ble også redusert fra 1975-2000 (fra i gjennomsnitt 9 gram til 3 gram per dag), men deretter økt noe (7 gram i 2012). Forbruket av matolje er tredoblet siden år 2000. En annen stor kilde til mettet fett, ost, har økt mye (med ca. 30 prosent siden 2000), særlig fet ost.

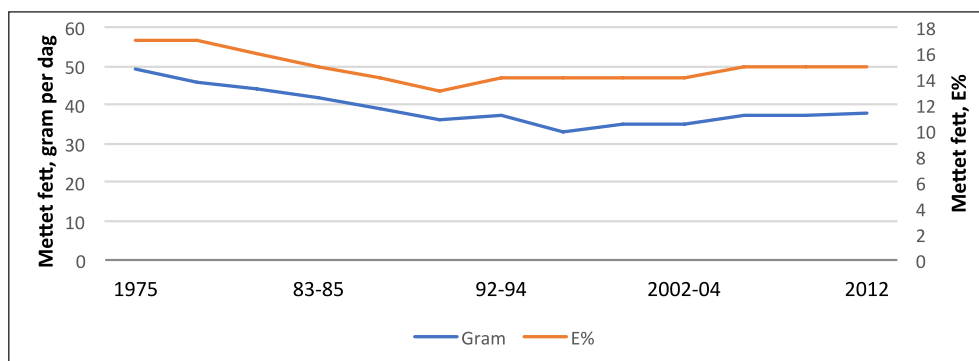
Inntaket av næringsstoffer beregnes på Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo. Fra 1977 til 2000 gikk prosentandelen totalt fett i kostholdet ned fra 40 til 34 E%, men økte så til 37 E% i 2012. Andelen mettet fett gikk ned fra 17 til 14 E% fra 1977-88, men holdt seg så konstant og økte til 15 E% i 2012. Melk, fløte og ost bidro med 38 prosent av det totale innholdet av mettede fettsyrer i 2012, kjøtt med 17 prosent og margarin og smør, margarin og spisefett med til sammen 23 prosent.

I likhet med Norkost indikerer forbruksstatistikken at kostholdets prosentvise innhold av umettet fett er innenfor anbefalt nivå.

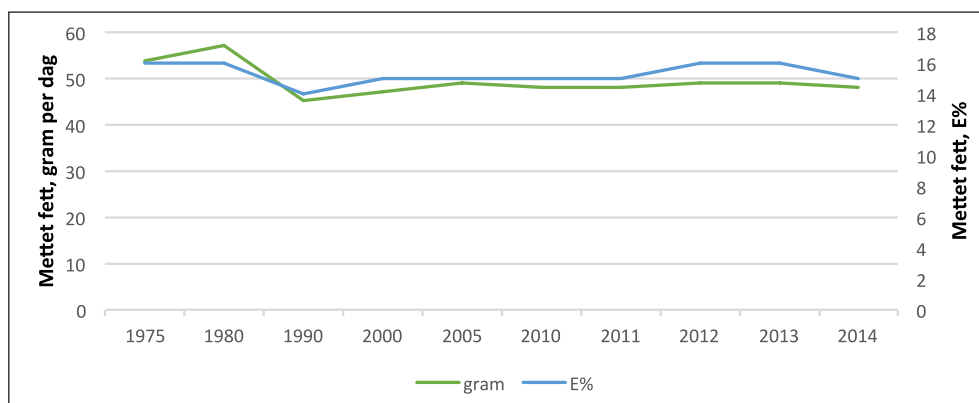
Prosentandelen totalt fett har gått ned siden ca. 1975, men uttrykt i gram per dag har det ikke inntaket endret seg mye (95 gram per person i 2012 mot 115 gram i 1975).

I motsetning til Norkost-undersøkelsene gir ikke FBU tall på hva som faktisk blir spist, men hva som blir innkjøpt eller anskaffet i privathusholdninger. Inntak per person blir deretter beregnet. Dette kan det være særlig verdt å merke seg når man skal anslå inntak av fett, hvor det kan være relativt mye svinn av fett som brukes til for eksempel steking. Mat som spises utenfor hjemmet, for eksempel på restaurant, er ikke med i beregningene.

3) En tredje kilde til informasjon om matvare- og næringsstoffinntak er matforsyningsstatistikk, som utarbeides årlig av Norsk Institutt for Bioøkonomi (NIBIO). Denne statistikken viser forbruk av matvarer på engrosnivå, det vil si det som er tilgjengelig for forbruk, og ikke inntak i absolutt forstand. De kan derfor brukes som en pekepinn til å beskrive trender.



**Figur 3** Inntak av mettet fett per person på husholdningsnivå (Forbruksundersøkelsene)



**Figur 4** Mettet fett i matforsyningen (Matforsyningsstatistikken)



## 6. Metode

Arbeidsgruppen har undersøkt om kunnskapsgrunnlaget for norske kostråd om fett fra 2011 har endret seg i en slik grad at kostrådene bør endres. Denne oppgaven ble operasjonalisert til testing av følgende enkle hypoteser:

1. Lavere inntak av mettet fett gir redusert risiko for kroniske, ikke-smittsomme sykdommer (spesielt hjerte- og karsykdom)
2. Erstatning av mettet fett med umettet fett gir redusert risiko for hjerte- og karsykdom

### Forskningsspørsmål - PICO

Vi formulerte forskningsspørsmål i henhold til PICO-skjemaet (Population, Intervention, Comparison, Outcome).

*Tabell 3 PICO-skjema om sammenhengen mellom inntak av mettet fett og kroniske sykdommer*

Population/ Problem (Hvem?)	Intervention / Exposure (Hva?)	Comparison (Sammenliknet med?)	Outcome (Resultat?)
Friske populasjoner  (inkl. personer med høy risiko for hjerte- og karsykdom, men ikke diabetes)	Mettet fett	Umettet fett (evt. karbohydrater, protein)	Primært hjerte- og karsykdom. Sekundært: Død, blodtrykk, kolesterol, diabetes type 2
	Mettet fett fra meieriprodukter og spisefett	Matvarer med mindre fett eller med mer umettet fett	

### Kilder

Arbeidsgruppen skaffet seg først oversikt over nye vitenskapelige data for å besvare spørsmål 1 og 2 nevnt ovenfor. Etter en omfattende gjennomgang av litteraturen ble det klart at det ikke var tilstrekkelig tid og

ressurser til selvstendig å gjennomføre nye originale metaanalyser for å svare på spørsmålene. Gruppen utviklet derfor en to-delt strategi:

- 1) Et systematisk søk, og en gjennomgang av alle internasjonalt tilgjengelige nye nasjonale kostråd i perioden fra 01.01.2010 til 01.09.2016. Disse er i kapittel 7A og 7B inndelt i:
  - a) Nasjonale kostråd basert på selvstendige systematiske kunnskapsoppsummeringer.
  - b) Nasjonale kostråd som ikke er basert på selvstendige systematiske kunnskapsoppsummeringer.
  - c) Kostråd utarbeidet av anerkjente, medisinske fagorganisasjoner uten myndighetsansvar.
- 2) Et systematisk søk, og gjennomgang av systematiske oversiktsartikler og metaanalyser publisert i perioden 01.01.2010 til 01.09.2016. Disse er i kapittel 7C inndelt i:
  - a) Studier som allerede er gjennomgått, vurdert og implementert i kostråd utarbeidet av andre lands myndigheter.
  - b) Studier som ikke er gjennomgått og innarbeidet i andre lands kostråd.

Hovedfokuset har vært på å gå gjennom nasjonale anbefalinger/retningslinjer («guidelines») om mettet fett eller kilder til mettet fett, som har kommet etter at Kostrådene fra Nasjonalt råd for ernæring ble utgitt. De fleste av retningslinjene er basert på best tilgjengelige vitenskapelige dokumentasjon, mens enkelte er basert på ekspertkonsensus. I tillegg har vi gått gjennom kliniske retningslinjer fra organisasjoner, samt systematiske oversiktsartikler og metaanalyser som har vært publisert i samme periode.

### **Anbefalinger og retningslinjer fra myndigheter og organisasjoner**

Basert på en tidligere gjennomgang av offisielle anbefalinger om fett<sup>91</sup> søkte vi etter anbefalinger fra ulike land og faglige organisasjoner i databasene MEDLINE (Ovid) og PubMed, Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (guideline.gov), WHO's Library & Information Networks (WHOLIS) og på FNs Food And Agriculture Organizations (FAO) nettsider. Søkeord i MEDLINE og PubMed var «Dietary Fats» AND «Nutrition Policy» AND «humans»<sup>91</sup>. Ettersom Nasjonalt råd for ernærings kostråd inkluderte rapporter publisert til og med 1. desember 2010, inkluderte vi anbefalinger om fett som var utgitt fra og med 2010.

Relevante dokumenter ble inkludert og gjennomgått i fulltekst. Ikke-engelskspråklige ble oversatt ved hjelp av Google Translate. Vi utviklet et verktøy for gjennomgangen av retningslinjene som systematiserte dem



etter land/organisasjon, målgruppe, metode/dokumentasjon og konklusjoner/anbefalinger. Både anbefalinger om fett/fettsyrer og matvarer med fett (matvarebaserte kostråd/«food-based dietary guidelines») ble vurdert. Matvarene var spisefett (smør, margarin og matoljer), melk og meieriprodukter, kjøtt og kjøttprodukter og andre fettrike matvarer (inkl. nøtter og fisk).

### **Systematiske oversiktsartikler**

Vi gjorde i tillegg et omfattende litteratursøk etter systematiske oversiktsartikler, som ble brukt til å evaluere konklusjonene fra de gjennomgåtte retningslinjene. Litteratursøket ble utført i databasene MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library og Web of Science, med hjelp fra Helsedirektoratets bibliotekarer (se kapittel 7C for detaljer).

#### **Boks 6 Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser**

En systematisk oversiktsartikkel (systematic review) er en sammenstilling av enkeltstudier som har en oppgitt søkestrategi, klare inklusjonskriterier og en kvalitetsvurdering av inkluderte studier<sup>92</sup>.

En metaanalyse inngår ofte i systematiske oversiktsartikler. Metaanalyse er en kvantitativ oppsummering (samleanalyse) av enkeltstudier som ved hjelp av statistiske teknikker gir et samlet effektestimert. Metaanalyser sier også noe om heterogenitet, eller variasjon, mellom enkeltstudier<sup>92</sup>.

Søkestrategien var basert på Schwab og medarbeideres ovennevnte systematiske oversikt om fettsyrer som ble utført i forbindelse med utarbeidelsen av Nordic Nutrition Recommendations<sup>16</sup>. De viktigste søkeordene var «dietary fats», «fatty acids», «saturated» og «intake» som eksponering; «cardiovascular diseases», «coronary artery disease», «coronary heart disease», «stroke», «death», «mortality», «diabetes mellitus, type 2», «cholesterol», «lipoproteins», «blood pressure», og «hypertension» som endepunkter, samt «humans» som begrensning (se vedlegg for fullstendig søkestreng). Artikler som var indeksert i databasene som tverrsnittstudier («cross-sectional study»), lederartikler («editorial»), kommentarer og leserinnlegg («letter») ble ekskludert.

Når det gjelder studier av matvarer, brukte vi søkeordene «dairy», «milk», «butter», «cheese» og «cream» for artikler om meieriprodukter og melkefett og «tallow», «lard», «palm oil», «coconut oil», «coconut» og «margarine» for artikler om annet spisefett med mye mettet fett.



I tillegg til databasesøkene ble også referanselistene i publikasjonene gjennomgått for å finne andre potensielt relevante artikler.

Vi screenet artiklene for relevans i henhold til forhåndsbestemte kriterier:

- Publikasjonsdato fra 1. januar 2010 til 1. september 2016.
- Engelskspråklige
- Fagfellevurderte tidsskrift
- Systematiske oversiktsartikler/metaanalyser av prospektive kohortstudier («systematic review» eller «meta-analysis» var inkludert i artiklenes titler eller sammendrag)
- Primært friske populasjoner
- «Harde» endepunkt – kardiovaskulær sykdom og død samt blodtrykk, LDL-kolesterol og diabetes type 2

Systematiske oversiktsartikler, med eller uten metaanalyser, over randomiserte kontrollerte studier eller prospektive kohortstudier som omhandlet mettet fett eller kilder til mettet fett i kostholdet ble inkludert. Oversiktsartikler som angikk kun syke mennesker (sekundærforebygging) ble ikke inkludert. Både sammenhenger mellom mettet fett alene og helse og mettet fett sammenliknet med andre næringsstoffer ble undersøkt, men sistnevnte er mest relevant med hensyn til kostrådene. Artiklenes titler og sammendrag ble gjennomgått og inkludert eller ekskludert basert på nevnte inklusjons- og eksklusjonskriterier. I tillegg ble referanselister til de inkluderte artiklene og andre relevante artikler gjennomgått etter eventuelle relevante publikasjoner som ikke ble funnet i søket.

Oversiktsartikler av kasus-kontroll- og tverrsnittstudier ble ikke vurdert da de er på et lavere evidensnivå enn randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier.<sup>15, 93, 94</sup> og derfor ikke kunne prioriteres.

## Boks 7 Intervensjonsstudier og observasjonsstudier

I forskning på fett og hjerte- og karsykdom finnes det to hovedtyper av studier: intervensjonsstudier (eksperimentelle studier) og observasjonsstudier. I intervensjonsstudier blir deltakerne påført en intervensjon eller behandling av forskerne, mens forskerne ikke har direkte kontroll over hvordan deltakerne er eksponert i observasjonsstudier. Såkalte randomiserte kontrollerte studier (RCT) anses som den sterkeste typen vitenskapelig dokumentasjon for å vurdere effekt av et tiltak eller en behandling. Slike studier har typisk en intervensjonsgruppe som får en behandling og én kontrollgruppe som ikke får behandling eller en alternativ behandling. Hvem som inkluderes i intervensjons- eller kontrollgruppen er tilfeldig, derav begrepet «randomisert».

I denne rapporten har vi lagt mest vekt på systematiske oversikter av randomiserte kontrollerte studier og prospektive kohortstudier. Sistnevnte er en type observasjonsstudie hvor personer (en kohort) følges over tid for å se om de som er eksponert for en viss faktor har større eller mindre sjanse for å utvikle en sykdom sammenliknet med de som ikke eksponeres. Mens randomiserte kontrollerte studier er å foretrekke dersom man skal undersøke effekten av et tiltak, er kohortstudier egnet til å undersøke årsaker til sykdom (etiologi).

Denne rapporten legger størst vekt på studier med kardiovaskulær sykdom som endepunkt, men har også vurdert studier med kausale (etiologiske) risikofaktorer (høyt blodtrykk og kolesterol), død og diabetes type 2 som endepunkter.

Studiene ble systematisk gjennomgått av én av oss (EA) ved hjelp av et forhåndslaget skjema (basert på Academy of Nutrition and Dietetics' Evidence Analysis Manual<sup>94</sup>) og senere gjennomgått av de to andre (JH, KR) for verifisering.

## 7 A. Nyere kostråd fra andre land

Vi undersøkte hva offisielle anbefalinger fra nasjonale helsemyndigheter publisert fra 01.01.2010 til 01.09.2016 sier om mettede fettsyrer, kilder til fett i kostholdet og risiko for kronisk sykdom i befolkningen.

I de ulike anbefalingene så vi i hovedsak etter:

- 1) Anbefalinger om fettsyrer/fettsammensetning
- 2) Anbefalinger om fete vs. magre meieriprodukter
- 3) Anbefalinger om matfett/olje

### Anbefalinger om fettsyrer

Tabell 4 viser anbefalinger om fettsyrer som er gitt av 8 ulike land siden 2010, samt globale anbefalinger fra FAO/WHO fra 2010. Anbefalingene som er basert på selvstendige systematiske oversiktsartikler, i motsetning til ekspertvurderinger alene, er markert med \*.

Når det gjelder mettet fett anbefales et inntak på 10E% eller mindre i 8 av de 9 anbefalingene, samt i de nordiske næringsstoffanbefalingene (NNR) (se tabell 2). Nederland anbefaler høyst 10 E%, men også et «så lavt som mulig» inntak av mettet fett («Zorg dat de hoeveelheden verzadigd vet in de voeding zo laag mogelijk is»<sup>95</sup>).

Anbefalingene fra det franske mattilsynet (AFFSA) skiller seg ut ved at de gir ulike anbefalinger for spesifikke mettede fettsyrer<sup>96,97</sup>. 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». Selv om mettet fett totalt anbefales til høyst 12 E%, anbefales det å begrense inntaket av de tre kvantitativt viktigste mettede fettsyrene, laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre, til høyst 8 E%. Franske retningslinjer anbefaler også å velge vegetabilsk fett og olje. Det anbefales minst 15 E% enumettet fett i kostholdet, da dette vil begrense inntaket av mettet fett.

Alle anbefalingene presiserer at mettet fett bør reduseres til fordel for umettet fett for å forebygge hjertesykdom:

- De amerikanske kostrådene (2015) viser til sterk vitenskapelig dokumentasjon for at delvis utskifting av mettet fett med umettet fett – 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)<sup>98</sup>. I den vitenskapelige rapporten bak kostrådene anslås det at hver prosent av energiinntaket fra mettet fett som erstattes med flerumettet fett kan redusere forekomst av nyoppstått koronar hjertesykdom med 2-3 prosent<sup>99</sup>. Dokumentasjonen for å bytte ut mettet fett med oljesyre (enumettet fett) ble ikke ansett som like sterkt. Utskifting av fett eller mettet fett med karbohydrater ble ikke forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom<sup>98</sup>.
- Det tyske ernæringsforbundet (DGE) (2015) konkluderer med at det finnes overbevisende dokumentasjon for at utskifting av mettet fett med umettet fett senker LDL-kolesterol og at det er sannsynlig at utskifting av mettet fett med umettet fett også reduserer risiko for hjertesykdom<sup>100</sup>.
- Nederlands helsesråd (2015) 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<sup>101, 102</sup>. De konkluderer også med at utskifting av mettet fett med flerumettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom med 10-15 prosent for hver 10 E% som byttes ut.
- Australias National Health and Medical Research Council (2013) anser det som «etablert evidens» at mettet fett er den sterkeste kostholdsde-terminanten for LDL-kolesterol i blodet og at utskifting av mettet fett med en- og flerumettet fett er forbundet med gunstige blodlipidverdier<sup>103</sup>.
- FAO og Verdens helseorganisasjon (WHO) konkluderer med at det finnes overbevisende dokumentasjon for at mettede fettsyrer C12:0-16:0 øker LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterol-ratioen sammenliknet med en- og flerumettet fett, men at det ikke øker total-/HDL-kolesterol-ratioen sammenliknet med karbohydrater. De konkluderer også med at det finnes overbevisende dokumentasjon for at utskifting av mettet fett med flerumettet fett (omega-6-fettsyrer) senker risikoen for koronar hjertesykdom, og at omega-3-fettsyrer senker risikoen for fatale koronarhendelser<sup>104</sup>.<sup>X</sup>

X Vi anser FAO/WHO for å være en overnasjonal myndighet som vi i denne sammenhengen har valgt å klassifisere i gruppen nasjonale myndigheter.

Anbefalt inntak av totalt fett er mer liberalt i de nyeste nordiske næringsstoffanbefalingene (25-40 E%) enn i de fleste andre anbefalinger, med unntak av Frankrikes, som anbefaler mellom 35 og 40 prosent av energinntaket fra fett. Nederland og USA har ingen spesifikke anbefalinger om totalt fett, mens de tyske anbefaler høyst 30 E%, eller 35 E% for personer med et høyt fysisk aktivitetsnivå, begrunnet med at fett er et energitett makronæringsstoff.

**Tabell 4** Nasjonale anbefalinger for inntak av totalt fett og fettsyrer publisert fra 2010 til 2015

Region	Land	Totalt fett	Mettet fett	Enumettet fett	Flerumettet fett
<b>Globalt</b>	FAO/WHO, 2010 <sup>104</sup> *	20-35 %	< 10 %		6-11 %
<b>Nord-Amerika</b>	US Dietary Guidelines 2015 <sup>98</sup> *		< 10 % (bytt ut med MUFA og PUFA)		
<b>Europa</b>	Frankrike, 2010 <sup>97</sup> *	35-40 %	«Velg vegetabilisk fett og olje» C12:0, C14:0 og C16:0: ≤8 E% Mettet fett totalt: ≤ 12 E%	15-20 %	
	Nederland, 2015 <sup>101</sup> , 102 *		≤10 E% («Så lavt som mulig») Erstatt med umettet.		
	Sveits, 2013 <sup>105</sup>	20-35 %	< 10 %	10-15 %	2,5-9 % LA; 0,5-2 % ALA
	Tyskland (DGE), 2015 <sup>100</sup> , 106 *	30 % (35 % ved høyt aktivitetsnivå)	7-10 %		7-10 %
<b>Oceania</b>	Australia, 2013 <sup>103</sup> *	20-35 %	Begrens (høyst 10 %)		4-10 %
	New Zealand, 2015 <sup>107</sup>	20-35 %	Mettet + trans < 10 E%		
<b>Afrika</b>	Sør-Afrika, 2013 <sup>108</sup>	< 30 E%	< 10 E%		

\* Basert på systematiske kunnskapsoppssummeringer.

## Anbefalinger om matvarer

Tabell 5 viser land som inkluderer matvarebaserte råd knyttet til spisefett og meieriprodukter. Alle gir anbefalinger om meieriprodukter og om spisefett (smør, margarin og olje).

Anbefalingene som er basert på selvstendige systematiske kunnskapsoppsummeringer, i motsetning til ekspertvurderinger alene, er markert med \* (Australia, USA og Nederland). Kostrådene fra Danmark, Finland, Island og Sverige bygger på Nordic Nutrition Recommendations fra 2014, med enkelte lokale tilpasninger. De danske matvarebaserte kostrådene er også basert på det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for de norske kostrådene fra 2011<sup>109</sup>.

**Tabell 5 Nasjonale anbefalinger (kostråd) om spisefett og meieriprodukter fra 2010 til 2016**

Land	Anbefalinger om	
	Spisefett	Meieriprodukter
<b>Australia<sup>103</sup> *</b> <b>2013</b>	Velg matvarer med hovedsakelig umettet fett (olje, nøttesmør o.l.) i stedet for mat med mye mettet fett (slik som smør, kokos- og palmeolje). Anbefaler ca. 14-28 g olje eller 20-40 g plantemargarin per dag.	Hovedsakelig magre. Minst 2,5 porsjoner daglig for voksne. Inkluderer ikke smør, fløte og iskrem, inkluderer plantebaserte melkealternativer (f.eks. av soya og havre).
<b>Brasil, 2014<sup>110</sup></b>	Bruk olje og fett i små mengder, som smakstilsetning.	Magre meieriprodukter kan være bedre egnet for voksne. Ost i små mengder pga. høy energitetthet og mye mettet fett. Unngå søtet og smaksatt melk/yoghurt.
<b>Danmark</b> <b>2013<sup>111</sup></b>	Velg planteoljer, f.eks. rapsolje og olivenolje, 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.	Velg magre, f.eks. yoghurt med maks 0,7 % fett eller ost med maks 17 % fett. ¼- ½ liter melk samt 1-2 skiver ost er passende. Fete varianter bare en gang i blant.
<b>Finland 2014<sup>112</sup></b>	Bruk litt vegetabilsk olje eller myk margarin på brød, oljebasert dressing på salat. Inntak av «hardt fett» bør være så lavt som mulig. Rapsolje anbefales. Bruk sjelden: smørblandinger med melkefett, hard margarin, kokosfett, kokosmelk og palmeolje.	Drikk fettfrie eller magre melkeprodukter (maks 1 % fett) daglig (omtrent ½ liter), supplert med mager og saltreduert ost.

<b>Frankrike 2011</b> <sup>113</sup>	Begrens fettinntaket, men velg fett fra vegetabilsk olje, inkludert raps-, oliven- og solsikkeolje. Begrens smør. Tilsett lite fett til steking.	Tre porsjoner daglig for voksne; 4 for barn, ungdom og eldre. En porsjon er f.eks. 1 glass melk eller 30 g ost. Fløte og smør betraktes ikke som meieriprodukter og bør begrenses.
<b>Irland, 2011</b> <sup>114</sup>	Velg olje eller (lett-)margarin med mye umettet fett (i små mengder) til fordel for mettet fett. Tilsett lite fett til steking (grill, bak, damp eller kok i stedet for å steke/frityrsteke).	Velg mager melk, yoghurt og ost; velg melk og yoghurt oftere enn ost. Tre til fem porsjoner daglig anbefales for voksne (1 porsjon = 2,5 dl melk, 1,8 dl yoghurt, 1 bit ost).
<b>Island 2014</b> <sup>115</sup>	Velg «mykere og sunnere» fett på bekostning av hardt fett. Velg planteoljer i matlagingen, f.eks. raps- og olivenolje, fremfor smør. Bruk bare et tynt lag smør eller smørblanding på brød, hvis noe.	Velg magert. En passende mengde er 500 ml per dag. Begrens meieriprodukter med mye mettet fett, inkl. fløte og smør.
<b>Nederland* 2016</b> <sup>116</sup>	Bytt ut smør, hard margarin og hardt fett med myk/flytende margarin og vegetabiliske oljer.	Innta «noen» porsjoner hver dag, inkl. melk og yoghurt. Fortrinnsvis magre av hensyn til energibalansen, f.eks. melk med maks 1,1 % mettet fett og ost med maks 14 % mettet fett.
<b>New Zealand 2015</b> <sup>107</sup>	Velg umettet fett (f.eks. raps-, oliven-, riskli- eller annen planteolje eller margarin) i stedet for smør, fløte, smult, stekefett og kokosolje.	Velg hovedsakelig magre (maks 1,5 % fett eller ost med maks 3 % fett) eller fettreduerte fremfor fete. Minst to porsjoner daglig anbefales. Smør, fløte, kremost, rømme og lignende samt iskrem er ikke anbefalt.
<b>Storbritannia 2016</b> <sup>117</sup>	Velg olje og spise fett med umettet fett i små mengder til fordel for mettet fett. Bytt ut smør med lett margarin.	Velg magre meieriprodukter når det er mulig, evt. spis mindre mengder av fete meieriprodukter.



<b>Sveits, 2014</b> <sup>118</sup>	2-3 spiseskjeer planteolje daglig anbefales; minst halvparten av dette bør være rapsolje. Vær sparsom med smør, margarin, smult og lignende (ca. 1 spiseskje per dag).	Tre porsjoner daglig anbefales. 1 porsjon = 2 dl melk, 150-200 g yoghurt/kvarg/cottage cheese, 30 g hard ost eller 60 g smøreost. Magre meieriprodukter anbefales dem som vil redusere energiinntaket.
<b>Sverige, 2015</b> <sup>119</sup>	Bytt til «sunnere fett». Sunne olje er f. eks. rapsolje eller margarin basert på rapsolje. Smør, palmeolje og kokosolje er mindre sunt fett.	Bytt til magre, usøtede meieriprodukter.
<b>Sør-Afrika 2013</b> <sup>120</sup>	Bruk sparsomt med fett, velg vegetabiliske oljer fremfor hardt fett. Begrens eller unngå palme- og kokosolje.	Velg magre i stedet for fete. Drikk/spis melk, «maas» (et fermentert melkeprodukt) eller yoghurt hver dag.
<b>Tyskland</b> <sup>121</sup> <b>2013</b>	Velg vegetabilisk (f.eks. raps-, soyaolje og plantemargarin). Tilsett lite fett i matlaging.	Bør inntas daglig, velg magre.
<b>USA *</b> <b>2016</b> <sup>98</sup>	Et sunt kostholdsmønster inkluderer olje med en høy andel en- og flerumettet fett og bør erstatte hardt fett, ikke legges til kostholdet.	Et sunt kostholdsmønster inkluderer magre eller fettfri meieriprodukter, inkl. melk, yoghurt, ost og kalsiumberiket soyamelk.
<b>Østerrike, 2015</b> <sup>122</sup>	1-2 spiseskjeer vegetabilisk olje, nøtter eller frø anbefales. Spis lite smør, margarin eller smult.	Tre porsjoner daglig anbefales, helst magre. Gjerne to porsjoner «hvite» meieriprodukter (melk, yoghurt o.l.) og én porsjon «gule» (ost). Spis lite fete meieriprodukter, som rømme, creme fraiche, kremfløte o.l..

\* = anbefalinger som er basert på selvstendige systematiske kunnskapsoppssummeringer

Dokumentasjonen som ligger til grunn for de ulike nasjonale kostrådene er rapporter og vitenskapelig litteratur av ulik type. De franske anbefalingene for fettsyrer er eksempelvis basert på systematiske litteratursøk, men vi har ikke klart å finne et vitenskapelig dokumentasjonsgrunnlag for de matvarebaserte kostrådene «Manger Bouger»<sup>113</sup>. Dette gjelder også de tyske matvarebaserte kostrådene<sup>121</sup>. Kostrådene fra Brasil sies å være basert på dokumentasjon fra «et vidt spekter av eksperimentelle, kliniske, befolknings- og samfunnsstudier» (oversatt), men hvordan dokumentasjonen er innhentet eller vurdert er ikke



nevnt<sup>110</sup>. Sør-Afrikas kostråd sies å være basert på «best tilgjengelige dokumentasjon» (oversatt), men dette er ikke nærmere beskrevet<sup>108</sup>. De matvarebaserte kostrådene fra Irland, New Zealand og Storbritannia er i hovedsak basert på anbefalinger for næringsstoffer.

Anbefalinger som inkluderer en gradering etter styrke og/eller kvaliteten på kunnskapsgrunnet er FAO/WHO, Australia, USA, Tyskland og Nederland. Konklusjonene fra de globale og nasjonale anbefalingene om fett som er basert på systematiske kunnskapsoppsummeringer oppsummeres nedenfor.

## FAO/WHO (2010)

Bakgrunnsdokumentene til FAO og Verdens helseorganisasjons (WHO) anbefalinger om fett fra 2010 ble publisert i tidsskriftet *Annals of Nutrition and Metabolism* i 2009<sup>123</sup>; bakgrunnsdokumentene ble brukt som grunnlag for Nasjonalt råd for ernærings konklusjoner om fett fra 2011, men de offisielle anbefalingene ble ikke publisert før i 2010. De endelige anbefalingene var basert på vitenskapelig dokumentasjon som ble vurdert som «overbevisende» eller «sannsynlig».

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 også 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 utskifting av mettet fett med flerumettet fett, inklusive omega-6-fettsyrer, senker risiko for koronar hjertesykdom, og at omega-3-fettsyrer senker risiko for død av hjerteinfarkt.
- det finnes overbevisende dokumentasjon for at transfettsyrer øker risiko for koronar hjertesykdom og sannsynlig dokumentasjon for at transfettsyrer øker risiko for fatal koronar hjertesykdom og plutselig hjertedød.

FAO/WHO konkluderer videre med at det sannsynligvis ikke er noen sammenheng mellom totalt fettinntak og koronar hjertesykdom, død av hjerteinfarkt eller noen typer kreft.

Dokumentasjonen i FAO/WHOs rapport for sammenhengen mellom fettsyrer og koronar hjertesykdom ble vurdert i en systematisk oversiktsartikkel av Skeaff og Miller, som også gjorde metaanalyser av både randomiserte kontrollerte studier og prospektive studier<sup>124</sup>. Metaanalysen av randomiserte kontrollerte studier fant at et høyere

inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett reduserte forekomsten av koronarhendelser med 17 prosent [relativ risiko (RR) = 0,83, 95 % konfidensintervall (KI) 0,69-1,00], mens det var ikke-signifikante reduksjoner i total dødelighet (12 prosent reduksjon) og død av koronar hjertesykdom (16 prosent reduksjon).

Begrenset til randomiserte kontrollerte studier hvor mettet fett ble redusert spesifikt til fordel for flerumettet fett, og hvor deltakernes kolesterolnivå ble redusert (et mål på etterlevelse av rådene), var risikoen for koronarhendelser signifikant redusert med 32 prosent (RR = 0,68, 95 % KI 0,49-0,94). Disse studiene fant også signifikant lavere dødelighet (-20 prosent; RR = 0,80, 95 % KI 0-69-0,93) og 48 prosent redusert risiko for død av hjerteinfarkt RR 0,52, 95 % KI 0-30-0,87) i gruppene som økte inntaket av flerumettet fett på bekostning av mettet fett.

## Frankrike (2010)

Rapporten fra det franske mattilsynet (AFFSA) bygger på en ekspertvurdering og en litteraturgjennomgang av både in vitro- og dyrestudier og epidemiologiske studier, publisert til og med august 2009. Den 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 fett 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 energibehov på 2000 kcal.

Ekspertrapporten hevder 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 oppfattes derfor som «av liten relevans for folkehelsen», og mettet fett kan ikke sees på som én gruppe fett da ulike mettede fettsyrer har ulik struktur, metabolisme og funksjoner. I anbefalingene skilles 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 høyst 8 E%. (Til sammenliknes anbefales som nevnt et inntak av høyst 10 E% av samlede mettede fettsyrer i Norden. Fettsyrene C12:0-16:0 utgjør ca. 2/3 av de mettede fettsyrene i norsk kosthold.)

Andre mettede fettsyrer har ingen kjente skadelige effekter, men det anbefales at samlet inntak av mettet fett ikke utgjør mer enn 12 E%, med tanke på mulig risiko for hjerte- og karsykdom og kreft.

De franske matvarebaserte kostrådene skiller ikke mellom magre og fete meieriprodukter, men det påpekes at forbruket av fløte og smør samt melkedesserter bør begrenses. Fløte og smør defineres ikke som meieri-produkter i disse kostrådene. Videre anbefales det at bruk av spisefett begrenses. De franske kostrådene hevder at «et overdrevent fettinntak øker risiko for overvekt eller hjerte- og karsykdommer», men at ikke alt fett er likt. Det anbefales å velge fett fra vegetabilsk olje, inkludert raps-, oliven- og solsikkeolje, fet fisk, avocado, valnøtter, hasselnøtter og lignende. 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. Saus, fløte, smør og majones bør også begrenses.

## Australia (2013)

De australske kostrådene fra 2013 var en oppdatering av rådene fra 2003. De er basert på tidligere referanseverdier for næringsstoffer fra 2006 (Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand), en modell som oversetter næringsstoffanbefalinger til ulike kostholdsmønstre og på systematiske kunnskapsoppsummeringer av forskning publisert fra 2002 til 2009<sup>103, 125</sup>. Evidensgrunnlaget ble gradert fra A til D, hvor grad A angir «overbevisende» dokumentasjon mens grad D angir «svak» dokumentasjon. Bare dokumentasjon av grad A, B og C ble brukt til å utforme de endelige kostrådene.

Ett av de fem overordnede kostrådene er «Begrens inntaket av mat med mettet fett, tilsatt salt, tilsatt sukker og alkohol». I den vitenskapelige rapporten bak kostrådene konkluderes det med at sammenhengen mellom mettet fett, kolesterolnivåer i blodet og hjerte- og karsykdom er «veletablert». Mettet fett er den viktigste kostholdsrelaterte determinanten for LDL-kolesterol i plasma (rangert som «overbevisende»). Utskifting av mettet fett med enumettet og flerumettet fett er forbundet med gunstigere blodlipider knyttet til hjerte- og karsykdom (overbevisende). Flerumettet fett ser ut til å redusere risiko for koronar hjertesykdom og har gunstig effekt på lipidmetabolisme, insulin, appetittregulering, inflammasjon og muskelfunksjon.

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). Det påpekes at ikke alle mettede fettsyrer har samme effekter (for eksempel stearinsyre 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 er mesteparten av det anbefalte 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.

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 blodlipider kan redusere risiko for iskemisk hjertesykdom uansett alder.

### **Anbefalinger om meieriprodukter**

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

Den vitenskapelige rapporten konkluderer 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 høyt blodtrykk (evidensgrad B: «sannsynlig»). For hjerneslag og høyt blodtrykk er det særlig magre meieriprodukter som har en sannsynlig årsakssammenheng med lavere risiko. Inntak av mer enn én porsjon meieriprodukter, særlig melk, daglig er også forbundet med lavere risiko for tarmkreft (evidensgrad B). Det kan også være en sammenheng mellom meieriprodukter (tre porsjoner daglig) diabetes type 2 og metabolsk syndrom, men det var mindre klart.

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.

## **USA (2015)**

USAs landbruksdepartement (USDA) og helsedepartement (HHS) utgir felles kostråd til den generelle befolkningen hvert femte år. De nyeste offisielle kostrådene ble utgitt i desember 2015 og gjelder ut 2020<sup>98</sup>. Disse bygger på en vitenskapelig bakgrunnsrapport fra en ekspertkomité (Dietary Guidelines Advisory Committee) som ble publisert i februar 2015<sup>99</sup>. Vi har gjennomgått både den vitenskapelige rapporten og de offisielle endelige kostrådene.

Dokumentasjonen ble gradert av ekspertkomiteen fra I («strong») til III («limited»). Graderingen var basert på risiko for systematiske skjevheter eller feilkilder («bias»), antall studier og størrelsen på studiene, grad av samsvar, retning og størrelse på effekter og generaliserbarhet. Grad I reflekterte en stor mengde dokumentasjon 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.

Ekspertkomiteen gjorde en egen vitenskapelig gjennomgang av nyere forskning på 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 (se <http://health.gov/dietaryguidelines>). Dokumentasjonen for mettet fett og kardiovaskulære endepunkter besto av sju publiserte metaanalyser<sup>2, 9, 124, 126-129</sup>.

Hovedbudskapet i kostrådene er at man bør velge et sunt kostholdsmønster som inneholder en passelig mengde kalorier. Et «sunt kostholdsmønster» består av:

- ulike grønnsaker av alle typer
- frukt, spesielt hel frukt
- kornvarer, hvorav minst halvparten er fullkorn
- magre eller fettfrie 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 salt (natrium)

Et for høyt inntak av mettet fett, tilsatt sukker og salt betegnes som særlig utfordrende hos den amerikanske befolkning. Inntaket av mettet fett og tilsatt sukker bør utgjøre mindre enn 10 E% og natrium mindre enn 2300 mg (tilsvarer 5,8 gram salt).

### **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 dokumentasjon for at utskifting av mettet fett med umettet fett og særlig flerumettet fett er forbundet med lavere total- og LDL-kolesterolnivåer og med redusert risiko for hjerteinfarkt og kardiovaskulær død (s. 31). Dokumentasjonen



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.

Ekspertkomiteen 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.

Komiteen legger vekt på at inntaket av mettet fett (og salt og sukker) ikke er ment å skulle reduseres isolert, men som en del av et sunt kostholdsmønster i energibalanse. Kilder til mettet fett bør erstattes med kilder til umettet fett, særlig flerumettet fett. Det finnes sterk dokumentasjon 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 salt samt høyere inntak av fiber, kalium og umettet fett, er forbundet med redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

I praksis anbefales ikke-herdet vegetabilsk olje som er rik på umettet fett og relativt fattig på mettet fett (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), som primære kilder til tilsatt fett.

### ***Anbefalinger om meieriprodukter***

Meieriprodukter er 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).

## **Tyskland (2015)**

De offisielle tyske kostrådene utarbeides av det tyske ernæringsforbundet (DGE). Referanseverdier for inntak av totalt fett er felles med Østerrike og Sveits (D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr), som anbefaler 30-35 E%. Matvarebaserte anbefalinger ble utgitt i 2013.

I 2015 ble vitenskapelig baserte retningslinjer om fett publisert i form av en fagfelleurdert oversiktsartikkel<sup>100</sup> og en egen rapport<sup>106</sup>.

Oversiktsartikkelen er også beskrevet i kapittelet om systematiske oversiktsartikler og i vedlegget. Hensikten med rapporten om fett var å presentere det vitenskapelige grunnlaget for betydningen for forebygging av fedme, diabetes type 2, dyslipidemi, hypertensjon, metabolsk syndrom, koronar hjertesykdom, slag 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. Kun studier som omhandlet primærforebygging (evt. også sekundærforebygging i metaanalyser) ble vurdert. Studier av kostholdsmønstre eller matvarer med fett ble ikke inkludert. Styrken på dokumentasjonen ble rangert etter kategorier fra Verdens Helseorganisasjon, som «convincing» (overbevisende), «probable» (sannsynlig), «possible» (mulig) eller «insufficient» (utilstrekkelig).

DGE konkluderer med at det finnes overbevisende dokumentasjon 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 dokumentasjon 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 mellom 30 E% og 35 E% (sistnevnte ved høyt fysisk aktivitetsnivå, PAL >1,7<sup>XI</sup>), 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 energibalansen ikke overholdes. Ved kaloribalansen er det sannsynligvis ingen sammenheng.

## Nederland (2016)

Offisielle nederlandske retningslinjer for «god ernæring» ble utarbeidet av en ekspertkomité på vegne av det nederlandske «helserådet» (Gezondheidsraad)<sup>102</sup>. Dokumentasjonen ble publisert i november 2015. Det ble utgitt én generell rapport og 29 delrapporter som tar for seg det vitenskapelige grunnlaget for anbefalingene. En engelskspråklig fagfelleur-

XI PAL = Physical Activity Level, et mål på energiforbruk fra fysisk aktivitet.



dert artikkel som oppsummerer konklusjonene og rådene ble også publisert våren 2016<sup>101</sup>.

De offisielle kostrådene rettet mot forbrukere ble deretter formulert av stiftelsen Voedingscentrum («ernæringscenter») i Nederland og utgitt i 2016<sup>116</sup>.

Anbefalingene bygger på

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

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

Dokumentasjonen på årsakssammenhenger ble vurdert som «overbevisende» dersom det fantes både metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier som støttet hverandre, eller dersom randomiserte kontrollerte studier 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 dokumentasjonen vurdert som sannsynlig. Sannsynlige sammenhenger ble oversatt til kvalitative anbefalinger.

### ***Anbefalinger om fett***

Bakgrunnsrapporten om fett konkluderer med at det er overbevisende belegg 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 (se tabell 6). Det var ikke nok forskning til å konkludere om sammenhengen mellom inntak av smør og forekomst av koronar hjertesykdom eller hjerneslag.

**Tabell 6** Sammendrag av funn om fett og LDL-kolesterol og risiko for koronar hjertesykdom fra randomiserte kontrollerte studier og kohortstudier, basert på Gezondheidsraads rapport<sup>102</sup>.

Type fett	Randomiserte kontrollerte studier		Kohortstudier
	LDL-kolesterol	Koronar hjertesykdom	Koronar hjertesykdom
<b>Myk margarin vs. smør</b>	-0,2 mmol/l per 10 E% utskifting		
<b>Enumettetfett vs. mettet fett</b>	-0,04 mmol/l per 1 E% utskifting		
<b>Flerumettet fett vs. mettet fett</b>	-0,05 mmol/l per 1 E% utskifting	-15 % risiko per 10 E% utskifting	-10 % risiko per 5 E% utskifting

### **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).

Bakgrunnsrapporten konkluderer med at meieriprodukter (ikke smør) sannsynligvis er forbundet med lavere risiko for tarmkreft (15 prosent lavere risiko per 400 gram) 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 forbundet med lavere risiko for koronar hjertesykdom og hjerneslag.

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, melk hos menn og risiko for hoftebrudd, melk og osteoporotiske brudd eller forholdet mellom yoghurt og koronar hjertesykdom og hjerneslag.

Følgende sammenhenger ble vurdert som usannsynlige:

- 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

I de endelige kostrådene er anbefalt daglig inntak av melk og melkeprodukter

- 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
- 600 g for menn og kvinner over 70 år.

I tillegg anbefales daglig 20 g ost (1 porsjon) for barn og 40 g ost for alle over 14 års alder.

«Kostholdssirkelen» («Schijf van Vijf») inkluderer melk og melkeprodukter med mindre enn 1,1 g mettet fett pr. 100 gram, dvs. mager og halvfet melk, yoghurt, kjernemelk og mager kvaug. Helmelk, fet yoghurt og vaniljesaus er utenfor kostholdssirkelen. I kostrådene heter det at «Helfete melkeprodukter har en høyere energitetthet enn magre eller fettfrie varianter. Med sikte på opprettholdelsen av energibalansen har lettmelk og skummetmelk blitt foretrukket fremfor helmelk.»<sup>116</sup> (s. 44)

Når det gjelder spise fett er en av de overordnede anbefalingene å erstatte smør, hard margarin og matfett med myk/flytende margarin og vegetabiliske oljer.

## Støttes kostrådene?

Tabell 7 viser at alle de 16 nasjonale matvarebaserte kostrådene støtter det oppsummerende kostråd 1 fra Nasjonalt råd for ernæring fra 2011: «... et kosthold som hovedsakelig er plantebasert og som inneholder mye grønnsaker, frukt, bær, fullkorn og fisk, og begrensede mengder rødt kjøtt, salt, tilsatt sukker og energirike matvarer»<sup>1</sup>.

Kostrådene om å velge magre meieriprodukter, magert kjøtt og begrenset med rødt og bearbeidet kjøtt, samt matoljer, flytende margarin eller myk margarin fremfor tilsvarende produkter med mye mettet fett, støttes også av de nasjonale matvarebaserte kostrådene.

I de franske kostrådene skilles det ikke mellom magre og helfete meieriprodukter, men de anbefaler som nevnt at forbruket av fløte, smør og melkedesserter bør begrenses. De nederlandske kostrådene anbefaler ikke eksplisitt magre fremfor fete meieriprodukter, men som nevnt er helmelk og fet yoghurt (og vaniljesaus) utelatt fra «kostholdssirkelen»,



**Tabell 7 Norske matvarebaserte kostråd i lys av andre lands anbefalinger.**

	1) Hovedsakelig plantebasert kosthold ... Velg hovedsakelig matvarer som inneholder begrensede mengder fett, sukker og salt.	6) Det anbefales at magre meieri- produkter inngår . ... meieri- produkter med mye mettet fett, som helmelk, fløte, fet ost og meierismør, bør begrenses.	7) Det anbefales at man velger magert kjøtt og magre kjøttprodukter og begrenser inntaket av rødt kjøtt og bearbeidet kjøtt.	8) Det anbefales at man velger matoljer, flytende margarin eller myk margarin ... fremfor tilsvarende produkter med mye mettede fettsyrer og lite umettede fettsyrer. Begrens bruken av meierismør og smørblandet margarin.
<b>Australia*</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Brasil</b>	✓	✓	✓	↔
<b>Danmark</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Finland</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Frankrike</b>	✓	↔	✓	✓
<b>Irland</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Island</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Nederland*</b>	✓	↔	✓	✓
<b>New Zealand</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Storbritannia</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Sveits</b>	✓	↔	↔	✓
<b>Sverige</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Sør-Afrika</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Tyskland*</b>	✓	✓	✓	✓
<b>USA*</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Østerrike</b>	✓	✓	✓	✓

✓ i tabellen indikerer samsvar mellom kostrådene, ↔ indikerer uklarhet.

Anbefalinger som er basert på systematiske kunnskapsoppsummeringer er markert med \*.

## Årsakssammenhenger som er ansett som overbevisende eller sannsynlige

I likhet med Nasjonalt råd for ernærings rapport fra 2011<sup>1</sup> ble dokumentasjonen for konklusjonene fra FAO/WHO, Australia, USA, Tyskland og Nederland rangert, fra «overbevisende» til «uklart». Tabell 8 viser hvilke konklusjoner om fett som ble vurdert som «overbevisende» eller «sannsynlig» i disse rapportene.

**Tabell 8 «Overbevisende» og «sannsynlige» årsakssammenhenger mellom fett og risikofaktorer/sykdom.**

	Eksponering	Sykdom eller risikofaktor	
		Overbevisende årsakssammenheng	Sannsynlig årsakssammenheng
<b>FAO/WHO, 2010</b>	<p>Mettede fettsyrer med 12-16 karbonatomer (C12:0-16:0) sammenliknet med en- og flerumettet fett</p> <p>En- og flerumettet fett sammenliknet med mettet fett</p> <p>Utskifting av mettet fett med flerumettet fett (omega-3 og omega-6)</p>	<p>Økt LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterol-ratio</p> <p>Redusert LDL-kolesterol og total-/HDL-kolesterol-ratio</p> <p>Redusert risiko for koronar hjertesykdom.</p>	
<b>Australia, 2013</b>	<p>Mettet fett</p> <p>Utskifting av mettet fett med enumettet og flerumettet fett</p> <p>Meieriprodukter (melk, yoghurt og ost)</p>	<p>Økt LDL-kolesterol i plasma.</p> <p>Gunstigere blodlipider knyttet til risiko for hjerte- og karsykdom.</p>	<p>Redusert risiko for iskemisk hjertesykdom, hjerteinfarkt, hjerneslag og hypertensjon (ved minst 2 porsjoner daglig). For hjerneslag og hypertensjon: særlig magre meieriprodukter.</p>

<b>USA, 2015</b>	Utskifting av mettet fett med flerumettet fett	Redusert risiko for hjerte- og karhendelser og død av koronar hjertesykdom.	
<b>Tyskland, 2015</b>	Redusert inntak av totalt og mettet fett  Utskifting av mettet fett med flerumettet fett	Redusert totalkolesterol og LDL-kolesterol i plasma.  Redusert totalkolesterol og LDL-kolesterol i plasma.	Redusert risiko for koronar hjertesykdom.
<b>Nederland, 2016</b>	Matvarer som er rike på umettede fettsyrer, slik som myk margarin og vegetabilsk olje sammenliknet med mat med mye mettet fett, slik som smør og hard margarin.  Meieriprodukter (ikke smør)  Yoghurt	Redusert risiko for koronar hjertesykdom	Lavere risiko for tarmkreft  Lavere risiko for diabetes type 2



## 7 B. Nyere kostråd/ retningslinjer fra autoritative faglige organisasjoner

Ni retningslinjer som inneholdt anbefalinger om fett fra organisasjoner, ble inkludert (tabell 9 og 10). To retningslinjer fra European Society of Cardiology og European Atherosclerosis Societies (ESC/EAS) ble inkludert: én for behandling av dyslipidemier og én for forebygging av hjerte- og karsykdom i klinisk praksis<sup>50, 130</sup>. To retningslinjer ble også inkludert fra engelske National Institute for Health and Care Excellence (NICE): én for forebygging av hjerte- og karsykdom og én for modifikasjon av blodlipider for forebygging av hjerte- og karsykdom<sup>131, 132</sup>. Alle organisasjonene er ideelle eller offisielle og henvender seg først og fremst til helsepersonell.

### Anbefalinger om fettsyrer

I tabell 9 vises de respektive organisasjonenes retningslinjer for fettsyrer i kostholdet. Retningslinjene er basert på selvstendige systematiske kunnskapsoppsummeringer, bortsett fra Joint British Societies' (JBS) retningslinjer. Anbefalt inntak av mettet fett er 10 E% eller mindre, i tre av retningslinjene anbefales høyst 7 E% mettet fett. American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) anbefaler generelt 7 E% mettet fett, men 5-6 E% for personer som skal senke LDL-kolesterolet<sup>29</sup>. ESC/EAS anbefaler også at inntaket begrenses til under 7 E% for personer med høyt kolesterol<sup>130</sup>. Alle organisasjonene konkluderer med at utskifting av mettet fett med umettet fett er gunstig. De enkelte retningslinjene og konklusjonene er oppsummert nedenfor og i vedlegget.

De fleste av retningslinjene er beregnet for klinisk praksis. Vi har imidlertid ikke inkludert retningslinjer som utelukkende angår sekundærforebygging eller spesifikke pasientgrupper (for eksempel pasienter med

diabetes). AHA og ACCs retningslinjer er ment for pasienter i primærhelsetjenesten med risikofaktorer for hjerte- og karsykdom<sup>29</sup>. NICE og ESC/EAS har retningslinjer som er spesifikke for behandling av dyslipidemi/høye blodlipider, med tanke på forebygging av hjerte- og karsykdom<sup>130, 132</sup>. Én av retningslinjene fra NICE er rettet mot folkehelsearbeid og angår således hele befolkningen<sup>131</sup>.

**Tabell 9** Retningslinjer om inntak av totalt fett og fettsyrer publisert fra 2010 til 2016. Retningslinjer som er basert på egne kunnskapsoppsummeringer er markert med \*.

Region	Organisasjon	Totalt fett	Mettet fett	Enumettet fett	Flerumettet fett
USA	AACE/ACE/TOS <sup>133</sup> 2013*	30 E%	<7 E%	15-20 E%	≤10 E%
	AHA/ACC <sup>29</sup> 2013*	25-35 E%	<7 E%		5-10 E% (linolsyre)
	Academy of Nutrition and Dietetics 2014*	20-35 E%	≤10 E% (mål: <7 E%)	15-20 EE%	3-10 E% omega-6; 0,6-1,2 E% omega-3
Europa	ESC/EAS <sup>50, 130</sup> 2011-16*	25-35 E%	≤10 E%	>10 E%	
Storbritannia	NICE <sup>131, 132</sup> 2010 og 2014*	≤30 E% (ved høy risiko for hjerte- og karsykdom)	≤7 E%		
	Joint British Societies 2014		<10 E%		

AACE = American Association for Clinical Endocrinologists

ACE = American College of Endocrinology

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

EAS = European Atherosclerosis Society

ESC = European Society of Cardiology

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

TOS = The Obesity Society

## Anbefalinger om matvarer

Matvarebaserte anbefalinger var inkludert i retningslinjene fra alle de ovennevnte organisasjonene unntatt retningslinjene fra Academy of Nutrition and Dietetics (se Tabell 10). Vi inkluderte også matvarebaserte anbefalinger om mettet fett fra Heart and Stroke Foundation i Canada.

Som vist i tabell 10 anbefales det å velge matvarer som er kilder til umettede fettsyrer og magre meieriprodukter. Anbefalingene om matvarer er i stor grad basert på næringsinnhold og ikke matvarebasert forskning. AHA/ACCs kostråd er også basert på kostholdsmønsteret DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)<sup>134</sup>.

**Tabell 10 Anbefalinger fra organisasjoner fra 2010 til 2016 om spisefett og meieriprodukter.**

Organisasjon	Anbefalinger om	
	Spisefett	Meieriprodukter
<b>AACE / ACE / TOS 2013</b>	Spis umettet fett fra vegetabilsk olje, frø, nøtter og fisk i stedet for mettet fett fra smør og animalsk fett. Spis mat med naturlig høyt innhold av enumettet fett, f.eks. olivenolje.	2-3 porsjoner magre meieriprodukter daglig anbefales. Bytt ut fete med magre meieriprodukter.
<b>ESC / EAS<sup>50, 130</sup></b>	Velg planteolje, myk margarin, oljedressing eller majones i moderasjon; begrensn smør, hard margarin, palme- og kokosolje, smult, baconfett, dressing med eggeplomme. Grilling, koking og damping anbefales fremfor fritering.	Velg fortrinnsvis skummet melk og yoghurt; lettmeik, mager ost o.l. i moderasjon; begrensn fet ost, fløte, helmelk og fet yoghurt.
<b>AHA/ACC<sup>29</sup> 2013</b>	Et anbefalt kostholdsmønster inkluderer ikke-tropiske, vegetabilske oljer	Et anbefalt kostholdsmønster inkluderer magre meieriprodukter
<b>Heart and Stroke foundation<sup>135</sup> (Canada)</b>	Reduser mengden hardt fett (og sukker og salt) i matlagingen.	Inkluder magre meieriprodukter eller alternativer som en proteinkilde.
<b>Joint British Societies</b>		Velg magre meieriprodukter
<b>NICE<sup>131, 132</sup></b>	Bruk av vegetabilsk olje eller margarin med mye en- og flerumettet fett bør erstatte kilder til transfett og mettet fett.	Meieriprodukter med mindre mettet fett anbefales.

AACE = American Association for Clinical Endocrinologists

ACE = American College of Endocrinology

ACC = American College of Cardiology

AHA = American Heart Association

EAS = European Atherosclerosis Society

ESC = European Society of Cardiology

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

TOS = The Obesity Society

Heart and Stroke Foundation gir ingen kvantitativ anbefaling om fett eller mettet fett, men vektlegger i stedet et helhetlig sunt, balansert kosthold, som de mener vil redusere inntaket av mettet fett.

## **NICE (England) (2010/2014)**

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) utgir retningslinjer både om klinisk praksis og folkehelsearbeid. Retningslinjer om forebygging av hjerte- og karsykdom ble utgitt i juni 2010 og inkluderer blant annet anbefalinger om kosthold<sup>131</sup>. I 2014 ble en oppdatering av dokumentasjonen 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, kasuskontroll-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.

Alle anbefalinger er basert på «omfattende og samsvarende» («extensive and consistent») dokumentasjon.

### **Anbefalinger om fett**

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 av mettet fett (fra 14 E% til 6-7 E%) kan forebygge ca. 30 000 dødsfall av hjerte- og karsykdom årlig og også forebygge nye hjerte- og kar-hendelser.

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.

På systemnivå anbefaler NICE å oppfordre matvarebransjen til å redusere mengden mettet fett i matvarer, med reguleringer hvis nødvendig, gjøre matvarer med mindre mettet fett rimeligere enn matvarer med mye mettet fett, fremme produksjonen av meieriprodukter med lite mettet fett og fremme inntaket av mager melk for barn over to år.

I oppdateringen fra 2014 konkluderes det også med at:

- utskifting 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.

I forbindelse med en klinisk retningslinje fra 2014 om primær- og sekundærforebyggende behandling av høye blodlipider ble det også gjort en systematisk kunnskapsoppsummering om kostholdsintervensjoner<sup>132</sup>. Randomiserte og ikke-randomiserte kliniske studier samt observasjonsstudier ble inkludert. Metaanalyser ble også utført. Kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert med GRADE<sup>XII</sup>. Totalt 14 randomiserte kontrollerte studier lå til grunn for anbefalingene om fett. Disse antydte at det ikke var klinisk relevante forskjeller på blodlipider mellom kosthold med mye flerumettet fett/lite mettet fett og et typisk vestlig kosthold, men kvaliteten på dokumentasjonen og tilliten til resultatene var stort sett «svært lav».

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 også vil redusere inntaket av enumettet fett, bør det animalske fettene erstattes av enumettet fett fra olivenolje, rapsolje eller margarin basert på oliven- og rapsolje.

Andre kostholdsråd er å velge fullkornvarianter 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.

## **European Society of Cardiology (ESC) & European Atherosclerosis Society (EAS) (2011-2016)**

European Society of Cardiology (ESC) er en stor forening for helsepersonell som jobber med hjerte- og karsykdom, som samler nasjonale hjerteforeninger fra hele Europa. ESC produserer kliniske retningslinjer innen kardiologi.

XII GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

European Atherosclerosis Society (EAS) ble stiftet i 1964 og jobber for å øke kunnskapen om aterosklerose. EAS lager også kliniske retningslinjer for behandling av aterosklerose. Hovedkontoret ligger i Göteborg.

### **Behandling av dyslipidemier**

ESC og EAS publiserte i 2011 felles retningslinjer for behandling av dyslipidemier, noe de anser som en essensiell del av forebygging av hjerte- og karsykdom<sup>130</sup>. Dyslipidemier er eksempelvis høyt kolesterol og høyt LDL-kolesterol. Målgruppen for anbefalingene er helsepersonell.

Retningslinjene rangeres 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. Videre er dokumentasjonen 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.

Grunnlaget for anbefalingene er omfattende gjennomganger av fagfellevurdert litteratur og konsensus.

### **Anbefalinger om fett for å behandle dyslipidemier**

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%. Inntaket av mettet fett bør senkes ytterligere (til under 7 E%) ved hyperkolesterolemi.

Inntak av omega-6-fettsyrer bør begrenses til <10 %. Det finnes ikke nok data til å anbefale noen 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 0,04 mmol/l. Dersom 1 E% mettet fett byttes ut med flerumettet fett (omega-6) er reduksjonen 0,05 mmol/l og med karbohydrater 0,03 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 totalkolesterolet, 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 gir en viss reduksjon sammenliknet med mettet fett, mens omega-3 har bare begrenset effekt. Isokalorisk utskifting av fett med karbohydrater er forbundet med redusert HDL-kolesterol (0,1 mmol/l reduksjon for hver 10 E% utskifting), men effekten er svært liten med 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).

Et kosthold med mye enumettet fett forbedrer insulinsensitivitet og senker triglyserider i blodet, spesielt i postprandial fase. Hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi og høye kylomikronnivåer bør det totale fettinntaket begrenses så mye som mulig (til under 30 g/dag), men mellomkjedete triglyserider kan vurderes.

Retningslinjene gir også praktiske råd om fettholdige matvarer for å senke total- og LDL-kolesterol, se tabell 11.

**Tabell 11** ESC og EAS' anbefalinger om matvarer som er kilder til fett/mettet fett

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



En oppdatering av retningslinjene for behandling av dyslipidemi ble publisert i 2016<sup>136</sup>. Konklusjonen om at et redusert inntak av mettet fett reduserer LDL-kolesterol fastholdes (evidensnivå A). Det samme gjør de ovennevnte matvarerådene.

### **Forebygging av hjerte- og karsykdom**

I 2012 publiserte ESC sammen med EAS og andre europeiske organisasjoner retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom, som igjen er rettet mot leger og andre helsepersonell<sup>50</sup>. Anbefalingene er klassifisert og gradert som i retningslinjene for dyslipidemier.

Et sunt kosthold anbefales som en «hjørnestein» i forebyggingen av hjerte- og karsykdom (klasse Ib-anbefaling). 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 g) og ett glass for kvinner (10 g alkohol) |

### **Anbefalinger om fett for å forebygge hjerte- og karsykdom**

Det anbefales at mettet fett i kostholdet begrenses til under 10 E% og at det byttes ut med flerumettet fett. Transfett bør utgjøre så lite som mulig, under 1 E% 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.

ESC/EAS konkluderer 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 utskifting av mettet fett med karbohydrater eller enumettet fett.

En oppdatering av retningslinjene ble publisert i 2016<sup>28</sup>. 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, American Society of Nutrition og National Lipid Association. AHA og ACC har utgitt felles kliniske retningslinjer for hjerte- og karsykdom siden 1980-tallet, i samarbeid med National Heart, Lung and Blood Institute.

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 dokumentasjonen bak 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 mange 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 andres systematiske kunnskapsoppsummeringer (systematic reviews) som er publisert i en egen rapport<sup>137</sup>, 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 studier 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.

### ***Anbefalinger om fett for å senke LDL-kolesterol/forbedre blodlipider***

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, det vil si at de er basert på flere randomiserte kontrollerte studier eller metaanalyser.

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-kolesterol. 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. Utskifting av mettet fett med fullkorn er bedre enn utskifting med «raffinerte» karbohydrater.

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 sykdommer. Målgruppen for retningslinjene er helsepersonell, inklusive leger, ernæringsfysiologer og sykepleiere.

Hele 43 ulike kostholdsråd 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 for å forebygge hjerte- og karsykdom**

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 karbohydrater delvis 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 være en effektiv vektreduksjonsstrategi for noen, men det påpekes også at fett fra sunne kilder kan bidra til redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

Utskifting av karbohydrater og mettet fett med flerumettet fett, hovedsakelig omega-6, forbedrer total-/HDL-kolesterol-ratio. Utskifting 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 for å forebygge hjerte- og karsykdom***

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).

De 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 aterogene (evidensnivå 3 fra 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 for å forebygge hjerte- og karsykdom***

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 (Registered Dietitian Nutritionist), med mer enn 100 000 medlemmer i USA. Hensikten med 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 voksne<sup>138</sup>. Målgruppen er primært kliniske ernæringsfysiologer.

Anbefalingene bygger på systematiske litteratursøk ved hjelp av deres Evidence Analysis Library (andea.org). Styrken på konklusjonene om mettet fett er ikke gradert.

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. Utskifting av mettet fett med flerumettet fett, i stedet for utskifting 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 forfatterne at råd om spesifikke matvarer kan være mer praktisk enn 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 karsykdom<sup>139</sup> er utgitt av flere britiske medisinske organisasjoner, inklusive British Cardiovascular Society, British Heart Foundation, Diabetes UK og British Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. JBS3 er den tredje versjonen av retningslinjene. 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 dokumentasjonen er ikke gradert. I diskusjonen om mettet fett vises det blant annet til metaanalyser av Siri-Tarino<sup>2</sup>, Mozaffarian<sup>127</sup> og Hooper og medarbeidere<sup>126</sup>.

### **Anbefalinger om fett for å forebygge hjerte- og karsykdom**

JBS3 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**

JBS3 gir videre følgende råd 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/reducer inntaket av bearbeidet kjøtt eller industrielt bearbeidet mat med mye salt og transfett, raffinerte karbohydrater som loff og frokostblandinger, sukkerholdige drikkevarer samt kaloritett snacks.

## Heart and Stroke Foundation (2015)

Heart and Stroke Foundation (Heart & Stroke) er en frivillig organisasjon som ble stiftet i Canada i 1952. Organisasjonen finansierer forskning på hjerte- og karsykdom og driver med forebyggende opplysningsarbeid.

I 2015 publiserte de en offisiell erklæring («position statement») om mettet fett, hjertesykdom og hjerneslag<sup>135</sup>. Her gir de anbefalinger til



forbrukere, nasjonale og lokale myndigheter, matvarebransjen, forskere, helse- og undervisningspersonell. Hvordan anbefalingene er utviklet er ikke oppgitt, og rapporten virker ikke å være basert på systematisk litteraturgjennomgang.

### **Standpunkt og anbefalinger om mettet fett**

Type fett er viktigere for helsa enn mengden fett. Utskifting av mettet fett med en- og flerumettet fett senker LDL-kolesterol og reduserer risiko for hjertesykdom og slag. Helseeffektene av mettet fett kan variere etter hvilke matvarer det kommer fra.

Helheten i kostholdet betyr mest, i tillegg til type mat og mengder. Anbefalingene setter ingen spesifikk grense for inntak av mettet fett, men fremmer et balansert kosthold som bidrar til å redusere inntaket av mettet fett. Det vil si et kosthold som er i tråd med bl.a. de norske kostrådene, dvs. lite bearbeidet mat, mer frukt og grønnsaker, fullkornsprodukter, ulike proteinkilder (inkl. magre meieriprodukter, magert kjøtt, fjærfe og fisk), mindre raffinert mat, godteri, bearbeidet kjøtt og snacks. «Reduser mengden sukker, salt og fast fett i tilberedning av mat».

De anbefaler matindustrien å redusere innholdet av mettet fett gjennom produktreformulering, redusere porsjonsstørrelser og utvikle flere produkter med lite mettet fett.

### **Støttes kostrådene?**

Tabell 12 viser at de relevante norske matvarebaserte kostråd fra Nasjonalt råd for ernæring som er knyttet til mettet fett (kostråd 1, 6, 7 og 8) støttes i lys av nyere anbefalinger fra andre faglige organisasjoner. Kostrådet om kjøtt er ikke inkludert/vurdert i retningslinjene NICE og AHA/ACC, men støttes av AACE/ACE/TOS, ESC/EAS, JBS og Heart and Stroke Foundation. Anbefalingene fra Academy of Nutrition and Dietetics er ikke inkludert i tabellen da de ikke gir konkrete råd om matvarer.



**Tabell 12** Norske matvarebaserte kostråd i lys av anbefalinger fra faglige organisasjoner.

	1) Hovedsakelig plantebasert kosthold ... Velg hovedsakelig matvarer som inneholder begrensede mengder fett, sukker og salt.	6) Det anbefales at magre meieriprodukter inngår (...) meieriprodukter med mye mettet fett, som helmelk, fløte, fet ost og meierismør, bør begrenses.	7) Det anbefales at man velger magert kjøtt og magre kjøttprodukter og begrenser inntaket av rødt kjøtt og bearbeidet kjøtt.	8) Det anbefales at man velger matoljer, flytende margarin eller myk margarin (...) fremfor tilsvarende produkter med mye mettede fettsyrer og lite umettede fettsyrer. Begrens bruken av meierismør og smørblandet margarin
<b>AACE/ACE/The Obesity Society (2013)</b>	√	√	√	√
<b>ESC/EAS (2011-16)</b>	√	√	√	√
<b>NICE (2010-14)</b>	√	√		√
<b>AHA/ACC (2013)</b>	√	√		√
<b>JBS (2014)</b>	√	√	√	√
<b>Heart and Stroke Foundation (2015)</b>	√	√	√	√

√ i tabellen indikerer samsvar mellom kostrådene. Blanke celler indikerer at kostrådet ikke er omtalt i retningslinjene.

## Anbefalinger med sterk eller middels dokumentasjon i retningslinjer fra faglige organisasjoner

Tre av de faglige organisasjonene graderte sine anbefalinger og konklusjoner. Anbefalingene og konklusjonene som bygger på sterk og middels høy dokumentasjon er vist i tabell 13.

**Tabell 13** Styrke på dokumentasjonen om mettet fett i henhold til faglige organisasjoner

	<b>Sterk dokumentasjon</b>	<b>Middels dokumentasjon</b>
<b>ESC/EAS, 2011-16</b>	<p>Et sunt kosthold er en «hjørnestein» i forebyggingen av hjerte- og karsykdom.</p> <p>Et lavere inntak av mettet fett og transfett senker total- og LDL-kolesterol.</p> <p>Utskifting av karbohydrater med umettet fett øker HDL-kolesterol.</p>	<p>Utskifting av mettet fett med en- eller flerumettet fett senker triglyserider.</p>
<b>AHA/ACC, 2013</b>	<p>Sikt mot et kosthold som har 5-6 E% mettet fett (for å senke blodlipider)</p> <p>Reduser andelen av energien fra mettet fett (for å senke blodlipider)</p>	<p>Utskifting av mettet fett med karbohydrater eller enumettet fett senker LDL-kolesterol og HDL-kolesterol.</p> <p>Utskifting av mettet fett med karbohydrater og enumettet fett øker triglyserider.</p> <p>Utskifting av mettet fett med flerumettet fett senker triglyserider.</p>

**AACE,  
2013**

Delvis utskifting av mettet fett og/eller raffinerte karbohydrater med protein forbedrer blodlipider og blodtrykk.

Umettet fett fra vegetabilsk olje, frø, nøtter og fisk på bekostning av mat med mye mettet fett, med totalt 25-35 E% fett, reduserer risiko for hjerte- og karsykdom.

Mettet fett bør begrenses til <7 E% for reduksjon av hjerte- og karrisiko.

Magre animalske proteinkilder (kjøtt og meieriprodukter) bør anbefales.

Matvarer som er naturlig rike på enumettet fett, slik som olivenolje, bør anbefales.

Bearbeidet rødt kjøtt bør begrenses til 2 porsjoner i uken; magert eller svært magert kjøtt kan spises innenfor et kontrollert inntak av mettet fett.

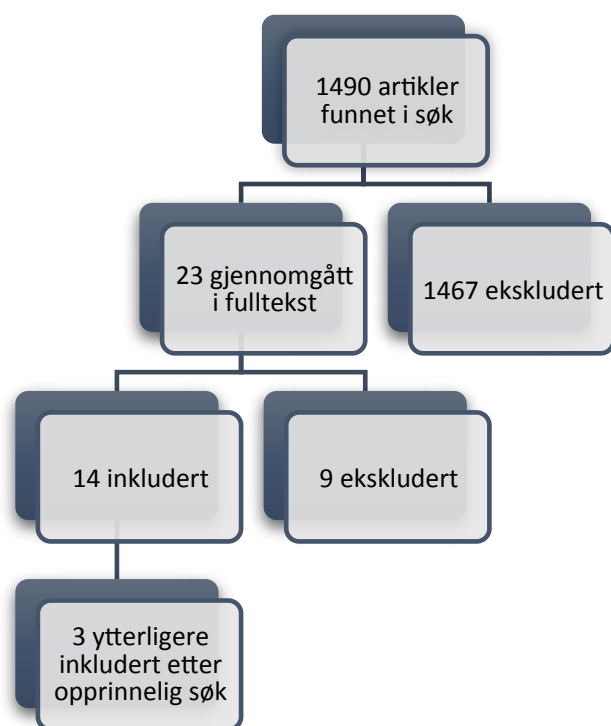
## 7 C. Systematiske oversiktsartikler

Arbeidsgruppens mandat har vært å undersøke om kunnskapsgrunnlaget for Nasjonalt råd for ernærings konklusjoner om mettet fett fra 2011<sup>1</sup> er endret i en slik grad at også rådene bør endres. Vi ønsket derfor å undersøke hvorvidt konklusjonene om mettet fett og meieriprodukter (se kapittel 3) har blitt styrket eller svekket i lys av nyere forskning. For å svare på dette gikk vi igjennom systematiske oversiktsartikler («systematic reviews») og metaanalyser som var publisert fra 1. januar 2010 til 1. september 2016 og som omhandlet sammenhenger mellom mettede fettsyrer, eller kilder til mettet fett, og hjerte- og karsykdom, død eller kardiovaskulære risikofaktorer (høyt kolesterol, høyt blodtrykk eller diabetes type 2).

### Resultat av litteratursøk

Det første databasesøket (utført 1. september 2015) resulterte i 518 publikasjoner i Medline, 894 publikasjoner i Embase, 307 i Cochrane Library og 460 i Web of Science; til sammen 1490 unike artikler. Dette inkluderte både oversiktsartikler, originalartikler, unntatt tverrsnittstudier og kommentarer samt konferansepresentasjoner. Artiklene fra Web of Science inkluderte også dyrestudier.

Da vi begrenset resultatene til systematiske oversiktsartikler (systematic reviews) og metaanalyser om fettsyrer og hjerte- og karsykdom eller risikofaktorer, resulterte det i kun 23 artikler som potensielt kunne inkluderes i vår vurdering. Ni av disse ble senere ekskludert; tre fordi de omhandlet kun forbruk av fett/inntak av fettsyrer i ulike land<sup>87, 88, 140</sup>, én fordi det var en planlagt kunnskapsoppsummering som ikke inkluderte noen studier<sup>141</sup>, to fordi de omhandlet markører som ikke er anerkjente kausale risikofaktorer<sup>142, 143</sup>, én fordi den ikke var en systematisk oversikt<sup>144</sup>, én fordi den omhandlet et helhetlig middelhavskosthold og ikke fettkvalitet<sup>145</sup> og én fordi den var en metaanalyse av de samme studiene som var med i en tidligere metaanalyse av forfatterne<sup>146</sup> (denne er omtalt i kapittel 5).



**Figur 5** Skjematisk oversikt over resultat fra søk etter oversiktsartikler om fettsyrer og hjerte- og karsykdom/risikofaktorer

Ytterligere publikasjoner ble identifisert fra referanselistene i de inkluderte artiklene samt ved oppdaterte søk i PubMed til og med 1. september 2016. Én ikke-fagfellevurdert, systematisk kunnskapsoppsummering fra WHO ble også inkludert<sup>147</sup>. Til slutt ble totalt 39 unike systematiske oversiktsartikler med eller uten metaanalyser inkludert, hvorav:

- 17 om mettet fett og hjerte- og karsykdom, dødelighet og/eller kardiovaskulære risikofaktorer (blodtrykk, blodlipider og diabetes type 2).
- 22 om viktige kilder til mettet fett og hjerte- og karsykdom, dødelighet og/eller kardiovaskulære risikofaktorer.
  - 18 om meieriprodukter
  - én som smør samt tre om annet spisefett

De inkluderte oversiktsartiklene inkluderte enkeltstudier som var publisert til og med desember 2015.

## Mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdom

### Metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier

Fem metaanalyser undersøkte effektene av å redusere inntaket av mettet fett i randomiserte kontrollerte studier med hjerte- og karsykdom som endepunkt<sup>126, 127, 148-150</sup>. To av disse hadde spesielt fokus på et redusert inntak av mettet fett til fordel for flerumettet fett<sup>127, 148</sup>. Tre metaanalyser undersøkte effekten av både generell fettreduksjon og effektene av et «modifisert» fettinntak, med mindre mettet fett<sup>126, 149, 150</sup>. Antall inkluderte studier i metaanalysene varierte fra 7 til 48.

Schwab og medarbeidere<sup>16</sup> og Wolfram og medarbeidere<sup>100</sup> inkluderte også randomiserte kontrollerte studier i sine kunnskapsoppsummeringer. Begge disse inkluderte også metaanalysene til Mozaffarian<sup>127</sup> og medarbeidere og Hooper og medarbeidere (2012)<sup>126</sup> som også var inkludert i den vitenskapelige rapporten bak de amerikanske kostrådene (se over)<sup>99</sup>. Ingen av kostrådene eller retningslinjene som ble gjennomgått i kapittel 7A og 7B inkluderte metaanalysene til Hooper (2015)<sup>149</sup> og Harcombe og medarbeidere<sup>150</sup>.

Karakteristikk av metaanalysene er oppsummert i tabell 14. Detaljerte oversikter er gitt i vedlegget. De fleste deltakerne i metaanalysene til Hooper og medarbeidere og Harcombe og medarbeidere (for eksempel 78 prosent i Harcombes) var fra én randomisert kontrollert studie, Women's Health Initiative (WHI)<sup>151</sup>. Ramsden og medarbeidere og Mozaffarian og medarbeidere inkluderte ikke denne, da den hadde hovedfokus på reduksjon av totalt fettinntak, ikke mettet fett eller fettkvalitet.

**Tabell 14 Inkluderte metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier av mettet fett og hjerte- og karsykdom**

Forfatter, år	Intervensjon	Primære endepunkter	Antall studier (personer)	Studiens varighet
<b>Mozaf-farian, 2010</b> <sup>127</sup>	Flerumettet fett på bekostning av mettet fett	Hjerteinfarkt, plutselig død, død av koronarsykdom.	8 studier (13 614 personer)	1-8 år
<b>Ramsden, 2010</b> <sup>148</sup>	Flerumettet fett på bekostning av mettet fett	Ikke-fatale hjerteinfarkt og død av koronar hjertesykdom	7 studier (11 275 personer)	1-8 år
<b>Hooper, 2012</b> <sup>126</sup>	Redusert eller modifisert (åmettet fett) fettinntak	Hjerte- og karsykdom (kombinerte kardiovaskulære hendelser)	48 studier  (Fettreduksjon: 62 000 personer; fettmodifikasjon: 13 000 personer; kombinasjon: <5000 personer)	0,5-8 år
<b>Hooper, 2015</b> <sup>149</sup>	Redusert inntak av mettet fett	Død, kardiovaskulær dødelighet, kardiovaskulære hendelser.	15 studier (59 000 personer)	2-8 år
<b>Har-combe, 2016</b> <sup>150</sup>	Redusert eller modifisert (mindre mettet fett) fettinntak	Total dødelighet eller død av hjertesykdom	10 studier (62 421 personer)	1-11 år

Hovedresultatene og konklusjonene i metaanalysene av randomiserte kontrollerte studier er vist i tabell 15. Alle unntatt Harcombe og medarbeidere gir støtte til anbefalingen om delvis å erstatte mettet fett med flerumettet fett for forebygging av hjerte- og karsykdom.



**Tabell 15 Metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier av mettet fett og hjerte- og karsykdom.**

Forfatter, år	Hovedresultat	Forfatterens konklusjon
<b>Mozaffarian, 2010</b> <sup>127</sup>	Utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserte risiko for koronarsykdom med i gjennomsnitt 19%.	Flerumettet fett på bekostning av mettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom
<b>Ramsden, 2010</b> <sup>148</sup>	Utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserte risiko med 22%, men kun når både omega-3 og omega-6 ble gitt.	Effekten av utskifting av mettet fett med flerumettet fett avhenger av forholdet mellom omega-3- og omega-6-fettsyrer.
<b>Hooper, 2012</b> <sup>126</sup>	Redusert inntak av mettet fett ved hjelp av fettreduksjon eller fettmodifikasjon reduserte risiko for kardiovaskulære hendelser med 14%. Reduksjonen var bare signifikant i studier med $\geq 2$ års varighet.	Redusert og modifisert fettinntak, men ikke redusert totalt fettinntak alene, reduserer kardiovaskulære hendelser i studier med minst 2 års varighet.
<b>Hooper, 2015</b> <sup>149</sup>	Ingen sign. effekt på total dødelighet, kardiovaskulær dødelighet, hjerteinfarkt, hjerneslag eller koronare hendelser; 17% redusert risiko for kardiovaskulære hendelser kombinert. Større effekt jo større reduksjon i mettet fett og serum-kolesterol.  Utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserte kardiovaskulære hendelser med 27%.	Reduksjon av mettet fett i minst to år har ingen klar effekt på total eller kardiovaskulær dødelighet, men reduserer kardiovaskulære hendelser.  Det finnes dokumentasjon av middels kvalitet for at utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer risiko for kardiovaskulære hendelser og hjerteinfarkt.
<b>Harcombe, 2016</b> <sup>150</sup>	Ingen sign. forskjell i dødelighet eller død av koronar hjertesykdom mellom intervensjons- og kontrollgruppene.	Randomiserte kontrollerte studier støtter ikke dagens fettanbefalinger.

Sign. = statistisk signifikant

1. Mozaffarian og medarbeidere<sup>127</sup> publiserte i 2010 en metaanalyse av åtte randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) hvor inntaket av flerumettet fett (flerumettet fett generelt eller omega-6-fettsyrer spesielt) økte på bekostning av mettet fett og hvor effektene på koronar hjertesykdom ble undersøkt. Studier som primært undersøkte omega-3-fettsyrer ble ekskludert.

Metaanalysen fant en statistisk signifikant risikoreduksjon: for hver 5 E% økning i flerumettet fett, ble risiko for koronarsykdom redusert med 10 prosent (Relativ risiko (RR) = 0,90; 95 % konfidensintervall 0(KI) ,83-0,97). For hver mmol/l reduksjon i totalkolesterol ble risiko redusert med 24

prosent (RR 0,76, 95 % KI: 0,62-0,93). Dødelighet av koronarsykdom ble også redusert (med 10 prosent per 5 E% økt inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett). Død av alle årsaker ble imidlertid ikke redusert signifikant.

Effektene var sterkere når intervensjonene hadde mer enn 4 års varighet: for koronarsykdom viste disse studiene 27 prosent risikoreduksjon, eller 14 prosent reduksjon per 5 E% økt inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett.

De fleste av de inkluderte studiene var sekundærforebyggende studier; i fem av studiene var deltakerne menn som hadde hatt hjerteinfarkt eller hadde etablert koronarsykdom. Resultatet var ikke forskjellig mellom studier med kun friske og syke. Seks av studiene inkluderte kun menn. Da en klyngerandomisert studie<sup>XIII</sup> fra finske mentalsykehus ble ekskludert<sup>152, 153</sup>, var samlet risikoreduksjon for koronarsykdom 13 prosent (RR = 0,87; 95 % KI: 0,76-1,00).

Forfatterne konkluderer med at et høyere inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett reduserer forekomsten av koronare hjerteendelser. Dette er, ifølge forfatterne, den eneste RTC-kostholdsintervensjonen utenom fiskeolje som tydelig har vist reduksjon av kardiovaskulære hendelser. Ifølge forfatterne er den observerte risikoreduksjonen som forventet ut fra endringer i blodlipider som en følge av endret fettsyreinntak. Dermed anser de dokumentasjonen for at utskifting av mettet fett med flerumettet fett senker risiko for koronar hjertesykdom som sterk og samstemmende:

«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.» (s. 7)

Mange av studiene hadde imidlertid metodiske begrensninger; 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<sup>129</sup>.

XIII Randomiserte på sykehus-nivå, ikke på individnivå.

Selv om Mozaffarian og medarbeideres metaanalyse støtter både årsaks-sammenheng 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.

2. Ramsden og medarbeidere<sup>148</sup> gjorde en metaanalyse av sju randomiserte kontrollerte studier for å undersøke effekten av økt inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett og/eller transfett 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 bytte ut 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.

I motsetning til Mozaffarian og medarbeidere ekskluderte Ramsden og medarbeidere Finnish Mental Hospital Study og Diet And Re-Infarction Trial (DART)<sup>152-154</sup>. ( DART ble inkludert i en sensitivitetsanalyse).

Deltakerne var stort sett menn som hadde overlevd hjerteinfarkt. To studier inkluderte kun institusjonaliserte personer. Intervensjonene varte i mellom to til syv år.

I fire av studiene ble intervensjonsdiettene klassifisert som blandete omega-3/6-intervensjoner. Inntaket av omega-6 (linolsyre) var i disse om lag 6 til 16 E% i intervensjonsgruppene og inntaket av omega-3 (linolensyre) var fra om lag 0,3 til 2 E%. Disse studiene brukte i hovedsak soyaolje og maisolje som kilder 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 to studier. I Oslo-studien fikk deltakerne i intervensjonsgruppen råd om å bytte ut kjøtt og egg med fisk, skalldyr og hvalkjøtt og fikk utdelt sardiner i tran<sup>155</sup>. Siden de fikk soyaolje fikk de også en del linolensyre derfra. Denne var derfor definert som en blandet omega-3/6-intervensjon.

Metaanalysen av de blandete omega-3/6-intervensjonene viste en samlet risikoreduksjon i intervensjonsgruppen på 22 prosent for det kombinerte endepunktet hjerteinfarkt og hjertedød (RR 0,78; 95 % KI 0,65-0,93). Risikoen for hjerteinfarkt var redusert med 27 prosent og risikoen for hjertedød var redusert med 19 prosent og for total død med 8 prosent (sistnevnte ikke statistisk signifikant).

Tre studier omfattet intervensjon med bare omega-6 I disse studiene var inntaket av omega-6 (linolsyre) i gjennomsnitt 14-15 E% mens inntaket av omega-3 var svært lavt. I disse studiene ble i hovedsak saflorolje og maisolje, eller margarin basert på disse oljene, brukt 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 (RR 1,13; 95 % KI 0,84-1,53, p = 0,43). Samlet var det en ikke-signifikant tendens til høyere dødelighet av alle årsaker av omega-6-intervensjonene (16 % høyere risiko). Effektene av de omega-6-spesifikke intervensjonene var signifikant forskjellig fra omega-3/6-intervensjonene.

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

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.

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 (for eksempel fra fisk). Funnene til Ramsden og medarbeidere er derfor, i vårt syn, ikke direkte i strid med dagens kostråd om for eksempel å velge matoljer, flytende margarin eller myk margarin fremfor tilsvarende produkter med mye mettede fettsyrer og lite umettede fettsyrer.

3. Hooper og medarbeidere<sup>126</sup> gjorde en Cochrane-metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier for å undersøke effekten av å redusere eller modifisere fettinntaket med tanke på dødelighet, kardiovaskulær dødelighet/sykkelighet og andre endepunkter.

Totalt 48 randomiserte kontrollerte studier ble inkludert. I 25 av disse ble en fettredusert kost testet mot med et kontrollkosthold. I 15 studier ble en fettmodifisert kost (dvs. utskifting av mettet fett med umettet fett) testet, mens 10 studier testet både fettreduserte og – modifiserte kosthold.

Et redusert inntak av mettet fett, gjennom en begrensning eller modifikasjon av det samlede fettinntaket, reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser signifikant (relativ risikoreduksjon på 14 prosent). Ingen effekt ble funnet for total eller kardiovaskulær dødelighet.

I sub-gruppeanalyser var denne risikoreduksjonen bare signifikant i studier med minst to års varighet og i studier som inkluderte menn. En direkte sammenlikning mellom «rene» fettreduserte og fettmodifiserte dietter ble ikke gjort.

Forfatterne konkluderer med at et redusert inntak av mettet fett eller et modifisert fettinntak, 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. Kvaliteten på dokumentasjonen ble gradert som moderat.

4. Hooper og medarbeidere<sup>149</sup> publiserte også i 2015 en Cochrane-metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier (totalt 15), denne gang med særlig fokus på mettet fett. Analysen ble gjort på oppdrag fra Verdens Helseorganisasjon. Hooper og medarbeidere undersøkte ikke bare effekten 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.

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 (WHI), som besto av kun kvinner<sup>151</sup>. Studiene varte fra 2 til 8 år, i gjennomsnitt 4,7 år. Ni av studiene inkluderte pasienter uten etablert hjerte- og karsykdom.

Metaanalysen viste at risiko for total dødelighet ikke ble signifikant redusert som en følge av redusert inntak av mettet fett. Risiko for kardiovaskulær dødelighet ble heller ikke signifikant endret; relativ risikoreduksjon var 5 prosent, noe som tilsvarer en absolutt reduksjon på 10 dødsfall per 10 000 personer.

Risikoen for kombinerte kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt, angina, hjerneslag, hjertesvikt, atrieflimmer m.m.) ble derimot signifikant redusert av redusert inntak av mettet fett, med 17 prosent lavere relativ risiko og en absolutt effekt på 138 færre hendelser per 10 000 personer (se figur 6). Risikoen for sykdommene hver for seg var imidlertid ikke signifikant endret.

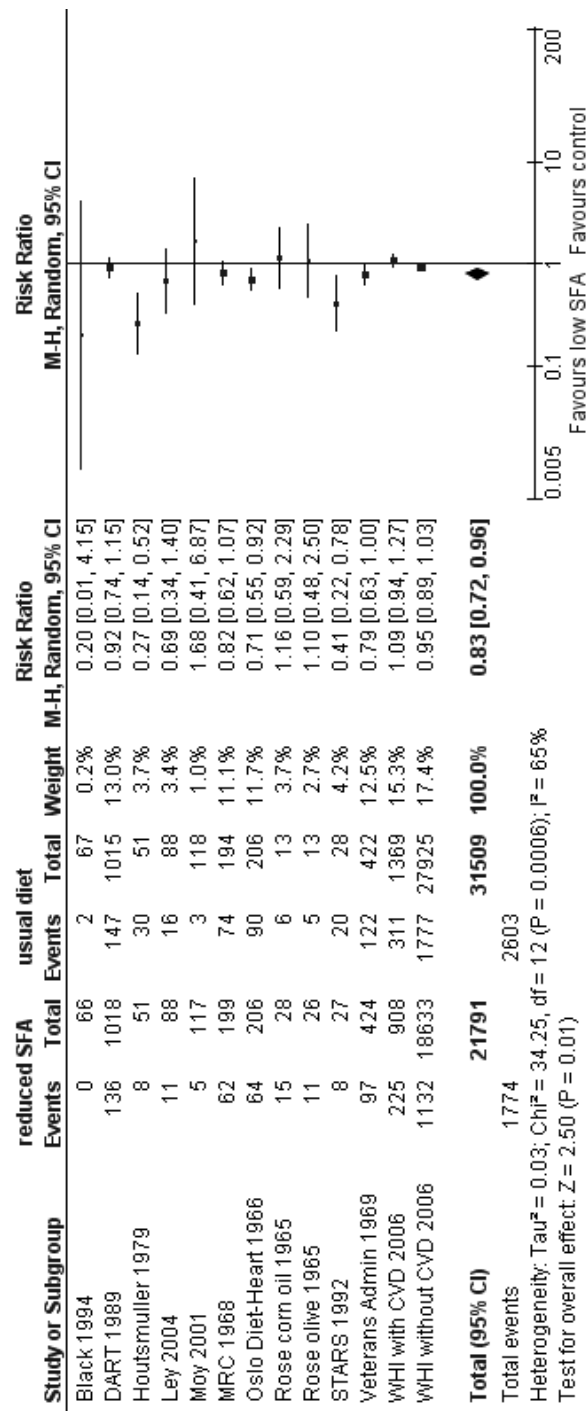
Ulikheter i resultatene mellom studiene ble delvis forklart av graden av reduksjon i inntaket av mettet fett og med senkning av serum kolesterol. I studier hvor mettet fett ikke ble signifikant redusert, var det ingen signifikant effekt på kardiovaskulære hendelser (relativ risikoreduksjon på 9 prosent). I studier hvor intervensjonsgruppene også fikk signifikant redusert totalkolesterolnivå, var risikoen for kardiovaskulære signifikant redusert (relativ risikoreduksjon på 19 prosent). Dersom totalkolesterol ble senket med minst 0,2 mmol/l, ble kardiovaskulære hendelser redusert med hele 26 prosent.

Når WHI<sup>151</sup> ble ekskludert, var relativ risikoreduksjon for kardiovaskulære hendelser 25 prosent. Kardiovaskulære hendelser ble ikke signifikant redusert hos kvinner, noe som kan skyldes at man i studier med kun

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 en signifikant 27 prosent lavere risiko for kardiovaskulære hendelser i intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen (RR = 0,73; 95 % KI 0,58-0,92).

**Figur 6 Metaanalyse av redusert inntak av mettet fett vs. kontrollkosthold (online-figur 6 i Hooper et al. 2015)**





Det var antydninger til en reduksjon i kardiovaskulære hendelser og dødsfall når det typiske kostholdet (kostholdet i kontrollgruppen) inneholdt mer enn 9 E% mettet fett og når intervensjonsgruppene 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, hjerne- slag og koronar hjertesykdom, men konfidensintervallene var vide.

Forfatterne konkluderer med at et redusert inntak av mettet fett i minst to år 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, 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 vurderer Hooper og medarbeidere kvaliteten på dokumentasjonen 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 det ikke har effekt på total dødelighet eller død av koronarsykdom. Det var svak eller svært svak dokumentasjon for at det har effekt på kardiovaskulær dødelighet eller hjerneslag.

At reduksjonen i risiko for kardiovaskulær dødelighet 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 % som ikke var statistisk signifikant kan bety en liten, men gunstig og reell effekt.

Forfatterne fant ikke nok grunnlag til å si hvorvidt det å redusere inntaket av mettet fett ytterligere dersom inntaket i utgangspunktet er på 10 energiprosent 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.

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 dokumentasjon så definitiv som det kan bli.

Ingen studier hadde helt lik måte å redusere inntaket av mettet fett på. Noen ga kun råd, noen delte ut olje eller margarin, noen hadde en-til-en-rådgivning, andre hadde grupperådgivning. Minst 11 av studiene hadde



klart systematiske forskjeller i type rådgivning til, eller i oppfølgingen av, deltakerne. Noen 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 selvsagt variere mye over flere år, og dermed svekke effekten av intervensjonen.

Det er viktig å merke seg den store innflytelsen som studien Womens Health Initiative<sup>151</sup> (WHI) hadde på resultatene. Denne ene studien utgjorde mer enn 48 000 av de totalt 59 000 deltakerne i metaanalysen. WHI testet effekten av å redusere inntaket av totalt fett og å øke inntaket av frukt, grønt og kornprodukter med henblikk på bryst- og tarmkreft; hjerte- og karsykdom var et sekundærendepunkt. Konklusjonen fra WHI var at intervensjonen ikke reduserte risikoen for hjerte- og karsykdom.

Målet for fett i intervensjonsgruppen var å redusere inntaket til høyst 20 E% totalt fett og 7 E% mettet fett. 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 den var ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppen. Basert på kostholdsrådene ble mettet fett stort sett byttet ut med karbohydrater og protein. Det har senere blitt vist at kvinnene i intervensjonsgruppen underrapporterte energiinntaket med over 30 prosent, men grad av underrapportering av fett er ukjent<sup>156</sup>.

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 var en tendens til lavere risiko for koronar hjertesykdom hos de som reduserte inntaket av mettet fett eller transfett mest; det var 19 prosent lavere risiko hos de som spiste mindre enn 6,1 E% mettet fett. Det var imidlertid få kardiovaskulære hendelser i løpet av studiens 8 år, så den statistiske styrken til å finne signifikante reduksjoner i risiko var lav<sup>151</sup>.

5. Harcombe og medarbeidere<sup>150</sup> gjorde en metaanalyse av 10 studier av et redusert eller modifisert fettinntak og risiko for død eller død av hjertesykdom. Multifaktorielle intervensjonsstudier var ikke inkludert.

I de 10 studiene deltok totalt mer enn 62 000 personer. Womens Health Initiative utgjorde 78 prosent 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). Seks av de ti studiene testet ikke effektene av datidens gjeldende anbefalinger

om fett, det vil si 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% totalt fett (STARS og WHI).

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

Gjennomsnittlig totalkolesterol gikk ned i alle intervensjons- og kontrollgruppene bortsett fra i DART-studien. Reduksjonen i totalkolesterol ble rapportert som statistisk signifikant i én studie (STARS) (-14 %). I den største studien, WHI, var forskjellen i reduksjon av totalkolesterol 0,09 mmol/l mellom gruppene.

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

I motsetning til de tidligere metaanalysene hadde Harcombe og medarbeidere kun dødelighet – av alle årsaker eller av koronar hjertesykdom – som endepunkt. Dersom dødeligheten blant de inkluderte deltakerne i utgangspunktet er lav (slik som i WHI) er det vanskelig å påvise signifikante effekter av en intervensjon. 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.

Selv om forfatterne hevder dette var en «test» av de rådende anbefalingene, undersøkte de ikke effektene av å bytte ut mettet fett med umettet fett, slik Mozaffarian, Ramsden og Hooper og medarbeidere undersøkte og slik anbefalingene sier. Tre studier 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, noe som ifølge Ramsden og medarbeidere kan ha betydning<sup>148</sup>. Harcome og medarbeideres metaanalyse besvarer derfor, etter vårt syn, ikke spørsmålet om hvorvidt utskifting av mettet fett med flerumettet fett er gunstig.

Som nevnt oppnådde få av kvinnene i den største studien i Harcombe og medarbeideres analyse, WHI, hovedmålet med intervensjonen, som var 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 WHI ble ekskludert, var relativ risikoreduksjon 25 prosent i favør av et redusert

eller modifisert fettinntak<sup>149</sup>. Regresjonsanalyser har også vist at de som klarte å redusere inntaket av mettet fett mest hadde lavere risiko.

## Konklusjon

Hovedresultatene og konklusjonene i metaanalysene av randomiserte kontrollerte studier er vist i tabell 15. Alle unntatt Harcombe og medarbeidere gir støtte til anbefalingen om delvis å erstatte mettet fett med flerumettet fett for forebygging av hjerte- og karsykdom. Merk at Harcombe og medarbeidere ikke inkluderer studier som tester denne konkrete anbefalingen.

## Metaanalyser av prospektive kohortstudier

Åtte av de systematiske oversiktsartiklene inkluderte prospektive kohortstudier som undersøkte sammenhenger mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom<sup>2, 9, 16, 100, 157-160</sup>. Fem av disse inneholdt metaanalyser av de respektive studiene (se tabell 16). De systematiske oversiktsartiklene til Schwab og medarbeidere og Wolfram og medarbeidere inkluderte også metaanalysene til Siri-Tarino og medarbeidere<sup>2</sup>, Chowdhury<sup>9</sup> og medarbeidere og Farvid og medarbeidere<sup>158</sup>. Disse var også inkludert i det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for de amerikanske kostrådene. Ingen av retningslinjene som ble gjennomgått i kapittel 7A og 7B inkluderte artiklene av Hunter og medarbeidere<sup>157</sup>, de Souza og medarbeidere<sup>159</sup> og Cheng og medarbeidere<sup>160</sup>.

De inkluderte deltakerne var som regel fra den generelle befolkningen, med personer uten etablert hjerte- og karsykdom.

**Tabell 16** Inkluderte metaanalyser av prospektive kohortstudier om mettet fett.

Forfatter, år	Eksponering	Primære endepunkter	Antall studier (personer)	Oppfølgingstid
Hunter 2010	Mettet fett, spesielt stearinsyre	Koronarsykdom	21 studier; 3 studier av stearinsyre og risiko for koronar hjertesykdom	Ikke oppgitt
Siri-Tarino 2010	Mettet fett	Hjerte- og karsykdom	21 (347 747 personer)	5-23 år
Chowdhury 2014	Mettet fett	Koronarsykdom	32 kohortstudier (530 525 personer), 20 av mettet fett	5-23 år

<b>Farvid 2014</b>	Flerumettet fett (linolsyre) på bekostning av mettet fett	Koronarsykdom og død av koronarsykdom	13 kohortstudier (310 602 personer)	5-30 år
<b>de Souza 2015</b>	Mettet fett	Død, koronar hjertesykdom eller kardiovaskulær sykdom/død.	Mettet fett: 41 studier	3-23 år
<b>Cheng 2016</b>	Mettet fett	Hjerneslag	15 studier (476 560 personer)	8-12 år

Hovedresultatene i metaanalysene av kohortstudier er oppsummert i tabell 17. Alle som undersøkte sammenhenger mellom mettet fett sammenliknet med flerumettet fett konkluderte med at utskifting av mettet fett med flerumettet fett er forbundet med signifikant lavere risiko for koronar hjertesykdom eller hjerte- og karsykdom generelt. Når næringsstoffene mettet fett ble sammenliknet med ikke var spesifisert, var det ingen signifikante sammenhenger.

Oversiktsartiklene og metaanalysene som inkluderte prospektive kohortstudier er beskrevet nedenfor. For mer detaljerte redegjørelser, se vedlegget til rapporten.

**Tabell 17** Resultater fra metaanalyser av prospektive kohortstudier.

<b>Forfatter, år</b>	<b>Hovedresultater</b>	<b>Forfatterens konklusjon</b>
<b>Hunter 2010</b>	Inntak av stearinsyre forbundet med økt risiko. Åtte studier fant ingen signifikant sammenheng mellom mettet fett og død av koronarsykdom.	En uavhengig sammenheng mellom stearinsyre og koronar hjertesykdom er ikke vist da stearinsyre korrelerer sterkt med andre mettede fettsyrer.
<b>Siri-Tarino 2010</b>	Inntak av mettet fett var ikke signifikant forbundet med risiko for hjerte- og karsykdom, koronar hjertesykdom eller slag.	Det er utilstrekkelig evidens fra prospektive studier til å konkludere at mettet fett er forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom.
<b>Chowdhury 2014</b>	Mettet fett, enumettet fett og flerumettet fett var hver for seg ikke signifikant forbundet med koronarsykdom. Marine omega-3-fettsyrer var forbundet med lavere risiko, transfettsyrer med økt risiko.	Det er ikke klar evidens for anbefalinger om å redusere inntaket av mettet fett og øke inntaket av flerumettet fett.

<b>Farvid 2014</b>	Utskifting av mettet fett med linolsyre reduserte risiko for koronarsykdom med 9 prosent per 5 E% utskifting.	Funnene støtter anbefalingene om å bytte ut mettet fett med linolsyre for primærforebygging av koronarsykdom.
<b>de Souza 2015</b>	Ingen signifikant direkte sammenheng mellom mettet fett og total dødelighet, kardiovaskulær dødelighet, hjerneslag; antydning til økt dødelighet av koronarsykdom, men ikke signifikant.	Det var ingen klar sammenheng mellom høyere inntak av mettet fett og dødelighet, koronarsykdom, hjerneslag eller diabetes type 2 blant friske voksne. Fravær av sammenheng mellom mettet fett og død av koronar hjertesykdom var heller ikke overbevisende.
<b>Cheng 2016</b>	Høyeste inntakskategori av mettet fett var forbundet med lavere risiko for hjerneslag sammenliknet med laveste inntak, men kun i studier fra Japan og blant menn og når inntak var opptil 25 gram per dag (tilsvarende ca. 10-11 E%).	Et høyt inntak av mettet fett var forbundet med lavere risiko for hjerneslag, men det avhenger av rase, kjønn og BMI. Det ser ut til å være en terskel for denne sammenhengen (opptil 25 gram per dag).

1. Hunter og medarbeidere<sup>157</sup> 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<sup>XIV</sup>. Kunnskapsoppsummeringen var finansiert av United Soybean Board.

De 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.

Tre av de inkluderte studiene<sup>161-163</sup> 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. Forfatterne konkluderer derfor med at en uavhengig sammenheng mellom stearinsyre og risiko for koronarsykdom ikke har vært vist.

XIV Matvarer med en stor andel stearinsyre er blant annet sjokolade og rødt kjøtt.

I et typisk kosthold er meieriprodukter, margarin og kjøtt kilder til det meste av stearinsyre, men disse er også hovedkildene til palmitinsyre og myristinsyre.

2. Samme år publiserte Siri-Tarino og medarbeidere<sup>2</sup> en metaanalyse av prospektive studier av sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom. Litteratursøket omfattet artikler publisert til september 2009. Metaanalysen var delvis finansiert av National Dairy Council i USA.

Metaanalysen inkluderte 21 unike studier med totalt over 347 000 personer, hvorav 16 studier med koronar hjertesykdom og 8 med hjerneslag som endepunkt. Deltakerne hadde en gjennomsnittlig alder ved baseline fra 30 til 89 år.

I metaanalysen var mettet fett ikke signifikant forbundet med risiko for hverken koronar hjertesykdom, hjerneslag eller total hjerte- og karsykdom. Relativ risiko for høyeste vs. laveste inntakskategori 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 en senere artikkel oppgir Siri-Tarino og medarbeidere at en reanalyse av 7 av studiene viste økt risiko for død av koronarsykdom<sup>164</sup>.)

Forfatterne 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. Siri-Tarino og medarbeidere undersøkte ikke risiko forbundet med utskifting av mettet fett med umettet fett, som er anbefalt. I praksis innebærer dette at metaanalysen trolig forteller om endring i risiko av å bytte ut mettet fett med karbohydrater (stort sett «raffinerte» karbohydrater).

3. Chowdhury og medarbeidere<sup>9</sup> 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.

Totalt 72 studier ble inkludert: 32 kohortstudier av selvrapportert fettinntak og risiko for koronar hjertesykdom, 19 kohortstudier av biomarkører på fettinntak og risiko og 27 randomiserte studier av tilskudd av fettsyrer. Studiene involverte både friske (40 studier), personer med høy risiko for hjerte- og karsykdom (10 studier) og personer med 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 studiene ble sammenhenger mellom risiko for koronarsykdom og inntak av mettet fett analysert. Metaanalysen av disse fant ingen signifikant forskjell i risiko blant tredjedelen i populasjonene med høyest inntak sammenliknet med tredjedelen med lavest inntak: relativ risiko = 1,03, 95 % KI 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. De prospektive studiene viste en signifikant sammenheng mellom langkjedete, marine omega-3-fettsyrer og redusert risiko (13 % redusert risiko): relativ risiko = 0,87, 95 % KI 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 mål på 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 svakt med selvrappert inntak av mettet fett ( $r = 0,15$ ). Av spesifikke fettsyrer var det ingen 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). Margarinsyre/heptadekansyre (C17:0, en mettet fettsyre) var forbundet med signifikant lavere risiko (-23 %), det samme var de flerumettede fettsyrene EPA, DHA og arakidonsyre. Det er uklart om margarinsyre er en god markør på inntak av mettet fett.

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

Chowdhury og medarbeideres analyse utgjør etter vårt syn likevel ikke en «test» av anbefalingene om å bytte ut mettet fett med flerumettet fett, da de i likhet med Siri-Tarino ikke undersøkte «erstatningseffekter», dvs. hvilke andre næringsstoffer mettet fett ble sammenliknet med. 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<sup>71, 73, 75, 76</sup>.

I en separat metaregresjonsanalyse fant Chowdhury og medarbeidere at høyt inntak av mettet fett var forbundet med liten, signifikant økt risiko for å dø av hjertesykdom (7 % økt risiko i høyeste vs. laveste tredjedels inntak av mettet fett).



4. Senere samme år publiserte Farvid og medarbeidere<sup>128</sup> en systematisk gjennomgang og metaanalyse hvor de undersøkte sammenhengen mellom selvrappertert inntak av linolsyre – en flerumettet fettsyre – og koronare endepunkter blant generelt friske populasjoner. Endepunktet var definert som koronare sykdomsutfall og inkluderte hjerteinfarkt, iskemisk hjertesykdom, plutselig hjertedød, akutt koronarsykdom og koronar hjertedød.

Totalt 6 publiserte originalartikler ble inkludert. I tillegg ble rådata fra seks kohortstudier i The Pooling Project of Cohort Studies on Diet and Coronary Disease inkludert. Antall deltakere i studiene varierte fra 1643 til 84 566. Alle studier unntatt én var fra Nord-Amerika eller Europa. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var fra 5 til 30 år.

Median inntak av linolsyre i kohortene varierte fra 1,5 til 6,4 E%. Høyere inntaket av linolsyre var forbundet med signifikant lavere risiko for koronarsykdom. Relativ risiko forbundet med høyeste inntakskategori (høyeste tredjedel eller femtedel) vs. laveste inntakskategori var 0,85 (95 % KI 0,78-0,92), dvs. 15 prosent lavere risiko. Et høyt inntak av linolsyre var også forbundet med 21 prosent (signifikant) lavere risiko for å dø av koronarsykdom (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% økning i inntak av linolsyre, var risiko for hendelser 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 var en signifikant sammenheng mellom inntak av linolsyre og lavere risiko for koronar hjertesykdom dersom linolsyre erstattet enten karbohydrater eller mettet fett. De mener derfor at resultatene støtter nåværende anbefalinger om å bytte ut mettet fett med linolsyre (flerumettet fett) for primærforebygging av koronar hjertesykdom.

Farvid og medarbeideres resultater er sammenliknbare med Jakobsen og medarbeideres metaanalyse av prospektive kohortstudier fra 2009<sup>129</sup>, som fant at utskifting av 5 E% mettet fett med flerumettet fett (både omega-6 og omega-3) var forbundet med 13 prosent lavere risiko for koronarsykdom. De støtter også opp om Mozaffarian og medarbeideres metaanalyse fra 2010 (se over)<sup>127</sup>.

5. Schwab og medarbeidere<sup>16</sup> gjorde en kunnskapsoppsummering (ingen metaanalyse) i forbindelse med de nyeste nordiske næringsstoffanbefalingene, NNR. Hensikten var å fastslå evidens og evidens kvalitet for



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

7. de Souza og medarbeidere<sup>159</sup> undersøkte sammenhengen mellom inntak av mettet fett og transfett og dødelighet, hjerte- og karsykdom, koronar hjertesykdom, iskemisk hjerneslag og diabetes type 2. På oppdrag fra Verdens Helseorganisasjon gjorde de en systematisk gjennomgang og utførte en metaanalyse av studier som var publisert inntil mai 2015. Totalt 41 originalartikler om mettet fett ble inkludert i hovedanalysen. Alle var publisert mellom 1981 og 2014. de Souza og medarbeidere vurderte også sammenhenger mellom transfett og dødelighet, hjerte- og karsykdom og type 2-diabetes, men kun analyser knyttet til mettet fett gjennomgås her.

Metaanalysen fant ingen signifikant sammenheng mellom selvrapportert 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 kohortstudie, fant at 5 prosent høyere inntak av mettet fett var forbundet med 4,7 prosent økt dødelighet<sup>165</sup>. De Souza og medarbeidere vurderte tiltroen til og kvaliteten på resultatet om mettet fett og total dødelighet som svært lav («very low») iht. graderingssystemet GRADE.

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). Kvaliteten på dokumentasjonen var også her svært lav.

Når de ikke justerte for andre kardiovaskulære risikofaktorer, som f.eks. høyt kolesterol, fant de en signifikant sammenheng, med 20 prosent økt relativ risiko, for å dø av koronarsykdom blant de med høyeste inntakskategori versus de med lavest inntakskategori av mettet fett.

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 % KI 1,04-1,76 i høyeste vs. laveste inntakskategori). Tilsvarende fant studier hvor gjennomsnittlig alder i studiepopulasjonen var under 60 år (10 studier) en signifikant økt risiko (28 prosent økt risiko). Inntak av mettet fett var også forbundet med signifikant økt risiko i studier med få røykere (64 prosent økt risiko). To studier som brukte gjentatte 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 samlet koronar hjertesykdom var det ingen signifikant sammenheng med inntak av mettet fett (relativ risiko 1,06). Dokumentasjonen på

fraværet av sammenheng ble imidlertid vurdert som svært lav. Det var signifikante sammenhenger i studier hvor gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonene var under 60 år (14 prosent høyere risiko). Inklusjon av tre nøstede kasus-kontrollstudier (hvor data samles inn prospektivt) viste også at det var en signifikant, 10 prosent høyere, relativ risiko forbundet med høyt inntak av mettet fett.

Det var heller 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).

Det var heller ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett og risiko for hjerneslag (relativ risiko 1,02). I asiatiske studier var høyeste inntak forbundet med signifikant lavere risiko (18 prosent lavere), men inntaket av mettet fett i disse var som regel under 7 E%. Kvaliteten på dokumentasjonen var igjen 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 de ikke fant 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 Siri-Tarinos og Chowdhurys metaanalyse, undersøkte deSouza og medarbeidere ikke om et lavere inntak av mettet fett til fordel for umettet fett, som de rådende kostrådene anbefaler, hadde en 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 det erstattes av.

8. Cheng og medarbeidere<sup>160</sup> undersøkte sammenhengen mellom inntak av mettet fett og risiko for hjerneslag eller død av hjerneslag i 15 prospektive kohortstudier. Studiene var publisert mellom 1984 og 2014 og omfattet totalt 476 560 deltakere mellom 20-89 år. Gjennomsnittlig oppfølgingstid i studiene var fra rundt 8 til 23 år. Fem studier var fra USA, fem var fra Japan, to fra Sverige, de andre fra Israel, Storbritannia og Hellas.

Gjennomsnittlig selvrapportert 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 (til sammenlikning er gjennomsnittlig inntak av mettet fett blant nordmenn mellom om lag 30 og 40 gram<sup>86</sup>).

Høyeste vs. laveste inntak av mettet fett var forbundet med signifikant lavere risiko for totale hjerneslag og fatale hjerneslag: relativ risiko hhv. 0,89 (95 % konfidensintervall 0,82-0,96) og 0,75 (95 % KI 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. Inntaket av mettet fett var som nevnt generelt lavt blant «høy-konsumentene» i de japanske studiene.

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 og høyere og heller ingen signifikante sammenhenger blant kvinner, blant personer med KMI over 25, i studier med lave kvalitet eller i studier som brukte 24 timers kostholdsintervju som 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 etter vårt syn ikke opp om et høyt inntak av mettet fett ettersom den lavere risikoen for hjerneslag kun ble observert ved inntak av mindre enn 25 gram per dag (som tilsvarer rundt 10-11 E%).

Cheng og medarbeidere undersøkte ikke potensielle effekter av å erstatte mettet fett med flerumettet fett eller andre næringsstoffer. Samtidig var sammenhengene i flere studier justert for kolesterolnivåer eller forekomst av hyperkolesterolemi, noe som også er en risikofaktor for (iskemiske) hjerneslag<sup>22</sup>; dette kan viske ut en eventuell effekt av mettet fett dersom den er mediert av serumkolesterol. Forskjeller mellom iskemiske hjerne- slag og hjerneblødning ble ikke undersøkt.

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 i kosthold over tid<sup>167</sup>.

### **Konklusjon**

Hovedresultatene og konklusjonene i systematiske oversikter og metaanalyser av prospektive kohortstudier er vist i tabell 17. I likhet med de ovennevnte metaanalysene av randomiserte kontrollerte studier tyder disse på at utskifting av mettet fett med flerumettet fett er forbundet med lavere risiko for hjerte- og karsykdom og at denne «erstatningseffekten» er sentral for resultatet. Dette støtter Nasjonalt råd for ernærings konklusjon fra 2011 om at utskifting av mettede fettsyrer med flerumettede fettsyrer reduserer risiko for koronar hjertesykdom og reduserer risiko for død av koronar hjertesykdom.

Problemstillingene og hovedfunnene i alle de systematiske oversiktsartiklene om mettet fett og hjerte- og karsykdom er sammenfattet i tabell 18. Denne viser hvordan ulike problemstillinger/forsknings spørsmål kan gi ulike svar.

**Tabell 18 Oppsummering av systematiske oversikter og metaanalyser av mettet fett og hjerte- og karsykdom**

Referanse	Problemstilling	Studiedesign	Sammenlikning	Hovedfunn
<b>Hunter 2010</b> <sup>157</sup>	Hvilke kardiovaskulære helseeffekter har stearinsyre som sammenliknet med mettet fett generelt (eller umettet)?	Kohortstudier, case-control studier	Høyeste vs. laveste inntak av mettet fett og stearinsyre	Av 21 observasjonsstudier av totalt mettet fett fant 8 ingen signifikant sammenheng. Tre studier fant positive korrelasjoner mellom stearinsyre spesifikt med koronarsykdom, men høy korrelasjon med andre mettede fettsyrer gjør sammenhengen vanskelig å tolke.
<b>Siri-Tarino 2010</b> <sup>2</sup>	Er inntak av mettet fett forbundet med risiko for hjerte- og karsykdom?	Kohortstudier	Høyeste vs. laveste E% mettet fett	Høyere inntak av mettet fett er ikke direkte forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom.
<b>Mozaffarian 2010</b> <sup>127</sup>	Hva er effekten av et økt inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett på koronar hjertesykdom?	RCT	Utskifting av mettet fett med PUFA	Utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer risiko for koronar hjertesykdom og død av koronar hjertesykdom. Effekten øker med intervensjonens varighet og med graden av kolesterolsenkning.
<b>Ramsden 2010</b> <sup>148</sup>	Hva er effekten av å øke inntaket av linolsyre på bekostning av mettet fett?	RCT	Utskifting av mettet fett med enten linolsyre alene eller både omega-6 og omega-3-fettsyrer	Reduksjon i mettet fett-inntak til fordel for både omega-6 og omega-3, men ikke bare omega-6, reduserer risiko for hjerteinfarkt/død av koronarsykdom.



<b>Hooper 2012</b> <sup>126</sup>	Hva er effekten av å redusere eller modifisere fettinntaket på dødelighet, hjerte- og karsykdom og andre endepunkter?	RCT	Fettredusert eller fettmodifisert kosthold (høy ratio flerumettet:mettet fett) vs. kosthold med høyere inntak av mettet fett.	Et fettmodifisert kosthold (mer flerumettet fett på bekostning av mettet fett) reduserer kardiovaskulære hendelser i studier med minst 2 års varighet.
<b>Chowdhury 2014</b> <sup>9</sup>	Hva er sammenhengen mellom fettsyrer og koronar hjertesykdom?	Kohortstudier	Høyeste vs. laveste E% mettet fett	Ingen signifikant sammenheng mellom inntak av mettet fett (20 studier) og koronarsykdom. Mettet fett er forbundet med noe økt risiko (+ 7 %) for fatale koronarhendelser.
<b>Farvid 2014</b> <sup>128</sup>	Hva er sammenhengen med linolsyre og linolsyre på bekostning av mettet fett og risiko for koronar hjertesykdom?	Kohortstudier	Utskifting av mettet fett med linolsyre	Inntak av linolsyre er motsatt forbundet med risiko for total koronarsykdom og død av koronarsykdom, sammenliknet med mettet fett.
<b>Schwab 2014</b> <sup>16</sup>	Hva er dokumentasjonen for sammenhenger mellom mengde og type fett og risiko for risikofaktorer, kroppsvekt og ikke-smittsomme sykdommer?	RCT, kohortstudier, nøystruede case-control-studier	Mettet fett vs. andre typer fett og næringsstoffer.	Sammenliknet med karbohydrater ser mettet fett ut til å være forbundet med lavere risiko, men det kommer an på type karbohydrater. Sammenliknet med flerumettet fett, øker mettet fett risiko for hjerte- og karsykdom. Utskifting av mettet fett med umettet fett kan redusere hjerte- og karhendelser og koronar hjertesykdom («convincing»).



<b>Hooper 2015</b> <sup>149</sup>	Hva er effekten av å redusere inntaket av mettet fett på dødelighet og hjerte- og karsykdom?	RCT	Redusert E% mettet fett til fordel for karbohydrater, umettet fett og/eller protein, sammenliknet med typisk kosthold.	Redusert inntak av mettet fett i minst 2 år reduserer kardiovaskulære hendelser. Effekten øker dersom totalkolesterol reduseres. Utskifting av mettet fett med flerumettet fett reduserer kardiovaskulære hendelser med 27 %. (Evidenskvalitet (GRADE) = moderat)
<b>deSouza et al. 2015</b> <sup>159</sup>	Hva er sammenhengene mellom inntak av mettet fett/transfett og dødelighet, hjerte- og karsykdom, koronar hjertesykdom, iskemisk hjerneslag og diabetes type 2?	Kohort- og case-control-studier	Høyeste vs. laveste inntak av mettet fett	Ingen direkte sammenheng mellom høyere inntak av mettet fett og total dødelighet (evidenskvalitet (GRADE) = svært lav). Det er antydning til økt dødelighet av koronarsykdom (evidenskvalitet = svært lav).  Ingen direkte sammenheng mellom mettet fett og kardiovaskulær dødelighet.  Tilliten til resultatene var stort sett «svært» pga. svært lav presisjon og lite konsistens.

<b>Wolfram 2015</b> <sup>100</sup>	Hva er det vitenskapelige grunnlaget for forebygging av ernæringsrelaterte, kroniske sykdommer ved fettinntak?	Metaanalyser, kunnskapsoppsamlinger, monografier	Et moderat fettinntak, erstatning av mettet fett med flerumettet fett, lavt inntak av transfett og økt inntak av langkjedete omega-3-fettsyrer er en gunstig forebyggingstrategi for koronar hjertesykdom. Å bytte ut mettet fett med en blanding av omega-3 og omega-6-fettsyrer senker sannsynligvis risiko for koronar hjertesykdom. Totalt fettinntak, mettet fett, enumettet eller totalt flerumettet fett har sannsynligvis ingen effekt på risiko for hjerneslag. Det er sannsynligvis ingen sammenheng mellom inntak av mettet fett og kreft generelt, men noen studier har funnet en sammenheng med brystkreft.
<b>Cheng 2016</b> <sup>160</sup>	Hva er sammenhengen mellom inntak av mettet fett og risiko for hjerneslag?	Kohortstudier	Risiko for hjerneslag var motsatt forbundet med inntak av mettet fett, men kun blant personer fra Øst-Asia hvor inntaket i høyeste kategori var under 25 g/dag (ca. 10-11 E%) og når oppfølgingstid var minst 14 år.
<b>Harcombe 2016</b> <sup>150</sup>	Hva er effekten av reduksjon eller modifikasjon av fettinntak på død av hjertesykdom eller alle årsaker.	RCT	Ingen statistisk signifikant forskjell i total dødelighet eller død av koronar hjertesykdom mellom intervensjons- og kontrollgruppene.

## Mettet fett og kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Effekter av mettet fett på kausale risikofaktorer for hjerte- og karsykdom ble undersøkt i seks systematiske oversiktsartikler<sup>16, 157, 168-170</sup>. I tillegg inkluderte vi en metaanalyse av Mensink som var publisert av WHO i 2016<sup>147</sup>. Oversiktsartiklene omhandler flere ulike risikofaktorer, men vi konsentrerte oss om blodlipider, blodtrykk og diabetes type 2.

1. Hunter og medarbeidere<sup>157</sup> undersøkte potensielle kardiovaskulære helseeffekter av den mettede fettsyren stearinsyre (C18:0) sammenliknet med transfett samt andre mettede og umettede fettsyrer<sup>XV</sup>. De inkluderte 22 kliniske studier som undersøkte endringer i blodlipider (LDL- og HDL-kolesterol, triglyserider og lipoprotein (a)) etter inntak av dietter med mye stearinsyre. Studiene involverte hovedsakelig friske og unge personer.

Når stearinsyre ble sammenliknet med andre mettede fettsyrer (en kombinasjon av 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-kolesterol-ratio var signifikant lavere (fra 0,3 til 12,9 prosent) etter stearinsyrikerike dietter 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.

Sammenliknet med palmitinsyre alene, ble LDL-kolesterolnivåene senket av stearinsyre i fire studier, mens fire andre studier ikke fant noen signifikant forskjell. To studier fant en høyere total-/HDL-kolesterol-ratio av stearinsyre sammenliknet med palmitinsyre, men den statistiske signifikansen var uviss. Sammenliknet med et «typisk» kosthold, viste tre av fire studier en reduksjon i LDL-kolesterolnivåer av stearinsyre (mellom 7 og 12 prosent reduksjon).

Stearinsyre viste seg imidlertid å øke LDL-kolesterol (med 5 til 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 høyere total-/HDL-kolesterol-ratio av stearinsyre. I fire studier økte også triglyseridnivåene av stearinsyre sammenliknet med olje- og linolsyre.

Forfatterne konkluderer med at et kosthold med relativt mye stearinsyre (opptil 11 E%) har gunstige effekter på LDL-kolesterolnivået og total-/HDL-kolesterol-ratio sammenliknet med kolesteroløkende mettede

XV Matvarer med mye en stor andel stearinsyre er for eksempel sjokolade og rødt kjøtt.

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

2. Hauner og medarbeidere<sup>168</sup> undersøkte effekter av mengde og type fett på lipoproteiner og triglyserider i blodet, samt blodtrykk, sammenliknet med karbohydrater.

De fant i metaanalyser at mettet fett økte total- og LDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater. Å erstatte karbohydrater med like mange kalorier fra flerumettet fett reduserte derimot total- og LDL-kolesterolnivåene. Hauner og medarbeidere viser til en metaanalyse som fant at utskifting av 10 E% fett med komplekse karbohydrater (dvs. ikke sukkerarter) senket total- og LDL-kolesterol med hhv. 0,2 og 0,1 mmol/l, mens utskifting av 10 E% mettet fett med komplekse karbohydrater førte til mye større reduksjoner, hhv. 0,5 og 0,4 mmol/l.

Forfatterne konkluderer derfor med at det finnes «overbevisende» dokumentasjon for at et høyere inntak av karbohydrater på bekostning av mettet fett senker total- og LDL-kolesterolet. Samtidig vil et økt inntak av karbohydrater på bekostning av flerumettet fett øke total- og LDL-kolesterol. Dersom mettet fett byttes ut med karbohydrater blir total-/HDL-kolesterol-ratio uendret, mens ratioen senkes dersom karbohydrater byttes ut med umettede fettsyrer.

3. Schwingshackl og Hoffmann<sup>169</sup> undersøkte langtidseffekter på blodlipider av å følge fettfattige sammenliknet med fettrike dietter blant mennesker med overvekt. De inkluderte 32 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.

De inkluderte studiene var publisert mellom 1968 og 2012. Antall deltakere var totalt over 8 800. Deltakerne hadde en gjennomsnittsalder mellom 28 og 62 år og en KMI over 25 kg/m<sup>2</sup>. De fettrike diettene som ble undersøkt hadde i gjennomsnitt 12,8 E% mettet fett, 15,4 E% enumettet fett og 8,3 E% flerumettet fett.

Fettfattige dietter reduserte totalkolesterolet signifikant sammenliknet med fettrike dietter med mye mettet fett. Differansen i LDL-kolesterol var i gjennomsnitt 0,08 mmol/l i lavfett diettenes favør. I studier som involverte kalori restriksjon (hypokaloriske studier) var imidlertid ikke differansen statistisk signifikant. Lavfett dietter viste seg å senke HDL-kolesterolet sammenliknet med fettrike dietter, men i subgruppeanalyser var denne effekten bare statistisk signifikant i sammenlikninger med lavkarb dietter (-0,10 mmol/l).

Triglyseridnivåene sank noe mindre etter lavfettdietter sammenliknet med lavkarbodietter, dietter med lav glykemisk indeks og dietter med mye enumettet fett.

Total-/HDL-kolesterol-ratio var så vidt signifikant høyere etter lavfettdiettene sammenliknet med høyfettdiettene, men effekten var svært liten.

En dose-respons-analyse viste at høyere inntak av mettet fett signifikant økte og at høyere inntak av flerumettet fett reduserte totalkolesterolnivået. Totalt fett- og enumettet fettinntak økte HDL-kolesterolkonsentrasjonen. Dose-responsanalysen fant at serum LDL-kolesterol var «marginalt» forbundet med inntaket av mettet fett.

Intervensjonene som var inkludert var både med og uten kalori-restriksjon. 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 rundt 9 E%, som nesten er på nivå med det anbefalte. Det totale fettinnholdet i de såkalt fettrike diettene varierte mye, fra 30 til 60 E%.

Forfatterne konkluderer med at det trengs flere langtidsstudier med en mer presis definisjon på fettfattige og fettrike dietter. De påpeker også at betydningen av redusert eller økt HDL-kolesterol kan diskuteres og at de LDL-kolesterol-senkende effektene av fettfattige dietter kan tenkes å ha større betydning for hjerte- og kar-risiko.

4. Den ovennevnte systematiske oversikten av Schwab og medarbeidere<sup>16</sup> omhandlet også effekten av fett og fettsyrer på risikofaktorer. Totalt 45 studier som rapporterte effekter på blodlipider ble inkludert. Disse ga overbevisende dokumentasjon for at total- og LDL-kolesterol senkes ved å erstatte mettet fett med en- og flerumettet fett. For HDL-kolesterol var dokumentasjonen utilstrekkelig og noen forskjell på triglyseridnivåer av å erstatte inntaket av mettet fett med umettet fett ble bedømt som usannsynlig. Det var videre utilstrekkelig dokumentasjon for at utskifting av karbohydrater med umettet fett påvirker total- og HDL-kolesterol eller triglyserider, mens en effekt på LDL-kolesterol var usannsynlig.

Schwab og medarbeidere så også på effekter av ulikt fettinntak på LDL-partikkelstørrelse (se boks 5, side 15). Totalt fettinntak hadde ingen effekt i 7 studier, mens én studie fant en gunstig effekt av enumettet fett. Det var utilstrekkelig dokumentasjon på om LDL-partikkelstørrelse påvirkes av flerumettet fett.

Når det gjelder andre risikofaktorer konkluderer Schwab og medarbeidere med at utskifting av mettet fett med enumettet fett sannsynligvis har en gunstig effekt på insulinsensitivitet og fastende insulinnivåer, men ikke

fastende blodsukker. De fant utilstrekkelig dokumentasjon til å konkludere om totalt fett eller ulike typer fett påvirker blodtrykk, inflammasjonsmarkører, intima-media-tykkelse i blodkar og endotelfunksjon.

5. Wolfram og medarbeidere<sup>100</sup> gjorde en omfattende litteraturgjennomgang i forbindelse med det tyske ernæringsforbundets nye offisielle anbefalinger om fett fra 2015 (se over).

Når det gjelder risikofaktorer for hjerte- og karsykdom 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 kolesterolnivåene. 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 og medarbeidere 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 dokumentasjon for at langkjedete omega-3-fettsyrer senker triglyseridnivåene, men det øker muligens også LDL-kolesterol.

Mens det muligens («possibly») ikke er noen sammenheng mellom fett eller mettet fett og blodtrykk, konkluderer Wolfram og medarbeidere med 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 oddetallsfettsyrer (som C15:0 og C17:0 som bl.a. finnes i meieriprodukter) og andre mindre mettede fettsyrer må også klargjøres.

6. Mensink<sup>147</sup> gjorde en systematisk kunnskapsoppsummering med regresjonsanalyser av effekten av mettet fett på serum-/plasmalipider og -lipoproteiner sammenliknet med enumettet og flerumettet fett eller karbohydrater. Denne ble utført på oppdrag fra WHO's ernæringsgruppe. Kun kliniske studier ble inkludert og intervensjonene hadde minst 13 dagers varighet, da dette ifølge Mensink er den minste tiden som må til for å oppnå stabile endringer i lipoproteinnivåer. Diettene som ble sammenliknet hadde et sammenliknbart innhold av kolesterol, protein og alkohol. Inntak av transfett var ikke høyere enn 2 E%. Studier som samtidig involverte vektreduksjon ble ekskludert.



Totalt 84 studier, med totalt 2353 friske personer, ble inkludert. I 74 av studiene ble effekten av høyere eller lavere inntak av mettet fett testet. Multivariate regresjonsanalyser viste at for hver E% mettet fett som ble byttet ut med flerumettet fett, falt serumkonsentrasjonene av total-, LDL- og HDL-kolesterol og triglyserider signifikant. Det var også signifikante reduksjoner i disse lipidkonsentrasjonene når mettet fett ble byttet ut med enumettet fett, men effektstørrelsene var mindre. Endringene var så å si like, men i motsatt retning, når 1 E% flerumettet og enumettet fett ble byttet ut med mettet fett.

Tabell 19 viser endringer i lipoproteiner, triglyserider og apolipoproteiner ved 1 E% utskifting av mettet fett med flerumettet og enumettet fett og karbohydrater.

**Tabell 19** Endring i blodlipidverdier per 1 E% utskifting av mettet fett med umettet fett eller karbohydrater. Alle verdier er statistisk signifikante. Basert på Mensink, 2016<sup>147</sup>.

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

Som vist i tabell 19 ble både total- og LDL-kolesterol samt ApoB også signifikant redusert av utskifting av mettet fett med karbohydrater, men effektene var mindre enn for flerumettet og enumettet fett. Utskifting av mettet fett med karbohydrater hadde imidlertid også en svak, negativ effekt på HDL-kolesterol og triglyserider, og total-/HDL-kolesterol-ratio 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 inntaket av mettet fett (fra 1,6 til 24,4 E%). Mensink hevder derfor at utskifting 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 ble økt til mer enn 10 E%.

Effektene retning og statistiske signifikans var ikke avhengig av deltakerens lipidnivåer, men effektene var mer uttalt ved høyere baseline-nivåer.

Effektene av individuelle mettede fettsyrer ble undersøkt i 52 studier. Sammenliknet med karbohydrater økte laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre (C12:0, C14:0 og C16:0)<sup>XVI</sup> total- og LDL-kolesterol i ulik grad, som vist i tabell 17.

**Tabell 20** Endring i kolesterolverdier per 1 E% utskifting av karbohydrater med mettede fettsyrer. Alle verdier er statistisk signifikante. Basert på Mensink, 2016<sup>147</sup>.

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

Laurinsyre senket også ratio total-/HDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater, mens myristinsyre hadde ingen signifikant effekt på ratio total-/HDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater.

Mensink konkluderer med at utskifting av mettet fett med flerumettet fett (i hovedsak linolsyre og -linolensyre) eller enumettet fett (oljesyre) ser ut til å være mer gunstig for lipoproteinprofilen enn å bytte ut mettet fett med karbohydrater generelt. Når det gjelder total- og LDL-kolesterol samt triglyserider var utskifting av mettet fett med flerumettet fett mest gunstig. Subgruppeanalyser av ulike typer karbohydrater kunne imidlertid ikke utføres. Det kan derfor ikke utelukkes at utskifting av mettet fett med fiberrike karbohydratkilder er gunstig.

Mensink vurderte kvaliteten på dokumentasjonen for de ulike sammenhengene som generelt høy (vurdert iht. GRADE-kriterier).

Morio og medarbeidere<sup>170</sup> undersøkte sammenhenger mellom inntak av mettet fett og risiko for insulinresistens eller type 2-diabetes. De gjorde en systematisk gjennomgang av engelskspråklige, prospektive kohortstudier eller kliniske studier med voksne deltakere. Studier hvor inntak av mettet

XVI Store kilder til fettsyrene C12:0, C14:0 og C16:0 er blant annet melkefett, kokosfett, palmeolje og kjøtt/ kjøttprodukter.

fett ikke var kontrollert for totalt energiinntak, eller studier som kun så på fettsyreprofiler i blod, ble ikke inkludert.

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. Morio og medarbeidere gjorde ikke metaanalyser av de inkluderte studiene.

Tre kohortstudier fant en sammenheng mellom mettet fett og høyere blodsukker eller insulinnivåer. 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 å utvikle type 2-diabetes. I Women's Health Initiative (WHI) var det ingen signifikant lavere risiko for type 2-diabetes i intervensjonsgruppen som spiste mindre mettet fett etter justering for vektendring (men i WHI ble det ikke gjort korrelasjonsanalyser for mettet fett og risiko). Fem studier fant at utskifting av mettet fett med karbohydrater ikke reduserte eller økte insulinresistens eller blodsukker/insulin.

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

## **Meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom, død og diabetes type 2**

I tillegg til de ovennevnte oversiktsartiklene om mettede fettsyrer og hjerte- og karsykdom, gjennomgikk vi nyere oversiktsartikler om risiko for hjerte- og karsykdom, dødelighet og diabetes type 2 knyttet til meieriprodukter, som er den viktigste kilden til mettet fett i norsk kosthold.

### ***Meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom***

Kostholdsråd 6, «Det anbefales at magre meieriprodukter inngår i det daglige kosthold», var i hovedsak basert på næringsinnhold i meieriprodukter og ikke på kunnskapsoppsummeringer om meieriprodukter og risiko for hjerte- og karsykdom<sup>1</sup>. Rapporten fra Nasjonalt råd for ernæring viser også til tre oversiktsartikler av prospektive kohortstudier om melk/meieriprodukter og hjerte- og karsykdom, men ikke til oversiktsartikler om risikofaktorer som diabetes type 2, blodtrykk eller blodlipider. Siden

rapporten ble publisert i 2011 har det kommet en rekke oversiktsartikler om meieriprodukter og både hjerte- og karsykdom og risikofaktorer.

Litteratursøket resulterte i 8 systematiske oversiktsartikler som omhandlet sammenhenger mellom meieriprodukter og hjerte- og karsykdom. Alle var publisert mellom 2011 og 2016, den siste i mai 2016. De inkluderte oversiktsartiklene inkluderte prospektive kohortstudier og alle unntatt én<sup>171</sup> gjorde metaanalyser av disse. Antall inkluderte studier varierte fra 10 til 31 og var opprinnelig publisert mellom 1995 og 2015. I de fleste studier var inntaket av meieriprodukter kartlagt på 1980- og 90-tallet. Én metaanalyse undersøkte kun sammenhenger mellom meieriprodukter og total dødelighet<sup>171</sup>. To metaanalyser undersøkte kun sammenhenger mellom meieriprodukter og risiko for hjerneslag<sup>172, 173</sup>. Én metaanalyse omhandlet kun ost<sup>174</sup> mens én metaanalyse omhandlet kun melk og syrnede melkeprodukter (inkl. yoghurt)<sup>171</sup>.

Hovedresultatene i de inkluderte oversiktsartiklene er vist i tabell 21. Både gunstige, ugunstige og nøytrale sammenhenger ble funnet.

Fire metaanalyser konkluderte med at meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for hjerte- og karsykdom (hendelser og/eller død)<sup>174-177</sup>; hos Soedamah-Muthu og medarbeidere<sup>175</sup> gjaldt denne sammenhengen melk, hos Chen og medarbeidere ost<sup>174</sup>, mens Qin og medarbeidere fant en gunstig sammenheng mellom meieriprodukter generelt og hjerte- og karsykdom<sup>176</sup>. Alexander og medarbeidere fant derimot ingen signifikant sammenheng mellom meieriprodukter generelt og samlet hjerte- og karsykdom. O'Sullivan og medarbeidere fant en sammenheng mellom inntak av melk (opptil 12 porsjoner i uken) og lavere risiko for å dø av hjerte- og karsykdom<sup>178</sup>, mens ost var forbundet med økt risiko for å dø av hjerte- og karsykdom. Ifølge to av metaanalysene var det en tendens til økt risiko for koronar hjertesykdom av fete meieriprodukter, men det var ikke statistisk signifikant<sup>176, 177</sup>.

**Tabell 21** Sammenhenger mellom meieriprodukter og hjerte- og karsykdom i metaanalyser av prospektive kohortstudier fra 2011-2016

Forfatter, år	Ant. inkluderte studier	Gunstig sammenheng	Soedamah-Muthu, 2011 <sup>175</sup>	O'Sullivan, 2013 <sup>178</sup>	Hu, 2014 <sup>173</sup>	Qin, 2015 <sup>176</sup>	Larsson, 2015 <sup>171</sup>	Alexander, 2016 <sup>177</sup>	Chen, 2016 <sup>174</sup>	De Goede, 2016 <sup>172</sup>
	17	Melk og samlet hjerte- og karsykdom (-6 % per glass).	10	Melk og kardiovaskulær dødelighet (kurvilinear sammenheng, maks reduksjon ved 12 porsjoner i uken).	15 (kun hjerneslag)	22	12 (kun total dødelighet)	31	15 (kun ost)	18 (kun hjerneslag)
					Meieriprodukter generelt (-12 % risiko for insidens og -20 % for død av hjerneslag). Mager melk (-10 % risiko opptil 200 ml/dag). Ost (-6 %).	Meieriprodukter generelt og total hjerte- og karsykdom (-12 % risiko). Meieriprodukter generelt og hjerneslag (-13 % risiko). Magre meieriprodukter og hjerneslag (-7 % risiko). Ost og hjerneslag (-9 %). Ost og koronar hjertesykdom (-16 %)	Ikke-fermentert melk motsatt forbundet med dødelighet i to studier.	Meieriprodukter generelt og hjerneslag (-9 % risiko). Magre meieriprodukter koronar hjertesykdom (-10 % risiko). Magre meieriprodukter og hjerneslag (-10 % risiko). Fete meieriprodukter og hjerneslag (-9 % risiko). Ost og koronar hjertesykdom (-18 % risiko). Ost og hjerneslag (-13 % risiko). Kalsium fra meieriprodukter og hjerneslag (-30 % risiko)	Ost og risiko for hjerte- og karsykdom, hjerneslag og koronarsykdom. Per 50 g: -8 % risiko for hjerte- og karsykdom, -10 % risiko for koronar hjertesykdom og -6 % for hjerneslag. Maks risikoreduksjon for hjerte- og karsykdom ved 40 g/dag.	Melk og hjerneslag (-7 % per 200 ml), kun i asiatiske studier. Fermenterte meieriprodukter og hjerneslag (-9 % per 200 g). Magre meieriprodukter og hjerneslag (-3 % per 200 g). Fete meieriprodukter og hjerneslag (-4 % per 200 g).



<b>Forfatternes konklusjon</b>	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. Grunnlaget for å anbefale et økt inntak av melk eller endre anbefalingene er svakt.	Det er ikke sterk støtte for å begrense inntaket av alle typer matvarer med mye mettet fett for å forebygge (utsette) død.	Meieriprodukter kan være forbundet med lavere risiko for hjerneslag, noe som kan tilskrives magre melkeprodukter og ost.	Meieriprodukter kan redusere risiko for total hjerte- og karsykdom og hjerneslag, men ikke koronar hjertesykdom. Magre meieriprodukter har en gunstig sammenheng med hjerneslag, mens ost reduserer risiko for hjertesykdom og hjerneslag.	Det er ingen konsekvent sammenheng mellom ikke-fermentert eller fermenterte melkeprodukter og dødelighet.	Et høyt inntak av meieriprodukter kan være knyttet til lavere risiko for hjerte- og karsykdom, hjertesykdom hjerneslag. Det er imidlertid ingen klar dose-respons-sammenheng.	Det er en mulig ikke-lineær, motsatt sammenheng mellom osteinntak og risiko for hjerte- og karsykdom. Et høyt inntak av ost er forbundet med lavere risiko.	Melk og ost har en mulig rolle i forebyggingen av hjerneslag. Betydningen av meieriprodukters fettinnhold er foreløpig ikke klar.
--------------------------------	---	--	--	--	---	---	---	---

Ingen av metaanalysene fant at meieriprodukter generelt var forbundet med lavere risiko for koronar hjertesykdom alene. Alexander og Chen og medarbeidere fant imidlertid at ost var forbundet med lavere risiko<sup>174, 177</sup>.

Tre metaanalyser fant at meieriprodukter generelt var forbundet med lavere risiko for hjerneslag<sup>173, 176, 177</sup>. Fire metaanalyser fant at spesifikt magre meieriprodukter og/eller mager melk var forbundet med lavere risiko<sup>172, 173, 176, 177</sup>. Alexander og medarbeidere og de Goede og medarbeidere fant at også fete meieriprodukter var forbundet med lavere risiko, men de Goede fant samtidig at helmelk var forbundet med økt risiko<sup>172</sup>. Qin fant ingen signifikant sammenheng mellom fete meieriprodukter og risiko for hjerneslag. Når det gjelder ost var det forbundet med lavere risiko for hjerneslag i fire metaanalyser<sup>173, 174, 176, 177</sup>, de Goede og medarbeidere fant ingen signifikant sammenheng<sup>172</sup>. Alexander og medarbeidere fant også en sterk sammenheng mellom inntak av kalsium fra meieriprodukter og risiko for hjerneslag, men ikke for hjerte- og karsykdom generelt<sup>177</sup>.

To metaanalyser fant ikke noen sammenheng mellom melk og samlet dødelighet<sup>175, 178</sup>, men én av dem fant en «minimal» sammenheng mellom melk og lavere samlet dødelighet i ikke-lineære analyser<sup>178</sup>. Larsson og medarbeidere fant en sammenheng mellom ikke-fermentert melk og både høyere og lavere samlet dødelighet, men også en nøytral sammenheng i seks studier og konkluderte derfor med at det ikke var noen «konsekvent» sammenheng<sup>171</sup>.

## **Meieriprodukter og kausale kardiovaskulære risikofaktorer**

### ***Meieriprodukter og blodlipider/blodtrykk***

Fire metaanalyser og én narrativ oversiktsartikkel undersøkte effekter av meieriprodukter på blodlipider og/eller blodtrykk<sup>179-183</sup>. To inkluderte kun randomiserte kontrollerte studier, tre inkluderte kun observasjonsstudier. I to av oversiktsartiklene ble kun blodtrykk undersøkt, i én ble kun blodlipider undersøkt, mens i to ble både blodtrykk og blodlipider undersøkt.

Hovedresultatene fra metaanalysene er oppsummert i tabell 22.

To metaanalyser fant at meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for høyt blodtrykk<sup>179, 180</sup>. Begge fant at magre meieriprodukter, men ikke fete, var knyttet til signifikant lavere risiko for høyt blodtrykk. De fant ingen sammenheng mellom inntak av ost og høyt blodtrykk. Én av metaanalysene gjorde en dose-respons-analyse. Denne viste at hver porsjon à 200 gram per dag meieriprodukter generelt var forbundet med 3 prosent lavere risiko for høyt blodtrykk, mens magre meieriprodukter og melk var forbundet med 4 prosent lavere risiko per porsjon. En metaanalyse av



randomiserte kontrollerte studier fant imidlertid ingen effekt på blodtrykk av hverken magre eller fete meieriprodukter (7 studier med median varighet på 12 uker)<sup>181</sup>.

En metaanalyse av ni randomiserte kontrollerte studier fant ingen signifikant effekt på LDL- eller HDL-kolesterol av hverken fete eller magre meieriprodukter, men det var middels heterogenitet i resultatene mellom studiene (se figur 7)<sup>181</sup>. Tre av seks studier fant en økning i LDL-kolesterol som en følge av fete meieriprodukter, men i alle studier samlet var det ingen signifikant effekt. Deltakerne i studiene var friske voksne uten diabetes, hypertensjon eller koronarsykdom. Ingen av studiene sammenliknet magre og fete meieriprodukter direkte.

En annen oversiktsartikkel undersøkte effekten av ost på blodlipider blant friske voksne i 12 randomiserte kontrollerte studier. Fire av studiene inkluderte personer med forhøyet kolesterolnivå. Antall deltakere var fra fire til 49 personer. Intervensjonene varte fra to til åtte uker.

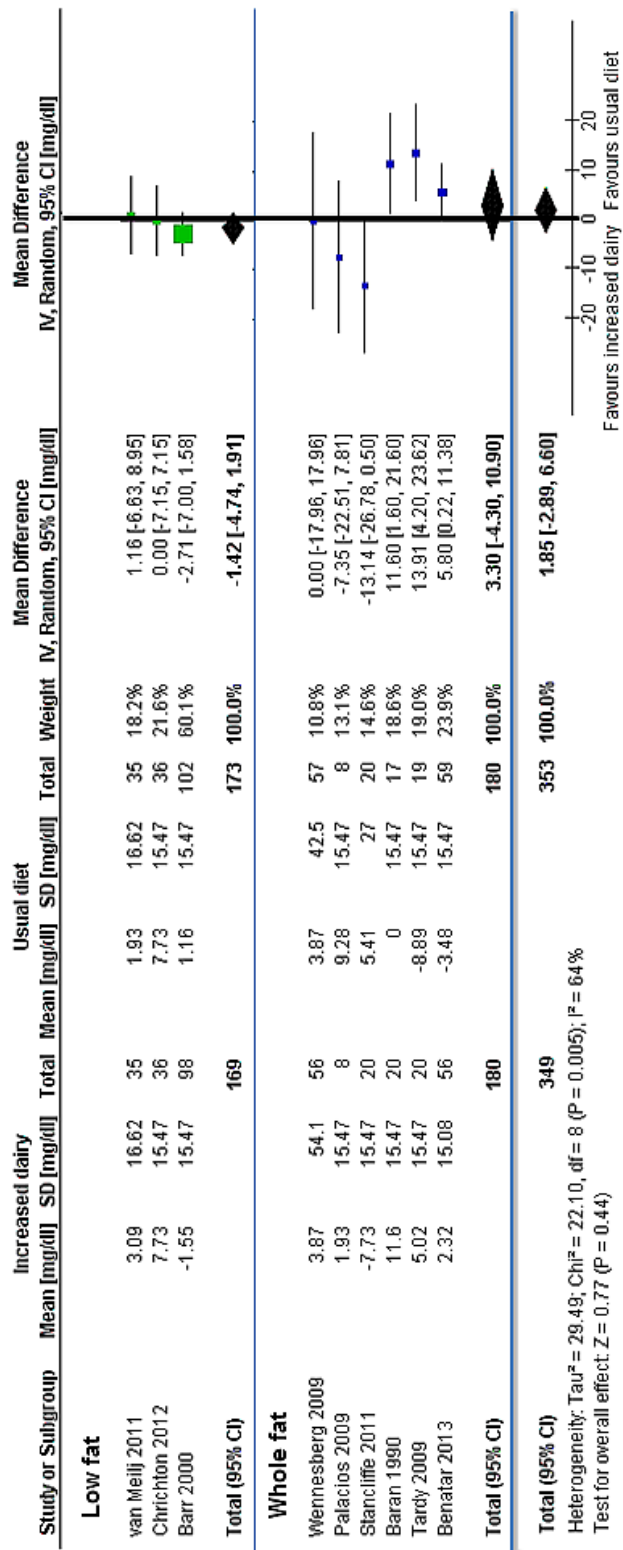
Fem studier med totalt 119 deltakere sammenliknet effekten av ost med smør. Metaanalysen fant at ost ga et signifikant lavere totalkolesterol (-5,2 %), LDL-kolesterol (-6,5 %), og HDL-kolesterol (-3,9 %) sammenliknet med smør, men det var ingen signifikant forskjell mellom effekten av ost og smør på triglyserider. Fire av de fem studiene var fra Norge eller Danmark og er derfor relevante for våre forhold.

To studier fant videre 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 (osteaktig masse av soyabønner), opprinnelig japansk), økte total- og LDL-kolesterol signifikant av ost i kosten. 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. Ost økte også totalkolesterol og reduserte HDL-kolesterol sammenliknet med makrell (én studie) og eggehvite (én studie).

Forfatterne konkluderer med at effektene av ost 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 var for lite dokumentasjon for effektene av ost sammenliknet med andre proteinrike matvarer eller meieriprodukter til å trekke konklusjoner.

Figur 7 Metaanalyse av endringer i LDL-kolesterol av magre og fete meieri-produkter; fra Benatar og medarbeidere<sup>181</sup>.



\*Total numbers=702, 70% female, mean baseline LDL cholesterol 124.9 (SD 13.14) mg/dl, median study duration 12 (IQR 4-26) weeks



**Tabell 22** Metaanalyser av sammenhenger mellom meieriprodukter og blodtrykk/blodlipider publisert fra 2010-2016

Forfatter, år	Ralston, 2012 <sup>179</sup>	Soedamah-Muthu, 2012 <sup>180</sup>	Benatar, 2013 <sup>181</sup>	de Goede, 2015 <sup>183</sup>
<b>Ant. inkluderte studier</b>	5 kohortstudier (kun høyt blodtrykk)	9 kohortstudier (kun høyt blodtrykk)	20 RCT-er	12 RCT-er (kun blodlipider)
<b>Gunstig sammenheng</b>	Meieriprodukter generelt (-13 % risiko). Magre meieriprodukter (-16 % risiko). Flytende meieriprodukter.	Meieriprodukter generelt (-3 % per 200 g). Magre meieriprodukter (-4 % per 200 g). Melk (-4 %)	Meieriprodukter (både magre og fete) og insulinresistens (-0,94 HOMA-IR-enheter).	Ost sammenliknet med smør og total- og LDL-kolesterol (-5,2 og -6,5 %)
<b>Negativ sammenheng</b>			Meieriprodukter generelt og vektøkning (+ 0,6 kg i gjennomsnitt).	Ost sammenliknet med smør og HDL-kolesterol (-3,9 %). Ost sammenliknet med tofu og økt total- og LDL-kolesterol Ost sammenliknet med fettmodifiserte oster og økt total- og LDL-kolesterol. Ost sammenliknet med makrell og total-, HDL-kolesterol og triglyserider (kun én studie). Ost sammenliknet med eggehvite og total-, LDL- og HDL-kolesterol (kun én studie).

<p><b>Ingen signifikant sammenheng</b></p>	<p>Fete meieriprodukter. Ost.</p>	<p>Fete meieriprodukter. Fermenterte meieriprodukter. Ost. Yoghurt.</p>	<p>Meieriprodukter generelt og livvidde. Meieriprodukter generelt og fastende glukose. Meieriprodukter generelt og LDL- eller HDL- kolesterol. Meieriprodukter og CRP. Meieriprodukter og blodtrykk.</p>	<p>Ost sammenliknet med smør og triglyserider. Ost sammenliknet med melk og total- og LDL- kolesterol.</p>
<p><b>Forfatternes konklusjon</b></p>	<p>Meieriprodukter er forbundet med lavere risiko for høyt blodtrykk, sannsynligvis på grunn av magre meieriprodukter.</p>	<p>Meieriprodukter, i hovedsak magre og melk, er forbundet med lavere risiko for høyt blodtrykk.</p>	<p>Helfete og magre meieriprodukter gir vektøkning, men har ellers små effekter på kardiometabolske risikofaktorer.</p>	<p>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.</p>

## **Meieriprodukter og risiko for diabetes type 2**

Vi gjennomgikk seks oversiktsartikler om meieriprodukter og risiko for diabetes type 2<sup>170, 184-188</sup>. Disse var publisert mellom 2011 og 2016 og inkluderte mellom 7 og 22 originalstudier som var publisert mellom 2005 og 2015.

Fire metaanalyser fant at spesifikt magre meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for diabetes type 2<sup>184-186, 188</sup>. Chen og medarbeidere skilte ikke mellom magre og fete meieriprodukter i sin metaanalyse, men fant ingen sammenheng mellom meieriprodukter generelt og diabetes type 2<sup>187</sup>.

Aune og Gaos metaanalyser fra 2013 inkluderte prospektive kohortstudier publisert til og med juni 2013 og fant signifikante sammenhenger mellom inntak av ost og lavere risiko for diabetes type 2 (se Tabell 14)<sup>185, 186</sup>. En nyere metaanalyse av Gijsbers og medarbeidere, som inkluderte 22 studier publisert til og med april 2015, fant imidlertid ikke en signifikant sammenheng mellom ost og diabetes type 2.<sup>188</sup> Gijsbers og medarbeidere fant en 5 prosent høyere risiko per 10 gram ost per dag blant menn, men dette var basert på kun to studier.

Alle de fem metaanalysene fant derimot signifikante sammenhenger mellom inntak av yoghurt og lavere risiko for diabetes type 2. Chen og medarbeidere fant at yoghurt var forbundet med 18 prosent lavere risiko per porsjon (à ca. 2,4 dl), mens Gijsbers og medarbeidere fant at 80 gram yoghurt per dag var forbundet med 14 prosent lavere risiko, men ingen signifikant sammenheng ved høyere inntak av yoghurt. Aune og medarbeidere fant ingen ytterligere redusert risiko for diabetes type 2 av mer enn 120-140 gram yoghurt per dag. Som nevnt i kapittel 7A konkluderte den vitenskapelige rapporten bak de nederlandske kostrådene fra 2015 med at en sammenheng mellom diabetes type 2 og yoghurt var sannsynlig.

En oversiktsartikkel uten metaanalyse av Morio og medarbeidere tok spesielt for seg sammenhenger mellom fete meieriprodukter og risiko for diabetes type 2<sup>170</sup>. Morio og medarbeidere fant at inntak av meieriprodukter generelt var forbundet med lavere risiko for diabetes type 2 i fem prospektive kohortstudier, én annen fant en signifikant lavere risiko hos kvinner. Fem andre fant ingen signifikant sammenheng. Fire studier fant ingen signifikant sammenheng mellom diabetes type 2 og inntak av fete meieriprodukter, mens én studie fant at høyere inntak av fete meieriprodukter i ungdomsårene var forbundet med lavere risiko senere i livet. På den annen side fant én studie av menn fant en sammenheng mellom inntak av helmelk og økt risiko for diabetes type 2.

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 hevder imidlertid at en eventuell gunstig sammenheng kanskje kan tilskrives andre komponenter enn melkefettet,

deriblant viktige mineraler som kalsium, magnesium og kalium, bioaktive peptider, vitamin D og probiotika. Morio og medarbeidere undersøkte ikke spesifikke sammenhenger mellom magre meieriprodukter og diabetes type 2.

**Tabell 23** Sammenhenger mellom meieriprodukter og diabetes type 2-risiko i metaanalyser fra 2011-2016.

Forfatter, år	Tong, 2011 <sup>189</sup>	Aune, 2013 <sup>185</sup>	Gao, 2013 <sup>186</sup>	Chen, 2014 <sup>187</sup>	Gjtsjers, 2016 <sup>190</sup>
<b>Ant. inkluderte studier</b>	7	17	16	14	22
<b>Gunstig sammenheng</b>	<p>Meieriprodukter generelt (-14 % risiko, -6 % per porsjon).</p> <p>Magre meieriprodukter (-18 % risiko, -10 % per porsjon).</p> <p>Yoghurt (-17 % risiko).</p>	<p>Meieriprodukter generelt (-11 % risiko, -7% per 400 g).</p> <p>Magre meieriprodukter (-17 % risiko, -9% per 200 g).</p> <p>Ost (-8 % per 50 g).</p> <p>Yoghurt (-14 % risiko).</p> <p>Lett og skummet melk (-11 % per 200 ml).</p> <p>Fermenterte meieriprodukter.</p> <p>Iskrem.</p>	<p>Meieriprodukter generelt (-11 % risiko, -5 % per 200 g), kun i ikke-europeiske studier.</p> <p>Magre meieriprodukter (-19 % risiko, -12% per 200 g).</p> <p>Mager melk (-17 % per 200 ml).</p> <p>Yoghurt (-15 % risiko).</p> <p>Ost (-18 %, -20 % per 30 g).</p>	<p>Yoghurt (-18 % per porsjon).</p>	<p>Meieriprodukter generelt (-3 % per 200 g), men kun ikke-europeiske studier.</p> <p>Magre meieriprodukter (-4% per 200 g; -16 % i eldre populasjoner).</p> <p>Yoghurt (-14 % ved 80 vs. 0 g/dag, men ikke ved høyere inntak).</p> <p>Iskrem (-19 % ved 10 g/dag, men ikke ved høyere inntak).</p>



<b>Negativ sammenheng</b>	Helmelk (fra 40-50 g/dag).	Helmelk (+12 % risiko).		Helmelk (+11 % per 200 g, kun amerikanske studier).
<b>Ingen signifikant sammenheng</b>	Fete meieriprodukter. Helmelk.	Fete meieriprodukter. Melk generelt.	Meieriprodukter generelt.	Fete meieriprodukter.  Melk. (antydning til økt risiko i europeiske studier og lavere risiko i asiatiske).  Fløte (per 5 g/dag).  Fermenterte meieriprodukter.  Ost.  Sherbet
<b>Forfatternes konklusjon</b>	Et høyt inntak av meieriprodukter (2-3 porsjoner eller mer per dag), i hovedsak magre, er forbundet med lavere risiko for diabetes type 2.	Meieriprodukter er forbundet med lavere risiko for diabetes type 2, denne sammenhengen er signifikant for magre melkeprodukter og magre melk, ost og yoghurt. Sammenhengen mellom meieriprodukter og diabetes type 2 er ikke-lineær.	Det kan være en marginalt lavere risiko for diabetes type 2 ved et høyere inntak av meieriprodukter, men inntak av yoghurt er mer konsekvent forbundet med lavere risiko.	Meieriprodukter generelt og magre meieriprodukter er lineært forbundet med lavere risiko for diabetes type 2. Yoghurt og iskrem er ikke-lineært forbundet med lavere risiko og fete meieriprodukter, ost, fløte og sherbet er ikke forbundet med økt eller redusert risiko. Sammenhengene må tolkes varsomt og at bør bekreftes i randomiserte kontrollerte studier.

## Spisefett og risiko for hjerte- og karsykdom

Nasjonalt råd for ernæring anbefalte i 2011 å velge matoljer, flytende margarin eller myk margarin med lite mettet fett og mye umettet fett som spisefett i stedet for meierismør og andre produkter med mye mettet fett<sup>1</sup>.

Dette var hovedsakelig begrunnet ut fra næringsstoffanbefalinger da det var overbevisende dokumentasjon for at utskiftning av mettede fettsyrer med flerumettede fettsyrer reduserer risiko for koronar hjertesykdom.

I tillegg til de ovennevnte oversiktsartiklene om mettede fettsyrer og hjerte- og karsykdom, har vi også lett etter nyere oversiktsartikler om risiko for hjerte- og karsykdom, dødelighet og diabetes type 2 knyttet til spisefett.

Vi fant kun én systematisk oversiktsartikkel om studier av spisefett (margarin, smør eller olje) og risiko for hjerte- og karsykdom.

Pimpin og medarbeidere<sup>191</sup> gjorde en systematisk gjennomgang og metaanalyse av studier som undersøkte sammenhenger mellom inntak av smør og risiko for hjerte- og karsykdom, diabetes type 2 og dødelighet. De inkluderte prospektive kohortstudier med generelt friske, voksne personer og minst 3 måneders oppfølgingstid. Risiko knyttet til et høyt inntak av smør og dose-responsammenhenger ble undersøkt. Én porsjon ble antatt å være 14 gram smør (ca. 1 spiseskje).

Totalt 9 studier, med 15 kohorter og 636 000 personer, ble inkludert. Gjennomsnittlig alder ved baseline i studiene var fra 44 til rundt 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. Kun én studie av tre amerikanske kohorter (Nurses' Health Study I og II og Health Professionals Follow-up Study) oppdaterte kostholdsdata flere ganger i løpet av oppfølgingstiden. Gjennomsnittlig inntak av smør varierte fra 5 til 46 gram per dag.

For død av alle årsaker (2 studier) var hver porsjon smør forbundet med én prosent høyere relativ risiko. Sammenhengen var liten, men 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 derimot signifikant forbundet med lavere risiko for diabetes type 2 (4 studier), med 4 prosent lavere relativ risiko per porsjon per dag (RR = 0,96; 95 % KI 0,93-0,99).

Forfatterne konkluderer med at smør har relativt små eller nøytrale sammenhenger med langtidshelse. 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 (som oliven- og rapsolje) og margarin kan være bedre valg enn smør.

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 typer spisefett. Pimpin og medarbeidere sammenlikner som nevnt heller ikke smør direkte med annet fett. Personer som spiste smør i de eldre studiene spiste kanskje lite margarin, som på den tiden var rikt på transfett. Risikoen hadde kanskje vært annerledes dersom smør ble sammenliknet med myk margarin eller olje (som vist i én studie som ikke var inkludert i metaanalysen<sup>192</sup>). 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 annen (fra Finland) at margarin og olje, men ikke smør, var forbundet med økt risiko for diabetes. Undersøkelsen av kostholdet ble 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 kohortstudie som ikke var inkludert i Pimpin og medarbeideres analyse fant et inntak av smør var forbundet med betydelig økt risiko for hjerteinfarkt, men at dette til dels var mediert av LDL-kolesterol<sup>193</sup>.

Vi fant også en systematisk oversiktsartikkel som omhandlet steking med vegetabilsk olje og risiko for kroniske sykdommer<sup>194</sup>. Denne inkluderte imidlertid kun studier som oppga inntak av vegetabilsk olje eller stekt mat som eksponering så det var vanskelig å skille ut eventuelle effekter av mettede fettsyrer. Forfatterne viser imidlertid til én studie som fant at palmeolje – som er rikt på mettet fett – var forbundet med økt risiko for hjerte- og karsykdom. De konkluderer også med at extra virgin olivenolje reduserer risiko for hjerte- og karsykdom, men et høyt inntak av stekt mat generelt var forbundet med økt risiko for overvekt og fedme.

### **Effekt av spisefett på blodlipider**

Vi fant to systematiske oversiktsartikler som tok for seg effektene av palmeolje (som består av om lag 50 prosent mettet fett, særlig palmitinsyre) på blodlipider<sup>195, 196</sup>. Palmeolje ble her sammenliknet med andre typer fett.

Fattore og medarbeidere fant at palmeolje førte til signifikante økninger i totalkolesterol (vektet gjennomsnittlig forskjell + 0,37 mmol/l), LDL-kolesterol (+ 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). VLDL-kolesterol, triglyserider eller ratio total-/HDL-kolesterol ble ikke signifikant påvirket av palmeolje.

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

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

Forfatterne konkluderer med at erstatning av palmeolje med annet fett har både gunstige og ugunstige virkninger på kardiovaskulære risikofaktorer. De hevder blant annet at palmeolje hadde gunstige effekter sammenliknet med transfett. 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. Ti av de inkluderte studiene var utført i Malaysia, som er en stor eksportør av palmeolje.

Ett år senere publiserte Sun og medarbeidere<sup>196</sup> en metaanalyse av 30 kliniske studier som undersøkte effekten av palmeolje sammenliknet med oljer med mye umettet fett. Intervensjonene som ble testet var inntak av palmeolje eller palmeolein i form av matolje eller som en del av matretter. Studier av palmestearin, palmekjerneolje, rød palmeolje eller en kombinasjon av palmeolje og annet mettet fett ble ikke inkludert.

Sammenliknet med vegetabiliske oljer med lite mettet fett førte palmeolje til signifikant høyere totalkolesterol (+0,35 mmol/l), LDL-kolesterol (+0,23 mmol/l) og HDL-kolesterol (+0,02 mmol/l). Økningene i LDL-kolesterol var lavere enn det som ble estimert basert på fettsyreinnhold, mens økningene i HDL-kolesterol var som forventet. Palmeolje økte LDL-kolesterol mest sammenliknet med saflorolje og solsikkeolje.

Det var mer negative effekter av palmeolje 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. Når palmeolje utgjorde mer enn 30 prosent av det totale energiinntaket, økte LDL-kolesterol med 0,63 mmol/l, mens når palmeolje 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, totalkolesterol 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. De mener derfor at mettet fett, slik som palmeolje, bør byttes ut med umettet fett.

Én oversiktsartikkel omhandlet effekten på blodlipider av planteoljer med et høyt innhold av oljesyre (olivenolje og oljesyrerik solsikke-, saflor- og rapsolje) sammenliknet med annet fett, deriblant mettet fett<sup>197</sup>. Totalt 20 studier som sammenliknet oljesyrerik olje med mettet fett (eksempelvis palmeolje) ble inkludert.

Alle studier fant at mettet fett ga høyere total- og LDL-kolesterol sammenliknet med oljesyrerike oljer. Vektet gjennomsnittlig reduksjon i total- og LDL-kolesterol av å erstatte mettet fett med oljesyrerike oljer var hhv. 8 og 10 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 total-/HDL-kolesterolratio var rundt 6 prosent. Ingen signifikante forskjeller ble funnet når oljesyrerike oljer ble sammenliknet med flerumettet fett.

Forfatterne konkluderer med at utskifting av mettet fett med oljesyrerike oljer eller oljer med mye flerumettet fett er gunstig for lipider og lipoproteiner i blodet, og følgelig for hjerterisikoen.

## 7. Diskusjon

Vi har undersøkt om kunnskapsgrunnlaget for norske kostråd om fett fra 2011 har endret seg i en slik grad at kostrådene bør endres. Vi har gjennomgått nasjonale og globale kostanbefalinger fra perioden 1.1.2010 til 01.09.2016. Videre har vi gjennomgått kostanbefalinger fra nasjonale og internasjonale faglige organisasjoner som ikke er nasjonale myndigheter. Vi har deretter vurdert i hvilken grad de norske kostrådene fra 2011 og de nye nordiske kostrådene fra 2012 avviker fra de nyere kostrådene. Fordi de vitenskapelige og politiske komiteer bruker tid på å utarbeide kostråd, har vi i tillegg utført et oppdatert litteratursøk og på selvstendig grunnlag gjennomgått systematiske oversiktsartikler og metaanalyser som er publisert i perioden januar 2010 til september 2016.

Resultatene fra vår systematiske gjennomgang av senere års retningslinjer, systematiske oversiktsartikler og metaanalyser tyder på at kunnskapsgrunnlaget ikke er svekket, og at kostrådene derfor ikke bør endres. Våre funn støtter i hovedsak at lavere inntak av mettet fett til fordel for umettet fett gir redusert risiko for hjerte- og karsykdom.

Vi konkluderer derfor med at det er stor enighet om at forholdet mellom mettet og umettet fett i kostholdet er viktig og at et lavere inntak av mettet fett til fordel for umettet fett, spesielt flerumettet fett (både omega-3- og omega-6-fettsyrer), er en del av et sunt kosthold.

Et slikt kosthold vil også gi helseøkonomiske gevinster. Wang og medarbeidere anslo nylig at 7 prosent av alle dødsfall fra koronar hjertesykdom i verden i 2010 kunne tilskrives et kosthold med for mye mettet og transfett og for lite flerumettet fett<sup>90</sup>. For Norge ble det beregnet 1279 dødsfall av koronar hjertesykdom i 2010 som kunne forklares med for mye mettet fett og for lite flerumettet fett. Dette er et høyt antall også i en samfunnsøkonomisk sammenheng. I Handlingsplan for bedre kosthold (2017-2021) er det satt et mål om å redusere befolkningens inntak av mettet fett fra 14 til 12 E% innen 2021.

I Sverige økte inntaket av mettet fett fra 14 til nær 17 E% mellom 2002-04 til 2011-13, mest sannsynlig som følge av «lavkarbo»-dieters popularitet<sup>198</sup>. Björck og medarbeidere gjorde en helseøkonomisk analyse



av to scenarier med ulike inntak av mettet fett i befolkningen – et lavt inntak (<10 E%) eller høyere inntak (20 E%) – sammenliknet med et baseline scenario med ingen endring i kostholds- og risikofaktorer<sup>198</sup>. De estimerte at dersom inntaket av mettet fett reduseres til <10 E% og erstattes med flerumettet og enumettet fett, vil 430 dødsfall grunnet koronarsykdom i 2025 kunne forhindres. Dersom inntaket av mettet fett derimot øker til 20 E%, vil 400 flere svensker dø av koronarsykdom i 2025 sammenliknet med et inntak på dagens nivå. Et økt inntak av mettet fett kan ifølge forfatterne også utligne folkehelseeffektene av et redusert saltinntak og økt fysisk aktivitetsnivå.

## Nasjonale og faglige anbefalinger

Vi har i denne rapporten sammenfattet ulike lands nasjonale kostråd om fett på en ny måte og mener en slik global vurdering av kostråd kan gi ny og viktig informasjon. De forskjellige nasjonale kostrådene er utarbeidet av ekspertkomiteer oppnevnt av ulike myndigheter, og vi presenterer data som viser betydelig variasjon mellom komiteene i utarbeidelse og presentasjon av kostrådene.

Felles for problemstillingene eller forskningsspørsmålene som nasjonale kostråd skal besvare er den overordnede tilnærmingen til hva som er et sunt kosthold for befolkningen. Nasjonale kostråd er også til dels resultatet av en politisk prosess. Det innebærer at det ikke nødvendigvis bare er helsemessige hensyn som ivaretas. For eksempel kan det nevnes at det innkom mer en 26 000 høringsuttalelser om de nye amerikanske kostrådene før de ble vedtatt av politiske myndigheter. Noen nasjonale kostråd – inklusive de norske – bygger på tunge, faglige utredninger fra ekspertkomiteer med fokus på faglige problemstillinger, og det er disse som er vektlagt her. Disse dokumentene er i stor grad offentlig tilgjengelige og etterprøvbare.

Nasjonale kostråd er «grålitteratur», det vil si publisert utenom tradisjonelle, vitenskapelige kanaler, og er ikke lett å finne i medisinske tidsskriftsdatabaser. Etter at arbeidet vårt ble avsluttet har vi gjennom FAOs oversikt over matvarebaserte kostråd<sup>XVII</sup> funnet andre nyere nasjonale kostråd som ikke er inkludert i vår rapport. Hovedkonklusjonene om fett i disse er vist i tabell 21 og ser ut til å støtte de norske kostrådene og de andre kostrådene vi har gjennomgått.

XVII <http://www.fao.org/nutrition/nutrition-education/food-dietary-guidelines/en/>



**Tabell 24. Nasjonale kostråd utgitt i 2015 og 2016 som ikke er gjennomgått i denne rapporten.**

Land	År	Råd om fett
<b>Belgia</b> <sup>199</sup>	2016	Anbefalt inntak: 20-35 E% totalt fett, <10 E% mettet fett, maks 8 E% aterogene mettede fettsyrer.
<b>Malta</b> <sup>200</sup>	2016	Begrens inntaket av mettet fett. Velg magre meieriprodukter. Bruk vegetabilsk olje.
<b>Uruguay</b> <sup>201</sup>	2016	Begrens inntaket av produkter med mye tilsatt fett, sukker og salt. Bruk olje i matlaging i stedet for andre fettstoffer. Fjern synlig fett fra kjøtt og skinn fra kylling.
<b>Colombia</b> <sup>202</sup>	2015	Unngå animalsk fett som smør og smult. Reduser bruk av olje og margarin.
<b>Jamaica</b> <sup>203</sup>	2015	Reduser inntaket av fett og olje. Spis daglig maksimalt 6 porsjoner fett/olje à 45 kcal per 2200 kcal.
<b>Mexico</b> <sup>204</sup>	2015	Tilsett lite eller ikke noe fett i matlagingen; spis mindre mettet fett.

En annen nylig publisert oversikt over offisielle, nasjonale kostråd fra hele verden, fant at 38 prosent (83 av 215) av landene hadde offisielle kostråd. I 93 prosent av disse var det anbefalt å redusere inntaket av fett eller endre type fett. Dette inkluderte imidlertid kostråd som var utgitt før 2010, i motsetning til vår rapport<sup>205</sup>.

I Storbritannia pågår for tiden en omfattende vurdering av kostrådene om fett, særlig mettet fett, av deres Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN)<sup>XVIII</sup>, som gjennomgår litteratur publisert fra 1990 til i dag. Et utkast er ventet i desember 2017. Et lignende arbeid har pågått i WHO og forventes å være ferdig i 2017.

Retningslinjer fra faglige organisasjoner er valgt ut etter søk i ulike databaser (se kapittel 6). Det finnes naturligvis mange flere organisasjoner i verden enn de vi har inkludert i denne rapporten. De vi har inkludert representerer relevante, kompetente fagmiljøer med høy innvirkning på klinisk praksis og helsepolitikk. Etter vårt skjønn har vi i denne rapporten tatt inn autoritative faglige organisasjoner på området.

## Kunnskapsoppsummeringer om fettsyrer og hjerte- og karsykdom

I metaanalyser av både kohortstudier og randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) ser man at det er signifikante sammenhenger mellom

XVIII <https://www.gov.uk/government/groups/scientific-advisory-committee-on-nutrition>

mettet fett og hjerte- og karsykdom når umettet fett erstatter mettet fett (se kapittel 7). Utskifting av mettet fett med karbohydrater generelt har ingen klar sammenheng med hjerte- og karsykdom eller dødelighet. Anbefalingene fra Nasjonalt råd for ernæring om å velge matvarer med umettet fett til fordel for matvarer med mye mettet fett<sup>1</sup> (se kapittel 3) kan således sies å ha blitt styrket siden 2011.

I Tabell 25 vises estimerte effekter av å erstatte 5 E% mettet fett med flerumettet fett (eller linolsyre, en flerumettet fettsyre) i metaanalyser som har undersøkt slike «erstatningseffekter». Her er også metaanalysen av Jakobsen og medarbeidere fra 2009 inkludert<sup>129</sup>. Jakobsen og medarbeidere fant at erstatning av 5 E% mettet fett med tilsvarende energiprosent flerumettet fett var forbundet med 13 prosent lavere risiko for koronar hjertesykdom (Hazard Ratio (HR) = 0,87; 95 % KI 0,77-0,97) og 26 prosent lavere risiko for død av koronar hjertesykdom (HR = 0,74; 95 % KI 0,61-0,89).

En forklaring på at signifikante effekter oppstår bare når mettet fett byttes ut mot umettet fett kan være at fett eller mettet fett i de fleste prospektive kohortstudier blir sammenliknet unyansert med karbohydrater som makronæringsstoff. Derved blir «grove» og «raffinerte» kilder til karbohydrater satt sammen til en kategori, noe som er problematisk. Derimot ser utskifting av mettet fett med lavglykemiske karbohydratkilder med mye fiber ut til å være gunstig<sup>206, 207</sup>.

**Tabell 25 Effektestimater for 5 E% utskifting av mettet fett med flerumettet fett i metaanalyser av kohortstudier og randomiserte kontrollerte studier.**

Metaanalyse	5 E% utskifting av mettet fett med flerumettet fett
<b>Jakobsen 2009<sup>129</sup></b> <b>Kohortstudier</b>	- 13 % koronarsykdom (HR = 0,87; 95 % KI 0,77-0,97) - 26 % død av koronarsykdom (HR = 0,74; 0,61-0,89)
<b>Mozaffarian 2010<sup>127</sup></b> <b>RCT-er</b>	- 10 % koronarsykdom (RR = 0,90; 0,83-0,97)
<b>Farvid 2014<sup>158*</sup></b> <b>Kohortstudier</b>	- 9 % koronarsykdom (RR = 0,91; 0,86-0,96) - 13 % død av koronarsykdom (RR = 0,87; 0,82-0,94)

RCT = randomiserte kontrollerte studier

HR = Hazard Ratio; HR under 1,00 indikerer lavere risiko

RR = Relative Risk; RR under 1,00 indikerer lavere risiko

95 % KI = 95 % konfidensintervall

\*Farvid og medarbeidere undersøkte utskifting av mettet fett med linolsyre (omega-6-flerumettet fettsyre)

I Handlingsplan for bedre kosthold (2017-2021) er det som nevnt satt et mål om å redusere inntaket av mettet fett med 2 E%. Dersom denne

reduksjonen oppnås ved å bytte ut mettet fett med flerumettet fett, kan man ut fra de nyere metaanalysene estimere en reduksjon i årlig forekomst av nye tilfeller av koronar hjertesykdom på 4-6 prosent; dette tilsvarer fra om lag 560 til 840 sparte tilfeller av akutt hjerteinfarkt årlig<sup>208</sup>.

I tillegg til metaanalysene i tabell 25 fant både Ramsden og Hooper og medarbeidere at et høyere inntak av flerumettet fett på bekostning av mettet fett reduserte risikoen for hjerte- og kar-hendelser (se kapittel 7C)<sup>126, 148, 149</sup>. Det samme gjorde som nevnt Skeaff og Miller i sin metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier fra 2009; dietter med en økt flerumettet/mettet fett-ratio som senket kolesterolnivåene, reduserte risiko for koronar hjertesykdom med 32 prosent og død av koronar hjertesykdom med 48 prosent<sup>124</sup>. Det var ikke en signifikant effekt av endringer i fettinntaket dersom serum-/plasmakolesterolnivåene ikke ble endret (det var en indikasjon på mangelfull etterlevelse av kostrådene).

Betydningen av hvilke kostholdskomponenter mettet fett blir sammenliknet med ble vist også i flere av kohortstudiene som var inkludert i metaanalysene til Chowdhury og medarbeidere og Siri-Tarino og medarbeidere<sup>2, 73</sup>, selv om disse konkluderte med at det ikke var en sammenheng mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom. Den finske Kuopio IHD-studien fant eksempelvis at en høy flerumettet/mettet fett-ratio i kostholdet var knyttet til lavere dødelighet generelt og dødelighet av hjerte- og karsykdom<sup>76</sup>. Den amerikanske Nurses' Health Study fant at utskifting av langkjedete mettede fettsyrer (C12-18:0) med karbohydrater og umettede fettsyrer var forbundet med redusert risiko for koronarsykdom<sup>75, 162</sup>.

Utskifting av mettet fett med umettet fett har i noen studier også vist seg å påvirke andre risikofaktorer gunstig, slik som blodtrykk, arteriell funksjon og leverfett<sup>209-211</sup>. Utskifting av mettet fett med karbohydrater generelt har ingen signifikant effekt på total-HDL-kolesterol-ratio<sup>147</sup>, og det har ifølge metaanalyser ingen klar sammenheng med hjerte- og karsykdom eller dødelighet.

Den tilsynelatende «forvirrende» forskningen skyldes med andre ord ulike metoder og forskningsspørsmål. At noen observasjonsstudier ikke finner en sammenheng mellom mettet fett og hjertesykdom betyr ikke nødvendigvis at mettet fett ikke er av betydning, men at et kosthold med mye mettet fett er like uheldig som et kosthold med mye raffinerte karbohydrater<sup>212</sup>.

Det er på mange måter enklere å sammenfatte kunnskapen i de ulike nasjoners kostråd enn metaanalyser og systematiske oversiktsartikler som besvarer forskningsspørsmål med varierende nyanser. Slike studier bygges opp på basis av de samme unike dataene som er gitt i originalpublikasjonene, som settes sammen på nye måter for å besvare nye fors-

kningssspørsmål. Forskning handler i stor grad om å skape nye unike data. Incitamentet om å sette sammen data på en ny måte gir en utfordringer når mange metaanalyser skal tolkes.

## Nyere studier om mettet fett og hjerte- og karsykdom

Siden disse metaanalysene ble publisert har flere store kohortstudier også underbygget at sammenhengen mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom påvirkes av om man sammenlikner mettet fett med umettet fett eller ikke<sup>207, 213-215</sup>.

Den randomiserte kontrollerte PREDIMED-studien fra Spania viste at et middelhavsaktig kosthold med enten 4 spiseskjeer daglig extra virgin olivenolje eller 30 gram nøtter reduserte risikoen for hjerte- og karsykdom og død i løpet av ca. 5 år blant personer med høy risiko<sup>216</sup>. Sammensetningen av dette kostholdet var veldig lik de rådende nordiske anbefalingene, og de norske kostrådene; mer enn 2/3 av fettinntaket var i form av umettet fett. Utskifting av mettet fett med flerumettet fett var forbundet med lavere dødelighet i PREDIMED-studien<sup>213</sup>.

Zong og medarbeidere fant at utskifting av 1 E% av de kolesteroløkende mettede fettsyrene (laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre) med flerumettet fett reduserte risiko for koronar hjertesykdom med 8-13 prosent i de store, amerikanske Nurses' Health og Health Professionals Follow-up-studiene<sup>215</sup>. Effektene av individuelle mettede fettsyrer er imidlertid problematisk å skille ut på grunn av høye korrelasjoner med hverandre. I samme populasjon fant Li og medarbeidere at også karbohydrater fra grove kornprodukter kunne være en gunstig erstatning for mettet fett<sup>207</sup>.

Praagman og medarbeidere<sup>217</sup> fant på den annen side ikke at utskifting av mettet fett med umettet fett var forbundet med lavere risiko for koronar hjertesykdom i den nederlandske EPIC-kohorten hvor 97 % spiste mer enn 10 E% mettet fett og hvor meieriprodukter var en stor kilde til mettet fett.

De samme forfatterne fant heller ingen direkte sammenheng mellom mettet fett og hjertesykdom en eldre populasjon fra Rotterdam-studien<sup>218</sup>. Den mettede fettsyren palmitinsyre var imidlertid forbundet med signifikant økt risiko for koronarsykdom (26 prosentøkt risiko per standardavvik á 1,4 E%), mens inntak av stearinsyre og mettet fett fra kjøtt tenderte mot en økt risiko (hhv. 11 og 9 % økt risiko per 0,7/1,4 E% høyere inntak,  $p = 0,10$ ). Inntak av mettet fett fra kaker og kjeks var overraskende nok forbundet med lavere risiko for koronarsykdom. Medianinntaket av

mettet fett varierte fra 13,5 til 18 E% fra laveste til høyeste kategori – det var med andre ord få som hadde et inntak av under 10 E% mettet fett.

## Fett og kreft

En begrensning med vår rapport er at vi kun har undersøkt sammenhenger mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom og kardiovaskulære risikofaktorer.

Nasjonalt råd for ernæring undersøkte sammenhenger mellom fettsyrer eller kilder til mettet fett og kreftsykdommer<sup>1</sup>. De konkluderte med at det var en mulig årsakssammenheng mellom totalt inntak av fett og lungekreft og postmenopausal brystkreft og at det var mulig at melk og meieriprodukter øker risiko for prostatakreft, at ost øker risiko for tykk- og endetarmskreft, at matvarer med animalsk fett øker risiko for tykk- og endetarmskreft og at meierismør øker risiko for lungekreft. En årsakssammenheng mellom totalt fettinntak og kreft totalt var usannsynlig. Mettet fett har videre en mulig sammenheng med økt risiko for eggstokkreft, ifølge Schwab og medarbeideres kunnskapsoppsummering fra 2014 for NNR<sup>16</sup>.

## Kilder til kunnskap om fett og hjerte- og karsykdom

Kunnskapsgrunnlaget om mat og helse bygger på ulike typer forskning, som alle har sine styrker og svakheter. Randomiserte (placebo-)kontrollerte, kliniske studier (RCT), 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 RCT-er er graden av kontroll på konfunderende variabler<sup>XIX</sup> og muligheten til å isolere spesifikke effekter av intervensjonen. Dette øker sjansene for at en observert effekt faktisk 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

XIX Konfunderende variabel = en faktor som er knyttet til både eksponeringen (A) og endepunktet (B), slik at sammenhengen mellom A og B blir forstyrret (konfunderes) av denne. Ett eksempel er røyking som en konfunderende faktor mellom kaffe og hjertesykdom.



sammenlikner «likt med likt»)<sup>219</sup>. Både deltakerne og forskerne er «blindet», det vil si uvitende om hvem som får hvilken behandling.

En slik studie av kosthold eller matvarer er imidlertid problematisk å gjennomføre grunnet kostnader, ressurser og belastning på forskningsdeltakere. Mange intervensjoner kan også være etisk uforsvarlige dersom de antas å gi helseproblemer. Resultatene kan også 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 valide surrogatendepunkter for hjerte- og karsykdom (for eksempel karstivhet eller intima-media-tykkelse) og kausale risikofaktorer (for eksempel LDL-kolesterol og blodtrykk) 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 kontrollert.

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. Denne er inkludert i flere av oversiktsartiklene og metaanalysene vi har gjennomgått i kapittel 7C. 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 endepunkt<sup>151</sup>. 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. 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 2006<sup>151</sup>. De viste ingen signifikant effekt av kostrådene på risiko for hjerte- og karsykdom, heller ikke for primærendepunktene brystkreft og tarmkreft<sup>220, 221</sup>.

Selv om dette var en randomisert kontrollert studie kan den imidlertid ikke bevise hvorvidt kostrådene forebygger hjerte- og karsykdom. 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 29 E%, langt fra målet om 20 E%. Inntaket av mettet fett ble redusert til under 10 E%, men differansen mellom gruppene var bare 3 E% 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 tolket 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. De som økte inntaket av frukt og grønnsaker mest hadde 12 prosent lavere risiko<sup>151</sup>.

Når det gjelder fett og hjerte- og karsykdom har noen få eldre studier vært utført i institusjoner og hatt relativt god kontroll over deltakernes inntak, men også disse har svakheter. Disse ble som regel utført blant nøye selekterte populasjoner med høy risiko for hjerte- og karsykdom (for eksempel mannlige hjerteinfarktpasienter eller røykere)<sup>222</sup>. Selv om disse ikke alltid viser en reduksjon i dødelighet etter redusert inntak av mettet fett, strider ikke dette nødvendigvis mot at mettet fett øker risikoen for hjerte- og karsykdom (røykeslutt er heller ingen kur mot lungekreft når det har oppstått, men er likevel en årsak til lungekreft).

Kostholdsforskning i form av prospektive kohortstudier er som regel langvarige og har oftere sykdom og død som endepunkter. I motsetning til eksperimentelle, kliniske studier, har forskerne ingen aktiv innflytelse på hvilke faktorer deltakerne som undersøkes eksponeres for. Deltakerne følges over tid for å se om eksponering for en viss faktor er forbundet med større eller mindre sjanse for å utvikle en sykdom sammenliknet med ingen eksponering. Observasjonsstudier kan være det eneste mulige å gjennomføre når man skal studere mulige årsaker (etiologi) til kroniske sykdommer som har lang latenstid, flere årsaker og som oppstår relativt sjeldent på kort sikt. Eksempelvis ble røyking og høyt blodtrykk identifisert som risikofaktorer for hjertesykdom i observasjonsstudier. Å studere sammenhenger mellom kosthold og sykdom er imidlertid svært komplekst<sup>167, 223</sup>. Etersom man i en observasjonsstudie aldri kan ha fullstendig kontroll over absolutt alle faktorer en person utsettes for, kan man ikke fastslå om sammenhengene som observeres skyldes en årsakssammenheng mellom faktorene man undersøker, selv om vi i dag har en rekke teknikker for å begrense potensielle feilslutninger.

I den ovennevnte studien av Praagman og medarbeidere – som ikke fant en sammenheng mellom mettet fett og koronar hjertesykdom – var det eksempelvis – ifølge forfatterne – sannsynlig at økende bruk av kolesterolsenkende medisiner i studieperioden kan ha svekket denne sammenhengen<sup>217</sup>. Samtidig var margarin den viktigste kilden til flerumettet fett blant deltakerne, men også en viktig kilde til transfettsyrer da inntaket ble målt på 1990-tallet. Det var også lite variasjon i inntaket av mettet fett, noe som kan gjøre det vanskelig å finne signifikante sammenhenger.

Denne rapporten har forholdt seg til oppsummert forskning i form av systematiske oversiktsartikler og metaanalyser av randomiserte kontrollerte studier og prospektive kohortstudier. Kostråd til befolkninger kan ikke baseres på enkeltundersøkelser, men på en samlet vekting av



best tilgjengelige forskning. Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser tar sikte på å sammenfatte enkeltstudier til et helhetlig bilde, og er ofte en foretrukket kilde til dokumentasjon. Det er likevel viktig å se kritisk på de metodologiske kvalitetene i dem.

Ved å kombinere flere studier i én metaanalyse vil man forvente å få større styrke til å påvise statistisk signifikante effekter, selv om effektene er relativt beskjedne. Et statistisk signifikant funn er imidlertid ikke nødvendigvis sant eller viktig, mens et ikke-statistisk signifikant funn ikke nødvendigvis er bevis på at det ikke finnes en sammenheng<sup>224</sup>.

En tradisjonell metaanalyse kobler sammen publiserte resultater fra flere studier. Resultatet av metaanalysen er da avhengig av kvaliteten på originalartiklene som metaanalysen er basert på. Metaanalyser viser derfor hvordan effektene av inntak av fett varierer mellom studier, men ikke nødvendigvis effekter av fett på individnivå. Unntaksvis gjøres metaanalyser av studier med individdata. Jakobsen og medarbeidere<sup>129</sup> og Farvid og medarbeidere<sup>128</sup> (se kapittel 7C) er foreløpig de eneste som har undersøkt sammenhenger mellom mettet fett og hjerte- og karsykdom på individnivå i metaanalyser, noe som er en styrke<sup>225, 226</sup>. Disse to tar også for seg om utskifting av mettet fett med umettet fett – slik kostrådene i dag vektlegger – er forbundet med lavere risiko for hjerte- og karsykdom og bør etter vår mening derfor tillegges større vekt enn de fleste andre oversiktsartikler om dette temaet.

Allikevel er det også en del svakheter i de individuelle studiene som er inkludert i metaanalysene slik at en kan stille spørsmål ved om metaanalyser er en egnet metode for å teste kostrådene<sup>227, 228</sup>. Å kombinere flere studier med iboende svakheter, eliminerer ikke svakhetene; to feil gir ikke én rett.

Smit, Mozaffarian og Willett har tidligere beskrevet ulike mål og kriterier som kan benyttes for å utvikle anbefalinger om fett<sup>229</sup>. De foreslår en rangordning av typer dokumentasjon å basere anbefalingene på. Selv om godt utførte randomiserte kontrollerte studier (RCT) er «gullstandarden», finnes det relativt få av disse som kan overføres til anbefalinger om fett og med mangel på placebokontroll og etterlevelse («compliance») mangler også disse studiene bevisstyrke. I disse tilfellene vil godt utførte prospektive kohortstudier med sykdomsendepunkter være tilstrekkelig, mens dokumentasjon for effekter på fysiologiske parametere (f.eks. kolesterol, blodtrykk) bør komme fra RCTer. RCTer med bare risikofaktorer som endepunkt bør underbygges av observasjonsstudier og/eller eksperimentelle dyrestudier.

## Kritisk tolkning av prospektive kohortstudier om fett

Kritisk tolkning av ernæringsforskning krever inngående kunnskap om ernæringsvitenskapens natur og prosesser. Ernæringsforskning har unike problemstillinger knyttet til studiedesign og metoder<sup>167</sup>. De mest omtalte og kontroversielle metaanalysene om fett fra de senere årene er basert på manglende sammenhenger mellom inntak av mettet fett og hjerte- og karsykdom i prospektive kohortstudier<sup>2, 9, 159</sup>. Disse har vært tolket som evidens mot kostrådene. Det finnes imidlertid flere mulige årsaker til at en observasjonsstudie kan vise fravær av sammenheng mellom en kostholds faktor og sykdom selv om det faktisk er en årsakssammenheng. Eksempelvis kan metodene for å måle inntaket ha vært mangelfulle (se nedenfor), kostholdet være for homogent i populasjonen, studien kan være for liten til å ha statistisk styrke til å påvise signifikante sammenhenger, eller studien kan være for kortvarig til å påvise sykdom som utvikler seg over flere år eller tiår<sup>167</sup>.

Mange av kohortstudiene har vært utført i vestlige land blant personer med relativt homogene og generelt høye inntak av mettet fett. Jo mindre variasjon det er i kosthold og livsstil innenfor en populasjon, jo mer vil genetisk sårbarhet avgjøre hvem som rammes av hjerte- og karsykdom eller ikke. På samme måte vil en studie av en befolkning hvor alle røyker ikke kunne påvise en sammenheng mellom røyking og lungekreft; det vil da se ut som lungekreft er en genetisk sykdom<sup>230</sup>.

Svært få av deltakerne i kohortstudiene som er inkludert i metaanalysene rapporterte et inntak av mettet fett under 10 E%, som altså er anbefalt. Anbefalingene om fett er med andre ord ikke testbare i disse studiene<sup>231</sup>. Som nevnt har også bare et fåtall observasjonsstudier og oversiktsartikler vurdert inntak av mettet fett sett i forhold til andre næringsstoffer, noe som gjør at mange ikke «svarer» på spørsmålet om kostrådene validitet; man bør være forsiktig med å generalisere fra en metaanalyse til omstendigheter som ikke er representert i metaanalysen<sup>226</sup>.

### Målefeil i kostholdsforskning

Én av de fundamentale utfordringene med ernæringsvitenskapen gjelder muligheten til å estimere hva mennesker spiser<sup>232, 233</sup>. Det er anerkjent at målefeil er uunngåelig i alle undersøkelser av mennesker som lever fritt og som selvrapporterer sitt kosthold og det finnes ingen universell metode som er like godt egnet for alle typer studier (se tabell 4). Det er også vanskelig å estimere mengde fett som er tilsatt under matlaging. Dette innebærer at kvantitative og kvalitative estimater på fettinntak blir usikre i forhold til enklere og mer entydige størrelser, som for eksempel antall kopper kaffe.

Hvilken metode som brukes for å estimere matinntaket kan ha dramatiske effekter på sammenhenger mellom kosthold og sykdom<sup>234, 235</sup>.

Feilestimering av eksponeringen (matvarer) kan svekke reelle sammenhenger og føre til tap av statistisk styrke til å finne signifikante sammenhenger<sup>236</sup>. Kjennetegn, samt viktige fordeler og ulemper med ulike metoder for å måle inntak av mat er vist i tabell 4<sup>237</sup>.

### ***Biomarkører på fettinntak***

I nyere tid har flere analysert sammenhenger mellom hjerte- og karsykdom og fettsyrer i blodlipider, røde blodlegemer eller fettvev som en markør på inntak av fett. Fettsyrer i fettvev reflekterer inntak flere måneder tidligere, mens fettsyrer i blod reflekterer inntak de foregående dager eller uker. Mettede fettsyrer er vanskelig å bruke som biomarkør på inntak. De korrelerer svakt med inntak, ettersom de syntetiseres eller blir omdannet til umettede fettsyrer i kroppen.

To mettede fettsyrer med 15 og 17 karbonatomer (pentadekansyre (C15:0) og heptadekansyre (C17:0)) har i flere studier vært brukt som markører på inntak av melkefett<sup>238, 239</sup>, hvor de forekommer i små mengder. Disse «oddetallsfettsyrene» har vist seg å være forbundet med lavere risiko for diabetes type 2, men også med både lavere og høyere risiko for hjertesykdom<sup>9, 240</sup>. Selv om konsentrasjonene av disse fettsyrene korrelerer med inntak av meieriprodukter, korrelerer de også med alt fra fisk til grønnsaker. Det ser også ut til at de i en viss grad kan syntetiseres bakterielt i tarmen<sup>241</sup>, spesielt C17:0 (som er den fettsyren som i størst grad er knyttet til lavere risiko for sykdom)<sup>242</sup>. Forholdet mellom C15:0 og C17:0 i melkefett er rundt 2:1, men rundt 1:2 i blodet<sup>243</sup>.

Nyere biomarkør-studier støtter at et høyere inntak av flerumettet fett er forbundet med lavere risiko for koronar hjertesykdom<sup>244-247</sup>. Slike funn er imidlertid vanskelig å tolke og kan ikke «oversettes» til kvantitative råd om inntak ettersom studiene måler andeler av fettsyrer i vev. Fettsyrenivåene avgjøres heller ikke kun av kostholdet, men også av blant annet røyking og kroppsmasse.

De ulike feilkildene knyttet til måling av inntak av fett må studeres kritisk når alle typer statistikk og sammenhenger mellom kosthold og sykdom skal vurderes.

**Tabell 26 Metoder for å vurdere inntak (tabell fra rapporten «Vurdering av nye studier om saltinntak og helse»<sup>237</sup>)<sup>232, 233, 236, 248</sup>**

Metode	Karakteristikk	Fordeler	Ulemper
<b>Matdagbok</b>	Deltakeren registrerer (evt. også veier) alt hun spiser og drikker i én eller flere dager.	Presis. Kostholdet registreres prospektivt, det reduserer sannsynligheten for at noe blir glemt. Anses som «gullstandard» av selvrapporterings-verktøy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krevende for deltakeren.</li> <li>• Registreringen kan få deltakeren til å endre kostholdet.</li> <li>• Gir tilfeldige målefeil hvis kun én måling tas.</li> </ul>
<b>24-timers intervju (24-h recall)</b>	Deltakeren oppgir hva og hvor mye hun har spist de siste 24 timene	Praktisk og rimelig. Ikke avhengig av lese- og skriveevner. Kan gi representative data på gruppenivå.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Recall bias»: feilrapportering pga. hukommelse eller føyelighet.</li> <li>• Ikke nødvendigvis representativt for deltakerens typiske kosthold.</li> <li>• Unøyaktige mengdeangivelser. Gir tilfeldige målefeil hvis kun én måling tas.</li> </ul>
<b>Frekvensspørreskjema (Food Frequency Questionnaire, FFQ)</b>	Deltakeren oppgir hvor ofte og hvor mye hun spiser (f.eks. porsjoner per uke) av et forhåndsbestemt utvalg av mat- og drikkevarer.	Praktisk, lite inngripende. Kan reflektere typisk kosthold over måneder eller år. Nyttig for å rangere deltakere etter lavere eller høyere inntak og differensiere mellom kostholdsmønstre.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Recall bias» (se over).</li> <li>• Unøyaktige mengdeangivelser</li> <li>• Spørreskjemaet kan mangle spesielle matvarer deltakeren spiser ofte, samt kosttilskudd/medisiner. Mer detaljerte spørreskjemaer er mer ubeleilige for respondenten.</li> </ul>

En annen utfordring når det gjelder vurdering av inntak av fett i prospektive kohortstudier er at kostholdet blant deltakerne som regel bare undersøkes på ett tidspunkt, hvorpå deltakerne følges i mange år<sup>167</sup>. I løpet av disse årene kan deltakerne ha endret matvaner eller det kan ha kommet mange nye matvarer som har erstatt de gamle, men dette vil ikke kunne fanges opp i slike studier. Fortsatt finnes det bare noen få

kohortstudier hvor forskerne har undersøkt endringer i kosthold ved hjelp av gjentatte målinger i sammenheng med utvikling av sykdom; de amerikanske Nurses' Health- og Health Professionals' Follow-Up-studiene er noen viktige unntak<sup>214</sup>.

Selv om mettet fett kan være en svak prediktor for hjerte- og karsykdom i kohortstudier, kan det likevel være etiologisk viktig. Skeaff og Miller hevdet i sin ovennevnte oversiktsartikkel at de fleste kohortstudier av fett og koronar hjertesykdom er «upålitelige» på grunn av målefeil, dag-til-dag-variasjon i inntaket av fett, og konfundering av andre næringsstoffer<sup>124</sup>:

The null results of the observational studies of dietary lipids and CHD do not negate the importance of the underlying associations, but reflect the combined effects of limitations of dietary assessment methods, inadequate numbers of participants studied and the prolonged follow-up of individuals. Furthermore, the evidence from cohort studies of dietary intake of fats and CHD is mostly unreliable (with a few exceptions) because most studies have ignored the effects of measurement error and regression dilution bias. .... Hence, the null results are very likely to result from regression dilution bias and confounding of 1 nutrient by another ...

## Implikasjoner

### Kommunikasjon til forbrukere

I et intensjonsnotat til helseministeren om å redusere innholdet av mettet fett i matvarer, bemerker aktører fra norsk matvarebransje at det er utfordrende å få forbruker til å velge sunnere varianter og at dette i stor grad handler om kommunikasjon<sup>249</sup>. Undersøkelser har vist at bare en liten andel av befolkningen har et kosthold som er i tråd med de norske kostrådene<sup>84, 250, 251</sup>. Spisefakta-undersøkelsen har vært gjennomført av Ipsos MMI siden 1987 og blant annet undersøkt forbrukernes holdninger til kostråd. Ett av spørsmålene i undersøkelsen har vært hvilke næringsstoffer folk helst ikke vil spise for mye av; andelen som svarer mettet fett har gått noe ned siden 2007 (fra 65 til 59 prosent i 2015)<sup>83</sup>.

Astrup, Løken og Andersen gjorde i 2014-15 en effektberegning av utskifting av ikke-nøkkelhullsmerkede matvarer med nøkkelhullsmerkede matvarer (for eksempel utskifting av kjøttdeig med karbonadedeig), basert på matvarer som ble spist i Norkost 3-undersøkelsen<sup>252</sup>. Beregningene viste at inntaket av mettet fett i Norkost ble redusert med 26,5 prosent (ca. 9 gram) dersom «vanlige» matvarer ble byttet ut med nøkkelhullsmerkede matvarer. Effekten var særlig stor blant menn og blant personer med høyest inntak av mettet fett. Mens gjennomsnittlig inntak av mettet fett i Norkost 3 var 13,1 E%, ville gjennomsnittlig inntak bli

reduisert til 10,1 E% dersom matvarene ble erstattet med nøkkelhullsmerkede matvarer. Melk, ost, margarin og smør var matvarekategoriene som påvirket endringene i mettet fett mest, men kjøttprodukter bidro også med en del.

En tilsvarende beregning ble gjort i Sverige i 2015<sup>253</sup>. Denne viste at gjennomsnittlig inntak av mettet fett kunne vært redusert fra 14 E% til 9 E% dersom matvarer ble byttet ut med nøkkelhullsmerkede alternativer. En slik endring ville også resultere i at anbefalt inntak av fullkorn og kostfiber ville bli nådd. DTU Fødevareinstituttet i Danmark fant at en tilsvarende utskifting ville redusere inntaket av mettet fett fra 15 E% i en «normal-kost» til 11 E% i en «nøkkelhullskost». Andelen av befolkningen som ville oppfylt anbefalt inntak av mettet fett ville samtidig økt fra 3 prosent til hele 35 prosent<sup>254</sup>.

Å bytte ut typiske matvarer med nøkkelhullsmerkede er en forholdsvis ukomplisert handling og etter vårt syn et godt praktisk råd for å redusere inntaket av mettet fett i befolkningen. Astrup og medarbeidere fant også at dette ville ha en gunstig effekt på det samlede inntaket av energi og kostfiber. Dette krever åpenbart at tilgjengeligheten av nøkkelhullsprodukter er god og treffer alle forbrukere, også personer som ikke nødvendigvis er helsebevisste.

Det er særlig dokumentert at et redusert inntak av mettet fett til fordel for flerumettet fett er gunstig. Dette kan oppnås av for eksempel å redusere inntaket av animalsk fett (med unntak av fisk) med vegetabilsk fett. Det tyske ernæringsforbundet (DGE) har gitt flere eksempler på grep i hverdagen<sup>255</sup>, slik som å bytte ut:

- 30 gram fet ost (ca 2-3 skiver) og 20 gram syltetøy (ca. 1 spiseskje) på brødet med peanøttsmør og cottage cheese: reduserer inntaket av mettet fett med 2 gram og øker inntaket av flerumettet fett med 2,7 gram.
- 125 gram storfekjøtt med 125 gram sild: reduserer inntaket av mettet fett med 1,1 gram og øker inntaket av flerumettet fett med 5 gram.
- 20 gram melkesjokolade (ca. 2,5 ruter av en stor sjokoladeplate) med 20 gram valnøtter (ca. 1/2 dl): reduserer inntaket av mettet fett med 2,8 gram og øker inntaket av flerumettet fett med 10,2 gram.

Utskifting av 5 E% mettet fett med 5 E% flerumettet fett – som er forbundet med om lag 10 prosent lavere risiko for koronar hjertesykdom, tilsvarer ca. 12 gram mettet/flerumettet fett per dag<sup>84</sup>

### **12 gram mettet fett finner vi for eksempel i om lag:**

- to spiseskjeer meierismør eller Bremykt
- 50 gram blåmuggost



- ½ desiliter kremfløte
- 8 skiver salami
- to grillpølser
- 60 gram melkesjokolade

### **12 gram flerumettet fett finner vi for eksempel i rundt:**

- 2 spiseskjeer linfrø- eller soyaolje
- 25 gram (ca. 8 stk) valnøtter
- 100 gram mandler

En nylig publisert randomisert kontrollert studie av Ulven og medarbeidere viste hvordan forholdet mellom mettet og flerumettet fett i et typisk kosthold kan forbedres ved å bytte ut noen få hverdagslige produkter, for eksempel fra smør til margarin, fra olivenolje til raps- og solsikkeolje og fra vanlig fløte til fløte med vegetabilsk fett. De ulike erstatningene førte til at 6,5 E% mettet fett ble erstattet med flerumettet fett i intervensjonsgruppen. Dette resulterte i sin tur til 11 prosent lavere LDL-kolesterol etter 8 uker sammenliknet med kontrollgruppen, noe som er klinisk relevant<sup>64, 255, 256</sup>.

Det er med andre ord praktisk mulig å oppnå store endringer i balansen mellom mettede og umettede fettsyrer innenfor et norsk kosthold. Allikevel er det til syvende og sist helheten i kostholdet som teller og et kosthold med lite mettet fett er ikke nødvendigvis et optimalt kosthold dersom resten er usunt.

For den enkelte bør fokus være på kostholdsmønsteret, ikke på antall gram mettet fett. Helsedirektoratets kostråd innbefatter i dag et lavere inntak av mettet fett, uten at mettet fett nevnes eksplisitt. Å være ensidig opptatt av mettet fett vil være uhenksommessig dersom det fører til andre negative kostholdsendringer. Matvarebransjen bør også være forsiktige med å bruke «lite mettet fett» som en ernæringspåstand på produkter som generelt har en dårlig ernæringsprofil (for eksempel potetchips eller søtsaker). En stor utfordring i det norske kostholdet med tanke på sykkelighet og tidlig død er et for lavt inntak av frukt og grønnsaker<sup>257</sup>; å forbedre dette vil trolig også være gunstig for fettsammensetningen i kostholdet.

Kostrådene innebærer ikke at enhver matvare eller ethvert kosthold med lite mettet fett forebygger hjerte- og karsykdom, eller at mettet fett er den eneste indikatoren som definerer et usunt kosthold. Meieriprodukter, nøtter, olivenolje og fet fisk inneholder alle noe mettet fett, men bør ikke unngås av den grunn<sup>258</sup>. Risiko for hjerte- og karsykdom påvirkes av det helhetlige kostholdsmønsteret fremfor kun av enkelt næringsstoffer. En



mindre andel mettet fett i forhold til umettet fett er likevel en del av alle kostholdsmønstre som er forbundet med lavere risiko for kronisk sykdom og tidlig død<sup>216, 258-263</sup>. Dokumentert helsefremmende kostholdsmønster som har et lavt innhold av mettet fett til fordel for umettet fett er blant annet et sunt, nordisk kosthold, middelhavskosthold og DASH-kosthold<sup>134, 216, 264-266</sup>.

Et aktuelt spørsmål er om det bør gis mer skreddersydde råd om fett basert på blant annet genetisk informasjon. I løpet av det siste tiåret har et økende antall studier undersøkt interaksjoner mellom inntak av mettet fett og genvarianter som er forbundet med sykdomsrisiko. Tverrsnitts- og kohortstudier har eksempelvis antydnet at et høyere inntak av mettet fett kan forsterke genetiske sårbarheter for blant annet høyt kolesterol<sup>267</sup>, koronarsykdom<sup>268</sup>, fedme<sup>269-271</sup> og insulinresistens<sup>272, 273</sup>. Slike sammenhenger er imidlertid ikke helt konsekvente<sup>274, 275</sup> og kan foreløpig anses som hypotesegenererende. Det er videre uklart om det å gi personlige kostråd basert på genetikk er mer effektivt for å oppnå endringer i kosthold på lang sikt.

### **Fettinnhold i matvarer**

Helseministerens næringslivsgruppe påpeker også at det er «utfordrende å overføre anbefalingen om mettet fett til tallfestede verdier for hver enkelt matvarekategori, produkt og/eller måltid» ettersom «ikke alle matvaregrupper kan endre fordelingen mellom mettede og umettede fettsyrer uten å påvirke det totale fettinnholdet»<sup>249</sup>.

Dersom det totale fettinnholdet i disse produktene senkes, kan likevel fordelingen mellom mettet og umettet fett i det totale kostholdet påvirkes dersom forbruket av matvarer som i utgangspunktet har mer umettet fett enn mettet fett (slik som fisk og nøtter) samtidig øker. En reduksjon av mettet fett til fordel for kostfiber kan også være gunstig, blant annet for energitettheten<sup>206, 207</sup>.

Vi støtter matvarebransjen i at små endringer i fettinnhold i volumprodukter (eksempelvis kjøttdeig, pølser, ost) kan ha større betydning for inntaket på befolkningsnivå enn store endringer i mindre produktkategorier.

## **Betydningen av ulike typer og kilder til mettet fett**

At mettet fett ikke er én homogen type fett er godt kjent. Av kostrådene vi har gjennomgått er det kun Frankrike som gir ulike mål for spesifikke mettede fettsyrer<sup>97</sup>; kun de kolesteroløkende fettsyrene laurinsyre, myristinsyre og palmitinsyre anbefales å begrenses til høyst 8 E%. Det har for kjent i over 50 år at fettsyren stearinsyre (C18:0) ikke øker total- og LDL-kolesterol sammenliknet med karbohydrater, noe nyere metaanalyser

bekrefter<sup>147, 276, 277</sup>. I praksis er det vanskelig å øke inntaket av stearinsyre isolert, uten samtidig å øke inntaket av de andre mettede fettsyrene. Kakaofett har for eksempel en del stearinsyre, men samtidig også mye palmitinsyre. Shea-fett, som brukes i enkelte typer margarin og matfett, samt enkelte herdete, modifiserte planteoljer som er spesielt rike på stearinsyre, er noen unntak. Vi kan anta at stearinsyre utgjør mindre enn ¼ av de mettede fettsyrene i det nordiske kostholdet<sup>278-280</sup>.

Selv om stearinsyre ikke øker total- og LDL-kolesterol fant Hunter og medarbeidere som nevnt en sammenheng mellom stearinsyre og økt risiko for hjerte- og karsykdom i prospektive kohortstudier<sup>157</sup>. Derfor er en økning i inntaket av stearinsyre trolig ikke en optimal strategi for å forbedre fettsammensetningen i kostholdet.

## Melkefett

- Anbefalingen om å velge magre meieriprodukter fremfor fete var i 2011 begrunnet ut fra innholdet av mettede fettsyrer, som meieriprodukter er en stor kilde til i det norske kostholdet, og sammenhengen mellom mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdom<sup>1</sup>.

Som vist i kapittel 7C har imidlertid flere nyere oversiktsartikler, med få unntak, konkludert med at det ikke er signifikante sammenhenger mellom fete meieriprodukter og hjerte- og karsykdom. Noen nyere kohortstudier har overraskende nok funnet en motsatt sammenheng mellom inntak av fete meieriprodukter/melkefett og risiko for hjerte- og karsykdom eller metabolsk syndrom<sup>217, 281</sup>, mens andre har funnet at det ikke er noen sammenheng.

Som tidligere nevnt er et fellestrekk ved disse studiene at man har klassifisert inntaket av melkefett eller smør på bakgrunn av et spørreskjema utfyllt på ett tidspunkt og deretter fulgt deltakerne i mange år. Uten oppdaterte undersøkelser av matinntak er det ikke mulig å vite om deltakerne endret kostholdet underveis; spiste de som spiste mye smør i 1990 fortsatt like mye smør i år 2000 eller 2010? Nyere prospektive undersøkelser fra USA og Spania har målt deltakernes kosthold gjentatte ganger under oppfølgingsperioden. Ved å benytte kumulert gjennomsnittlig inntak som eksponeringsvariabel er disse mindre utsatt for feilklassifisering som skyldes individuelle endringer i inntaket. Disse studiene støtter dagens anbefalinger om å delvis bytte ut mettet fett med umettet, spesielt flerumettet, fett<sup>207, 213</sup>. Chen og medarbeidere fant at fett fra meieriprodukter var knyttet til økt risiko for hjerte- og karsykdom sammenliknet med vegetabilsk fett, men lavere risiko sammenliknet med annet animalsk fett, i tre store kohortstudier hvor inntaket ble registrert hvert fjerde år<sup>282</sup>. I PREDIMED-studien fra Spania ble inntaket målt årlig og deltakerne ble fulgt i om lag fire år. Guasch-Ferré og medarbeidere rapporterte nylig at ost og smør var forbundet med økt risiko for diabetes

type 2 i PREDIMED, mens helfet yoghurt var forbundet med lavere risiko<sup>283</sup>.

Det finnes få studier som har sammenliknet helseeffekter av fete meieriprodukter med magre meieriprodukter direkte<sup>181, 284</sup>. I Nurses' Health Study var en høy ratio mellom fete og magre meieriprodukter forbundet med økt risiko for koronarsykdom<sup>162</sup>. Noen har også sammenliknet meieriprodukter med en typisk fettsammensetning med fettmodifiserte meieriprodukter og funnet forbedringer i risikofaktorer av fettmodifiserte meieriprodukter<sup>183, 284, 285</sup>.

Selv om fettsyrer er komponentene i meieriprodukter som trolig har størst innflytelse på blodlipidene, finnes det flere andre næringsstoffer som påvirker effekten. Kalsium, laktose, myseprotein og melkesyrebakterier ser for eksempel ut til å virke kolesterolsenkende<sup>284</sup>. Den nevnte systematiske oversiktsartikkelen av de Goede og medarbeidere (se kapittel 7C) viser at effekten av meieriprodukter på blodlipider kommer an på hvilke matvarer man sammenlikner<sup>183</sup>.

Meieriprodukter har også flere komponenter som antas å være gunstig for blodtrykket, som er en annen viktig kausal risikofaktor. Magre, men ikke fete, meieriprodukter har vært knyttet til lavere risiko for høyt blodtrykk i kohortstudier (se kapittel 7C). Meieriprodukter er gode kilder til kalsium, kalium og magnesium, som kan ha blodtrykkssenkende virkning. Alexander og medarbeidere fant i sin metaanalyse at inntak av kalsium fra meieriprodukter var forbundet med lavere risiko for hjerne-slag<sup>177</sup>. Ralston og medarbeidere foreslo at fete meieriprodukter kan motvirke den gunstige effekten av kalsium, ettersom kalsium (og magnesium) binder seg til melkefett og dermed blir mindre absorbert (én av mekanismene som også er foreslått å hemme økninger i kolesterol av kalsiumrike meieriprodukter); Djoussé og medarbeidere fant videre at inntaket av mettet fett medierte sammenhengen mellom meieriprodukter og blodtrykk i en amerikansk tverrsnittstudie<sup>286</sup>. Det bør nevnes at en nyere, kortvarig randomisert kontrollert studie fant en like stor blodtrykkssenkende effekt av en kalorikontrollert DASH-diett med fete som med magre meieriprodukter, så helheten i kostholdsmønsteret må trolig vurderes<sup>287</sup>.

En mulig blodtrykkssenkende effekt av meieriprodukter generelt ble imidlertid ikke bekreftet av en metaanalyse av randomiserte kontrollerte studier<sup>181</sup>. Denne inkluderte imidlertid kun tre, relativt små og kortvarige studier av magre meieriprodukter og blodtrykk, hvorav den ene inkluderte unge personer med optimalt blodtrykk (<120 mmHg systolisk blodtrykk)<sup>288</sup>.

Å anbefale kun magre meieriprodukter på grunn av fettsyreinnhold kan hevdes å være for «reduksjonistisk», da meieriprodukter inneholder mer enn bare fettsyrer. Det pågår for tiden mye forskning for å finne mulige mekanismer for sammenhenger mellom meieriprodukter og kroniske sykdommer<sup>289</sup>. Det er sannsynlig at ny forskning kommer til å påvirke tiltroen til disse sammenhengene. For å gi en anbefaling bør denne være basert på dokumentasjon på overbevisende eller sannsynlige sammenhenger som er av en slik art at ny forskning trolig ikke vil endre konklusjonene betydelig<sup>1, 290</sup>. Meieriprodukter er generelt næringsrike og kan bidra positivt til kostholdets kvalitet<sup>291</sup>, men dokumentasjonen for en årsaks-sammenheng med hjerte- og karsykdommer og diabetes type 2 finnes foreløpig ikke for fete meieriprodukter<sup>292</sup>.

Det er likevel rom for fete meieriprodukter i et sunt kosthold, men de bør ikke fortrenge andre gunstige matvarer. Pimpin og medarbeidere fant at inntak av smør hadde en «nøytral» sammenheng med hjerte- og karsykdom i prospektive kohortstudier (se kapittel 7C)<sup>191</sup>. Det kan høres positivt ut, men så lenge det er et folkehelsemål å redusere forekomsten av hjerte- og karsykdom, bør smør etter vårt syn fortsatt erstattes av fettkilder som faktisk bidrar til redusert risiko, slik som planteoljer med en høy andel umettede fettsyrer, fisk og sjømat og nøtter.

### **Fett fra kjøtt**

Kostrådene anbefaler fortrinnsvis magert kjøtt, noe som igjen delvis er begrunnet med innhold av mettede fettsyrer. Vi undersøkte ikke nyere oversiktsartikler om kjøtt, som er en viktig kilde til mettett fett, da det ikke var vårt mandat. O'Sullivan og medarbeideres metaanalyse, som er nevnt i kapittel 7C, fant at et høyt inntak av rødt og bearbeidet kjøtt var forbundet med økt total dødelighet (+ 17-21 %) og bearbeidet kjøtt med økt kardiovaskulær dødelighet (+ 17 %). Dette støttes av nyere metaanalyser<sup>293</sup>, men i hvilken grad det kan tilskrives fettinnhold vites ikke.

## **Kosthold og LDL-kolesterol – har det en betydning i vår tid?**

Den typiske hjerteinfarktpasienten har endret seg noe i tiden fra 1960-70-tallet, da eksempelvis Osloundersøkelsen<sup>11</sup> ble utført, og til våre dager: fra typisk å være en normalvektig, røykende, middelaldrende mann med høyt LDL-kolesterol i retning av en stillesittende, overvektig mann med insulinresistens. Spørsmålet er derfor om resultater fra studier utført på 1960-70 tallet fortsatt er like relevante, i og med at metabolske forhold kan synes å ha en større betydning i dagens infarktpopulasjon.

Det er svært sjeldent vi ser nye store randomiserte kostholdsstudier med harde endepunkter, den siste var den spanske PREDIMED-studien (se over)<sup>216</sup>. Imidlertid utvikles stadig nye medikamenter som senker LDL-kolesterolnivåene og nye, store placebokontrollerte RCT-er med slike medikamenter dokumenterer at LDL-kolesterol er en kausal risikofaktor for hjerte- og karsykdommer også i våre dager<sup>294, 295</sup>. LDL-kolesterol viste seg også å være en kausal risikofaktor på harde endepunkter hos personer med en metabolsk profil med lavgradig økning i betennelsesmarkøren C-reaktivt protein (CRP), selv om deltakerne hadde normalt kolesterol<sup>296</sup>. Slike data styrker antakelsen om at kostholdsstudier med kolesterol-senkende dietter fra 1960-70 tallet fortsatt er relevante.

Silverman og medarbeidere konkluderte med at senkning av LDL-kolesterol er sentralt i forebygging av hjerte-kar-hendelser, uansett hvordan det senkes, i en nylig publisert metaanalyse<sup>64</sup>. De inkluderte randomiserte, kliniske studier av kolesterolsenkende behandlinger: statiner og andre behandlinger som senker LDL-kolesterol ved å øke LDL-reseptoraktivitet (inklusive kosthold, bypasskirurgi, gallesyrebindere og ezetimib) og behandlinger som senker LDL-kolesterol via andre mekanismer (bl.a. nikotininsyre og fibrater).

I statin-studiene kunne 98 prosent av reduksjonen i større kardiovaskulære hendelser forklares med senkning av LDL-kolesterol – per mmol/l reduksjon i LDL-kolesterol ble relativ risiko redusert med 20-30 prosent. Risikoreduksjonen var i gjennomsnitt 25 prosent per mmol/l reduksjon i LDL-kolesterol ved hjelp av andre behandlinger. Kostholdsstudiene viste en risikoreduksjon på 17 prosent per mmol/l redusert LDL-kolesterol.

# Konklusjon

De fleste retningslinjer som har utgått fra nasjonale myndigheter og faglige organisasjoner, samt kunnskapsoppsummeringer fra de siste seks årene, konkluderer med at lavere inntak av mettet fett til fordel for umettet, fortrinnsvis flerumettet, fett gir redusert risiko for hjerte- og karsykdom. På bakgrunn av vår systematiske gjennomgang av både nasjonale retningslinjer og systematiske kunnskapsoppsummeringer fra perioden 2010-16 konkluderer vi med at de norske kostrådene om fett fra 2011 ikke er svekket.

Mengde fett er viktig i et energibalansesperspektiv. For hjerte- og karsykdom er balansen mellom ulike typer fett og kilder til fett viktigere enn prosentandelen av totalt fett i kostholdet. Dette støttes av nyere, retningslinjer basert på vitenskapelig dokumentasjon, som støtter et kostholdsmønster mer i retning av et plantebasert kosthold «som inneholder mye grønnsaker, frukt, bær, fullkorn og fisk, og begrensede mengder rødt kjøtt, salt, tilsatt sukker og energirike matvarer»<sup>1</sup>.

Kvaliteten i et kosthold kan ikke bedømmes ut fra innholdet av mettet fett alene. Likevel er mettet fett i kosten viktig og kausalt knyttet til nivået av LDL-kolesterol i blodet. LDL-kolesterol er igjen en viktig kausal og biologisk årsak til aterosklerose, som er den direkte underliggende årsaken til mesteparten av hjerte og karsykdom i befolkningen. Et kostholdsmønster i tråd med anbefalingene vil inneholde relativt lite mettet fett.

Det spiller en stor rolle hva man sammenligner ulike næringsstoffer og matvarer med i kostholdet. Fremtidige undersøkelser av sammenhenger mellom ulike typer fett og helse må i større grad spesifisere effektene av å erstatte *en* type fett med noe annet. Dette er også viktig å vektlegge i kommunikasjon om fett til forbrukerne.

For å nå denne anbefalingen må forbruket av mettet fett i den norske befolkningen reduseres betydelig fra dagens nivå. Dette innebærer store muligheter for flere friske leveår. Utfordringen går til først og fremst til matprodusenter, matleverandører og myndigheter. Fordi det i et moderne kosthold kan være vanskelig å smake og se forskjell på umettet og mettet fett er tilrettelegging på et overordnet nivå viktig. Arbeidsgruppen







# Referanser

1. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
2. 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; 91:535-46.
3. Keys A, Grande F, Anderson J. Bias and misrepresentation revisited: Perspective on saturated fat. *The American journal of clinical nutrition*. 1974; 27.
4. German J, Dillard C. Saturated fats: what dietary intake? *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 80:550-59.
5. Taubes G. The Soft Science of Dietary Fat. *Science*. 2001; 291:2536-45.
6. Olszewski T. The Causal Conundrum: The Diet-Heart Debates and the Management of Uncertainty in American Medicine. *J Hist Med Allied Sci*. 2015; 70:218-49.
7. Jallinoja P, Jauho M, Makela J. Newspaper debates on milk fats and vegetable oils in Finland, 1978-2013: An analysis of conflicts over risks, expertise, evidence and pleasure. *Appetite*. 2016; 105:274-82.
8. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu F, Jakobsen M, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *The American journal of clinical nutrition*. 2011; 93:684-88.
9. 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; 160:398-406.
10. Ptaschitz NG, Strand E, Norekval TM, Dierkes J, Dahl L, Svingen GF, et al. Dietary intake of saturated fat is not associated with risk of coronary events or mortality in patients with established coronary artery disease. *The Journal of nutrition*. 2015; 145:299-305.
11. Hjermand I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet*. 1981; 2:1303-10.

12. Holme I, Retterstøl K, Norum KR, Hjermann I. Lifelong benefits on myocardial infarction mortality: 40-year follow-up of the randomized Oslo diet and antismoking study. *Journal of internal medicine*. 2016; 280:221-27.
13. Bugge A. Spis deg sunn, sterk, slank, skjønn, smart, sexy... Finnes en diett for alt? Oslo: Statens institutt for forbruksforskning 2012 Contract No.: Fagrapport nr. 4.
14. Arnesen E. Smørkrise og margarinstrid. *Norsk Tidsskrift for Ernæring*. 2013;6-11.
15. Nordisk Ministerråd. Nordic nutrition recommendations 2012: integrating nutrition and physical activity. København: Nordisk Ministerråd; 2014.
16. Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssoni 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.
17. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2015; 36:2673-4.
18. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussel 2017.
19. Kulshreshtha A, Vaccarino V, Judd SE, Howard VJ, McClellan WM, Muntner P, et al. Life's Simple 7 and risk of incident stroke: the reasons for geographic and racial differences in stroke study. *Stroke*. 2013; 44:1909-14.
20. Lachman S, Peters RJ, Lentjes MA, Mulligan AA, Luben RN, Wareham NJ, et al. Ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular events in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23:986-94.
21. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366:321-9.
22. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376:112-23.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
24. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. *Jama*. 1999; 282:2012-18.
25. Daviglius ML, Stamler J, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Liu K, et al. Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Jama*. 2004; 292:1588-92.
26. Rose G. *Rose's Strategy of Preventive Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
27. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334:299.

28. 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; 37:2315-81.
29. 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:S76-99.
30. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2016; 67:733-9.
31. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet.* 1990; 336:129-33.
32. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LD, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet.* 1992; 339:563-9.
33. Shai I, Spence JD, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Parraga G, Rudich A, et al. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation.* 2010; 121:1200-8.
34. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation.* 1992; 86:1-11.
35. Björck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J.* 2009; 30:1046-56.
36. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen M-L, Rasmussen K, Thelle DS, et al. Trends in Modifiable Risk Factors are Associated with Declining Incidence of Hospitalized and Non-Hospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation.* 2016; 133:74-81.
37. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Männistö S, Jula S, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ.* 2016; 352:i721.
38. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ.* 2005; 331:614.
39. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT, Andersen K, Sigurdsson G, Thorsson B, et al. Analysing the large decline in coronary heart disease

- mortality in the Icelandic population aged 25-74 between the years 1981 and 2006. *PloS one*. 2010; 5:e13957.
40. Pedersen JI, Tverdal A, Kirkhus B. Kostendringer og dødelighetsutvikling av hjerte- og karsykdommer i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2004; 124:1532-6.
  41. Valsta LM, Tapanainen H, Sundvall J, Laatikainen T, Männistö S, Pietinen P, et al. Explaining the 25-year decline of serum cholesterol by dietary changes and use of lipid-lowering medication in Finland Public health nutrition. 2010; 13:932-38.
  42. Thorsson B, Steingrimsdottir L, Hallorsdottir S, Andersen K, Sigurdsson G, Aspelund T, et al. Changes in total cholesterol levels in Western societies are not related to statin, but rather dietary factors: the example of the Icelandic population. *Eur Heart J*. 2013; 34:1778-82.
  43. Capewell S, Ford ES. Why have total cholesterol levels declined in most developed countries? *BMC Public Health*. 2011; 11:641.
  44. Morrison JA, Glueck CJ, Woo JG, Wang P. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes retained from childhood to adulthood predict adult outcomes: the Princeton LRC Follow-up Study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012; 2012:6.
  45. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Jama*. 2003; 290:2277-83.
  46. Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, Siltala M, Ronnema T, Viikari J, et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation*. 2007; 116:1032-40.
  47. Niinikoski H, Pahkala K, Ala-Korpela M, Viikari J, Ronnema T, Lagstrom H, et al. Effect of repeated dietary counseling on serum lipoproteins from infancy to adulthood. *Pediatrics*. 2012; 129:e704-13.
  48. Nupponen M, Pahkala K, Juonala M, Magnussen CG, Niinikoski H, Ronnema T, et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood: effect of infancy-onset dietary counseling of low saturated fat: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation*. 2015; 131:605-13.
  49. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113:791-98.
  50. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33:1635-701.
  51. Pearson TA. Public Policy Approaches to the Prevention of Heart Disease and Stroke. *Circulation*. 2011; 124:2560-71.

52. Epstein FH. Coronary Heart Disease Epidemiology Revisited. *Circulation*. 1973; 48:185-94.
53. Onitiri AC, Lewis B, Bentall H, Jamieson C, Wisheart J, Faris I. Lipoprotein concentrations in serum and in biopsy samples of arterial intima A quantitative comparison. *Atherosclerosis*. 1976; 23:513-19.
54. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368:2004-13.
55. Jensen MK, Bertolia ML, Cahill LE, Agarwal I, Rimm EB, Mukamal KJ. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10:659-72.
56. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002; 417:750-4.
57. Williams KJ, Tabas I. The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:551-61.
58. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Jama*. 1996; 276:882-8.
59. Campos H, Moye LA, Glasser SP, Stampfer MJ, Sacks FM. Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *Jama*. 2001; 286:1468-74.
60. Grammer TB, Kleber ME, Marz W, Silbernagel G, Siekmeier R, Wieland H, et al. Low-density lipoprotein particle diameter and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2015; 36:31-8.
61. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC, Jr., et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007; 192:211-7.
62. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Current opinion in lipidology*. 2016; 27:473-83.
63. Jansen H, Samani NJ, Schunkert H. Mendelian randomization studies in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014; 35:1917-24.
64. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. *Jama*. 2016; 316:1289-97.
65. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:495-507.
66. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 291:1071-80.



67. 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; 60:2631-9.
68. Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *The Journal of nutrition.* 2005; 135:2075-8.
69. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ.* 1997; 314:112-7.
70. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *The American journal of clinical nutrition.* 2002; 75:191-212.
71. 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.
72. 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; 88:2771-9.
73. 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; 312:811-8.
74. Hegsted DM, Ausman LM. Diet, alcohol and coronary heart disease. *The Journal of nutrition.* 1988; 118:1184-96.
75. 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; 161:672-9.
76. Laaksonen DE, Nyssönen 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; 165:193-9.
77. 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; 380:572-80.
78. Nicholls SJ, Lundman P, Harmer JA, Cutri B, Griffiths KA, Rye KA, et al. Consumption of saturated fat impairs the anti-inflammatory properties of high-density lipoproteins and endothelial function. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:715-20.
79. 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; 58:881-7.
80. 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; 133:1838-50.
81. Cedo L, Metso J, Santos D, Sanchez-Quesada JL, Julve J, Garcia-Leon A, et al. Consumption of polyunsaturated fat improves the saturated fatty acid-

- mediated impairment of HDL antioxidant potential. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59:1987-96.
82. Kralova Lesna I, Suchanek P, Kovar J, Stavek P, Poledne R. Replacement of dietary saturated FAs by PUFAs in diet and reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 2008; 49:2414-8.
  83. Helsedirektoratet. Utviklingen i norsk kosthold 2016. Oslo: Helsedirektoratet2016.
  84. Totland TH, Melnæs BK, Lundberg-Hallén N, Helland-Kigen KM, Lund-Blix NA, Myhre JB, et al. Norkost 3: En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18-70 år. Oslo: Helsedirektoratet2012.
  85. Hansen LB, Myhre JB, Johansen AMW, Paulsen MM, Andersen LF. Ungkost 3: Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant elever i 4.- og 8.-klasse i Norge, 2015. Oslo: Folkehelseinstituttet2016.
  86. Helsedirektoratet. Utviklingen i norsk kosthold 2014. Oslo: Helsedirektoratet2015.
  87. Harika RK, Eilander A, Alsema M, Osendarp SJ, Zock PL. Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Annals of nutrition & metabolism*. 2013; 63:229-38.
  88. Harika RK, Cosgrove MC, Osendarp SJ, Verhoef P. Fatty acid intakes of children and adolescents are not in line with the dietary intake recommendations for future cardiovascular health: a systematic review of dietary intake data from thirty countries. *The British journal of nutrition*. 2011; 106:307-16.
  89. Eilander A, Harika RK, Zock PL. Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations? *Eur J Lipid Sci Technol*. 2015; 117:1370-77.
  90. Wang Q, Afshin A, Yakoob MY, Singh GM, Rehm CD, Khatibzadeh S, et al. Impact of Nonoptimal Intakes of Saturated, Polyunsaturated, and Trans Fat on Global Burdens of Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5.
  91. Aranceta J, Perez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *The British journal of nutrition*. 2012; 107 Suppl 2:S8-22.
  92. Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Oslo: Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten2015.
  93. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011; Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
  94. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Manual: Steps in the Academy Evidence Analysis Process. Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics2012.
  95. Stichting Voedingscentrum Nederland. Verzendig vet. 2016 [cited 2. april 2017]; Available from: <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/verzendig-vet.aspx>.



96. Anses. Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras. Maisons-Alfort: Anses2011.
97. AFSSA. Opinion of the French Food Safety Agency on the update of French population reference intakes (ANCs) for fatty acids Maisons-Alfort: AFSSA2010.
98. U. S. Department of Health and Human Services, Agriculture USDo. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. Washington, D. C.2015.
99. 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 Services2015.
100. 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.
101. 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; 70:869-78.
102. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Haag: Gezondheidsraad2015.
103. National Health and Medical Research Council. Australian Dietary Guidelines. Canberra: NHMRC2013.
104. FAO. Fats and fatty acids in human nutrition: Report of an expert consultation. Roma: Food And Agriculture Organization of The United Nations2010.
105. Keller U. Fette in der Ernährung: Aktualisierte Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungskommission (EEK). *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*. 2013:32-5.
106. DGE. Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung2015.
107. Ministry of Health. Eating and Activity Guidelines for New Zealand Adults. Wellington2015.
108. 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:S87-S99.
109. Tetens I. Evidensgrundlaget for Danske Råd om Kost og Fysisk Aktivitet. Søborg: DTU Fødevareinstituttet2013.
110. Ministry of Health of Brazil. Dietary Guidelines for the Brazilian Population. Brasilia: Ministry of Health of Brazil2015.
111. Fødevestyrelsen. De officielle kostråd. Glostrup: Fødevestyrelsen2013.
112. Valtion ravitsemusneuvottelukunta (det nasjonale ernæringsrådet). Terveysttä ruoasta: Suomalaiset ravitsemussuosituksset 2014. Tampere: Valtion ravitsemusneuvottelukunta2014.
113. mangerbouger.fr. Les 9 repères. Programme national nutrition santé (PNNS); [cited 2017]; Available from: [www.mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr).

114. Food Safety Authority of Ireland. Scientific Recommendations for Healthy Eating Guidelines in Ireland. Dublin: Food Safety Authority of Ireland 2011.
115. Embætti landlæknis. Grundvöllur ráðlegginga og ráðlagðir dagskammtar næringarefna. Reykjavík: Embætti landlæknis 2014.
116. Stichting Voedingscentrum Nederland. Richtlijnen Schijf van Vijf. Haag: Stichting Voedingscentrum Nederland 2016.
117. Public Health England. From Plate to Guide: What, why and how for the eatwell model. London: Public Health England 2016.
118. Schweizerische Gesellschaft für Ernährung. Schweizer Lebensmittelpyramide. Bern: Schweizerische Gesellschaft für Ernährung 2014.
119. Livsmedelsverket. Hitta ditt sätt - Att äta grönnare, lagom mycket och röra på dig. Uppsala: Livsmedelsverket 2015.
120. Vorster HH, Badham JB, Venter CS. An introduction to the revised food-based dietary guidelines for South Africa. *S Afr J Clin Nutr.* 2013; 26:S1-164.
121. DGE. 10 guidelines of the German Nutrition Society (DGE) for a wholesome diet. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.; 2013 [cited 2017 Mars]; Available from: <https://www.dge.de/index.php?id=322>.
122. Ministerium Frauen Gesundheit. Die Österreichische Ernährungspyramide. 2017 [cited 16. april 2017]; Available from: <http://www.bmgf.gv.at/home/Ernaehrungspyramide>.
123. Burlingame B, Nishida C, Uauy R, Weisell R. Fats and fatty acids in human nutrition: introduction. *Annals of nutrition & metabolism.* 2009; 55:5-7.
124. Skeaff CM, Miller J. Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective Cohort and Randomised Controlled Trials. *Annals of nutrition & metabolism.* 2009; 55:173-201.
125. 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.
126. 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; 5: Cd002137.
127. 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; 7:10.
128. 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; 130:1568-78.
129. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter 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; 89:1425-32.
130. 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; 32:1769-818.
131. NICE. Cardiovascular disease prevention - Public health guideline: National Institute for Health and Care Excellence 2010.
  132. NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical Guideline 181. NICE: NICE; 2014 [updated September 2016]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
  133. 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 3:1-82.
  134. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344:3-10.
  135. Heart & Stroke Foundation. Saturated Fat, Heart Disease and Stroke. Heart and Stroke Foundation of Canada; 2015.
  136. 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; 37:2999-3058.
  137. National Heart LaBl. Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Lifestyle Work Group 2013.
  138. 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; 114:136-53.
  139. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart.* 2014; 100:ii1-ii67.
  140. ter Borg S, Verlaan S, Mijnarends DM, Schols JMGA, de Groot LCPGM, Luiking YC. Macronutrient Intake and Inadequacies of Community-Dwelling Older Adults, a Systematic Review. *Annals of nutrition & metabolism.* 2015; 66:242-55.
  141. Smart NA, Marshall BJ, Daley M, Boulos E, Windus J, Baker N, et al. Low-fat diets for acquired hypercholesterolaemia. The Cochrane database of systematic reviews. 2011.
  142. 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; 107:303-24.
  143. 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; 33:687-95.

144. Foster RH, Wilson N. Review of the evidence for the potential impact and feasibility of substituting saturated fat in the New Zealand diet. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 2013; 37:329-36.
145. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013:CD009825.
146. 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.
147. Mensink RP. Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis. Geneva: WHO2016.
148. 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; 104:1586-600.
149. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 6:Cd011737.
150. 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:e000409.
151. 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; 295:655-66.
152. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Paavilainen E, Elosuo R. Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol*. 1983; 12:17-25.
153. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, Miettinen M, Elosuo R, Paavilainen E. Dietary prevention of coronary heart disease: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol*. 1979; 8:99-118.
154. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989; 2:757-61.
155. Leren P. The effect of plasma-cholesterol-lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Bull NY Acad Med*. 1968; 44:1012-20.
156. 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; 167:1247-59.
157. 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; 91:46-63.

158. Farvid MS, Ding M, Pan A, Chiuve SE, Steffen LM, Willett WC, et al. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 2014; 130:1568-78.
159. 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.
160. 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.
161. Watts GF, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64:202-09.
162. 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.
163. 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; 24:308-15.
164. 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; 12:384-90.
165. Kromhout D, Bloemberg B, Feskens E, Menotti A, Nissinen A. Saturated fat, vitamin C and smoking predict long-term population all-cause mortality rates in the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol*. 2000; 29:260-5.
166. 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; 145:876-87.
167. Willett WC. *Nutritional epidemiology*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
168. 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 1:1-58.
169. 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; 113:1640-61.
170. 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; 74:33-47.
171. 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; 7:7749-63.



172. 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:e002787.
173. 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; 24:460-9.
174. 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.
175. 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; 93:158-71.
176. 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; 24:90-100.
177. 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; 115:737-50.
178. 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:e31-42.
179. 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; 26:3-13.
180. 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; 60:1131-7.
181. 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:e76480.
182. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *European journal of nutrition.* 2013; 52:1-24.
183. 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; 73:259-75.
184. 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; 65:1027-31.
185. 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; 98:1066-83.



186. 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:e73965.
187. Chen M, Sun Q, Giovannucci E, Mozaffarian D, Manson JE, Willett WC, et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12:215.
188. 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; 103:1111-24.
189. Tong X, Dong JY, Wu ZW, 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; 65:1027-31.
190. 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; 103:1111-24.
191. 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:e0158118.
192. Whiteman D, Muir J, Jones L, Murphy M, Key T. Dietary questions as determinants of mortality: the OXCHECK experience. *Public health nutrition*. 1999; 2:477-87.
193. Voutilainen S, Nurmi A, Virtanen J, Mursu J, Tuomainen T-P. Voi ja sydäninfarktirisiki (Bruk av smør og risiko for hjerteinfarkt). *Suomen Lääkärilehti*. 2013; 68:2351-7.
194. Sayon-Orea C, Carlos S, Martínez-Gonzalez M. Does cooking with vegetable oils increase the risk of chronic diseases? A systematic review. *The British journal of nutrition*. 2015; 113:S36-48.
195. 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; 99:1331-50.
196. 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; 145:1549-58.
197. 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; 6:674-93.
198. Björck L, Rosengren A, Winkvist A, Capewell S, Adiels M, Bandosz P, et al. Changes in Dietary Fat Intake and Projections for Coronary Heart Disease Mortality in Sweden: A Simulation Study. *PLoS One*. 2016; 11:e0160474.

199. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België 2016. Brussel: Hoge Gezondheidsraad 2016.
200. Pace L, Gauci C, Lautier EC. Dietary Guidelines for Maltese Adults - Information for Professionals involved in Nutrition Education. Valletta: Ministry for Health 2016.
201. Ministerio de Salud. Guía alimentaria para la población Uruguaya: para una alimentación saludable, compartida y placentera. Montevideo: Ministerio de Salud 2016.
202. ICBF. Guías Alimentarias Basadas en Alimentos. Bogotá: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar 2015.
203. Ministry of Health. Food Based Dietary Guidelines for Jamaica. In: Jamaica MoH, editor. Kingston: Ministry of Health Jamaica; 2015.
204. Academia Nacional De Medicina. Guías Alimentarias y de Actividad Física. Mexico City: Instituto Nacional de Salud Pública 2015.
205. Fischer CG, Garnett T. Plates, Pyramids and Planets - Developments in national healthy and sustainable dietary guidelines: a state of play assessment. University of Oxford: FAO & Food Climate Research Network 2016.
206. Jakobsen MU, Dethlefsen C, Joensen AM, Stegger J, Tjønneland A, Schmidt EB, et al. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91:1764-8.
207. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:1538-48.
208. Hjerte- og karregisteret. Folkehelseinstituttet; 2015 [cited 15.04.2017]; Available from: <http://statistikk.fhi.no/hkr/>.
209. Vafeiadou K, Weech M, Altowajiri H, Todd S, Yaqoob P, Jackson KG, et al. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102:40-8.
210. Bjerme H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95:1003-12.
211. Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function. *Nutr Res Rev*. 2009; 22:18-38.
212. Hruby A, Hu FB. Saturated fat and heart disease: The latest evidence. *Lipid Technology*. 2016; 28:7-12.
213. Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-Gonzalez M, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102:1563-73.

214. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer M, Manson JE, Rimm EB, et al. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Internal Med.* 2016; 176:1134-45.
215. Zong G, Li Y, Wanders AJ, Alsema M, Zock PL, Willett WC, et al. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in US men and women: two prospective longitudinal cohort studies. *BMJ.* 2016; 355:i5796.
216. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368:1279-90.
217. Praagman J, Beulens JW, Alsema M, Zock PL, Wanders AJ, Sluijs I, et al. The association between dietary saturated fatty acids and ischemic heart disease depends on the type and source of fatty acid in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands cohort. *The American journal of clinical nutrition.* 2016; 103:356-65.
218. Praagman J, de Jonge EAL, de Jong JCK, Beulens JWJ, Sluijs I, Schoufour JD, et al. Dietary saturated fatty acids and coronary heart disease risk in a Dutch middle-aged and elderly population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36.
219. Evans I, Thornton H, Chalmers I, Glasziou P. *Testing Treatments - hva virker?* Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
220. 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; 295:643-54.
221. 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; 295:629-42.
222. 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.
223. 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.
224. Shapiro S. Is meta-analysis a valid approach to the evaluation of small effects in observational studies? *J Clin Epidemiol.* 1997; 50:223-9.
225. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ.* 2010; 340:c221.
226. Pigott TD. *Advances in meta-analysis.* Chicago: Springer; 2012.
227. Schwab U, Uusitupa M. Diet heart controversies – Quality of fat matters. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD.* 2015; 25:617-22.
228. Egger M, Schneider M, Smith GD. Meta-analysis Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 1998; 316:140.
229. Smit LA, Mozaffarian D, Willett W. Review of fat and fatty acid requirements and criteria for developing dietary guidelines. *Annals of nutrition & metabolism.* 2009; 55:44-55.

230. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985; 14:32-8.
231. Leosdottir M, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals: data from The Malmo Diet and Cancer Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14:701-6.
232. Margetts BM, Nelson M. Measuring dietary exposure in nutritional epidemiological studies. *Nutr Res Rev.* 1995; 8:165-78.
233. Subar AF, Freedman LS, Tooze JA, Kirkpatrick SI, Boushey C, Neuhauser ML, et al. Addressing Current Criticism Regarding the Value of Self-Report Dietary Data. *The Journal of nutrition.* 2015; 145:2639-45.
234. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet.* 2003; 362:212-4.
235. Bingham S, Luben R, Welch A, Low YL, Khaw KT, Wareham N, et al. Associations between dietary methods and biomarkers, and between fruits and vegetables and risk of ischaemic heart disease, in the EPIC Norfolk Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2008; 37:978-87.
236. Freedman LS, Schatzkin A, Midthune D, Kipnis V. Dealing with dietary measurement error in nutritional cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1086-92.
237. Arnesen E, Hjelmæsæth J, Rostrup E, Retterstøl K, Torheim LE. Vurdering av nye studier om saltinntak og helse. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring 2015.
238. Wolk A, Furuheim M, Vessby B. Fatty acid composition of adipose tissue and serum lipids are valid biological markers of dairy fat intake in men. *The Journal of nutrition.* 2001; 131:828-33.
239. Brevik A, Veierød MB, Drevon CA, Andersen LF. Evaluation of the odd fatty acids 15:0 and 17:0 in serum and adipose tissue as markers of intake of milk and dairy fat. *European journal of clinical nutrition.* 2005; 59:1417-22.
240. Sun Q, Ma J, Campos H, Hu FB. Plasma and erythrocyte biomarkers of dairy fat intake and risk of ischemic heart disease. *The American journal of clinical nutrition.* 2007; 86:929-37.
241. Risérus U, Marklund M. Milk fat biomarkers and cardiometabolic disease. *Current opinion in lipidology.* 2017; 28:46-51.
242. Jenkins BJ, Seyssel K, Chiu S, Pan PH, Lin SY, Stanley E, et al. Odd Chain Fatty Acids; New Insights of the Relationship Between the Gut Microbiota, Dietary Intake, Biosynthesis and Glucose Intolerance. *Sci Rep.* 2017; 7:44845.
243. Jenkins B, West JA, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (C15:0) and heptadecanoic acid (C17:0) in health and disease. *Molecules.* 2015; 20:2425-44.
244. Harris WS, Poston WC, Haddock CK. Tissue n – 3 and n – 6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis.* 2007; 193:1-10.
245. de Goede J, Verschuren WMM, Boer JMA, Verberne LDM, Kromhout D, Geleijnse JM. N-6 and N-3 Fatty Acid Cholesteryl Esters in Relation to Fatal CHD in a Dutch Adult Population: A Nested Case-Control Study and Meta-Analysis. *PloS one.* 2013; 8:e59408.
246. Del Gobbo LC, Imamura F, Aslibekyan S, Marklund M, Virtanen JK, Wennberg M, et al. omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biomarkers and Coronary

- Heart Disease: Pooling Project of 19 Cohort Studies. *JAMA Intern Med.* 2016; 176:1155-66.
247. Marklund M, Leander K, Vikstrom M, Laguzzi F, Gigante B, Sjogren P, et al. Polyunsaturated Fat Intake Estimated by Circulating Biomarkers and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in a Population-Based Cohort of 60-Year-Old Men and Women. *Circulation.* 2015; 132:586-94.
248. Willett W. Food Frequency Methods. In: Willett W, editor. *Nutritional Epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 70-95.
249. Næringslivsgruppen på matområdet. Felles innsats for å redusere inntaket av mettet fett. Oslo 2015.
250. Rasmussen LB, Andersen LF, Borodulin K, Enghardt Barbieri H, Fagt S, Matthiessen J, et al. Nordic monitoring of diet, physical activity and overweight. København: Nordic Council of Ministers 2012.
251. Matthiessen J, Andersen LF, Enghardt Barbieri H, Borodulin K, Knudsen VK, Thorgeirsdottir H, et al. The Nordic Monitoring System 2011-2014: Status and development of diet, physical activity, smoking, alcohol and overweight København: Nordic Council of Ministers 2017.
252. Astrup H, Løken EB, Andersen LF. Om effekten på inntak av utvalgte næringsstoffer ved å bytte til nøkkelhullsmerkede matvarer. Oslo: Universitetet i Oslo 2015.
253. Amcoff E, Konde ÅB, Jansson A, Färnstrand JS. Byta till Nyckelhålet - så påverkar det näringsintaget. Uppsala: Livsmedelsverket 2015.
254. Jensen AB, Ygil KH, Kørup K, Christensen T, Fagt S. Den potentielle effekt af at spise Nøglehulsmærkede produkter på næringsstofindtag og indtag af fuldkorn. Søborg: DTU Fødevareinstituttet 2015.
255. 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; 63:104-9.
256. Lewington S, Whitlock S, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370:1829-39.
257. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388:1659-724.
258. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016; 133:187-225.
259. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; 99:779-85.



260. Rodríguez-Monforte M, Flores-Mateo G, Sánchez E. Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The British journal of nutrition*. 2015; 114:1341-59.
261. Schwingshackl L, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015; 115:780-800.
262. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, et al. Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation*. 2015; 132:2212-9.
263. Tapsell LC, Neale EP, Hu FB. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2016; 7:445-54.
264. Poulsen SK, Due A, Jordy AB, Kiens B, Stark KD, Stender S, et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014; 99:35-45.
265. Uusitupa M, Hermansen K, Savolainen MJ, Schwab U, Kolehmainen M, Brader L, et al. Effects of an isocaloric healthy Nordic diet on insulin sensitivity, lipid profile and inflammation markers in metabolic syndrome -- a randomized study (SYSDIET). *Journal of internal medicine*. 2013; 274:52-66.
266. Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008; 108:257-65.
267. Zhang X, Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. APOA5 genotype modulates 2-y changes in lipid profile in response to weight-loss diet intervention: the Pounds Lost Trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 96:917-22.
268. Corella D, Portoles O, Arriola L, Chirlaque MD, Barricarte A, Frances F, et al. Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2011; 22:487-94.
269. Casas-Agustench P, Arnett DK, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, et al. Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014; 114:1954-66.
270. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *The Journal of nutrition*. 2012; 142:824-31.
271. Dominguez-Reyes T, Astudillo-Lopez CC, Salgado-Goytia L, Munoz-Valle JF, Salgado-Bernabe AB, Guzman-Guzman IP, et al. Interaction of dietary fat intake with APOA2, APOA5 and LEPR polymorphisms and its relationship



- with obesity and dyslipidemia in young subjects. *Lipids in health and disease*. 2015; 14:106.
272. Blanco-Rojo R, Delgado-Lista J, Lee YC, Lai CQ, Perez-Martinez P, Rangel-Zuniga O, et al. Interaction of an S100A9 gene variant with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance in 3 populations of different ancestries. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 104:508-17.
273. Zheng JS, Arnett DK, Parnell LD, Smith CE, Li D, Borecki IB, et al. Modulation by dietary fat and carbohydrate of IRS1 association with type 2 diabetes traits in two populations of different ancestries. *Diabetes care*. 2013; 36:2621-7.
274. Walker CG, Loos RJ, Olson AD, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, et al. Genetic predisposition influences plasma lipids of participants on habitual diet, but not the response to reductions in dietary intake of saturated fatty acids. *Atherosclerosis*. 2011; 215:421-7.
275. Larsen SC, Angquist L, Ostergaard JN, Ahluwalia TS, Vimalaswaran KS, Roswall N, et al. Intake of Total and Subgroups of Fat Minimally Affect the Associations between Selected Single Nucleotide Polymorphisms in the PPARgamma Pathway and Changes in Anthropometry among European Adults from Cohorts of the DiOGenes Study. *The Journal of nutrition*. 2016; 146:603-11.
276. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism: clinical and experimental*. 1965; 14:776-87.
277. Yu S, Derr J, Etherton TD, Kris-Etherton PM. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *The American journal of clinical nutrition*. 1995; 61:1129-39.
278. Hulshof KF, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, et al. Intake of fatty acids in western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR Study. *European journal of clinical nutrition*. 1999; 53:143-57.
279. Becker W, Eriksson A, Haglund M, Wretling S. Contents of total fat, fatty acids, starch, sugars and dietary fibre in Swedish market basket diets. *The British journal of nutrition*. 2015; 113:1453-65.
280. Upublisert beregning av Forbruksundersøkelsen 2004-06. 2008.
281. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, Schulz CA, Sonestedt E, Wallstrom P, et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 101:1065-80.
282. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 104:1209-17.
283. Guasch-Ferre M, Becerra-Tomas N, Ruiz-Canela M, Corella D, Schroder H, Estruch R, et al. Total and subtypes of dietary fat intake and risk of type 2 diabetes mellitus in the Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2017; 105:723-35.

284. Ohlsson L. Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food & Nutr Res.* 2010; 54.
285. Livingstone KM, Lovegrove JA, Givens DI. The impact of substituting SFA in dairy products with MUFA or PUFA on CVD risk: evidence from human intervention studies. *Nutr Res Rev.* 2012; 25:193-206.
286. Djousse L, Pankow JS, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Kabagambe EK, et al. Influence of saturated fat and linolenic acid on the association between intake of dairy products and blood pressure. *Hypertension.* 2006; 48:335-41.
287. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, Bray GA, Sutherland B, Krauss RM. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition.* 2016; 103:341-7.
288. Alonso A, Zozaya C, Vazquez Z, Alfredo Martinez J, Martinez-Gonzalez MA. The effect of low-fat versus whole-fat dairy product intake on blood pressure and weight in young normotensive adults. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association.* 2009; 22:336-42.
289. Lovegrove JA, Hobbs DA. New perspectives on dairy and cardiovascular health. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2016; 75:247-58.
290. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328:1490.
291. Lamarche B, Givens DI, Soedamah-Muthu S, Krauss RM, Jakobsen MU, Bischoff-Ferrari HA, et al. Does Milk Consumption Contribute to Cardiometabolic Health and Overall Diet Quality? *Can J Cardiol.* 2016; 32:1026-32.
292. Drouin-Chartier JP, Brassard D, Tessier-Grenier M, Cote JA, Labonte ME, Desroches S, et al. Systematic Review of the Association between Dairy Product Consumption and Risk of Cardiovascular-Related Clinical Outcomes. *Advances in nutrition (Bethesda, Md).* 2016; 7:1026-40.
293. Wang X, Lin X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G, Pan A, et al. Red and processed meat consumption and mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Public health nutrition.* 2016; 19:893-905.
294. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372:2387-97.
295. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017.
296. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359:2195-207.